

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE GELEN HASTALARIN,  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA BAKILARAK, AKUT  
KORONER SENDROM TANISI KOYMADA  
BELİRLEYİCİLİĞİNİ DEĞERLENDİRME**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa Uğur GÖKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Fatih Esad TOPAL**

**İZMİR-2015**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE GELEN HASTALARIN,  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA BAKILARAK, AKUT  
KORONER SENDROM TANISI KOYMADA  
BELİRLEYİCİLİĞİNİ DEĞERLENDİRME**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa Uğur GÖKTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Fatih Esad TOPAL**

**İZMİR-2015**

**TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE GELEN HASTALARIN,  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANINA BAKILARAK, AKUT  
KORONER SENDROM TANISI KOYMADA  
BELİRLEYİCİLİĞİNİ DEĞERLENDİRME**

**TEZİ HAZIRLAYAN**

**Dr. Mustafa Uğur GÖKTAŞ**

Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı : .....

(Ünvanı-Adı Soyadı-Çalıştığı Üniversite)

Üye : .....

(Ünvanı-Adı Soyadı-Çalıştığı Üniversite)

Üye : .....

(Ünvanı-Adı Soyadı-Çalıştığı Üniversite)

Üye : .....

(Ünvanı-Adı Soyadı-Çalıştığı Üniversite)

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Acil Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım;Acil Tıp Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Erden Erol ÜNLÜER ve Acil Tıp Anabilim Dalı İdari Sorumlusu Doç. Dr. Fatih Esad TOPAL 'a teşekkür ederim.

Tez araştırması, sonuçların değerlendirilmesi ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Esad TOPAL'a, tezin oluşumundaki aşamalarda yardımını esirgemeyen Uzm.Dr.Pınar Yeşim AKYOL'a teşekkür etmeyi borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistanve uzman doktor arkadaşlarıma, Acil Tıp Anabilim Dalı sekreterlerimize ve Acil Tıp Anabilim dalında çalışan tüm hemşire, personel ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma,yardımlarını, bilgilerini, emeklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerinden hayatın her aşamasında kuvvet aldığım, sevgili eşim Seçil GÖKTAŞ'a ve dünya tatlısı kızlarım Elanaz ve Almila'ya, bizlere her türlü fedakârlıkları ve anlayışları için değerli ailelerimize teşekkür ederim.

Dr.Mustafa Uğur GÖKTAŞ

İZMİR-2015

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR .....	VI
GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.2. Epidemiyolojisi .....	4
2.3. Akut Koroner Sendromlar .....	7
2.3.1. İnsidansı ve Prevalansı.....	8
2.3.2. Genel Risk Faktörleri.....	8
2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet .....	8
2.3.2.2. Aile Öyküsü .....	9
2.3.2.3. Diyabet .....	9
2.3.2.4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite.....	9
2.3.2.5. Hipertansiyon .....	10
2.3.2.6. Sigara .....	10
2.3.2.7. Dislipidemi.....	11
2.3.2.8. Diğer Değişirilebilir Risk Faktörleri.....	11
2.3.3. Akut Koroner Sendromların Fizyopatolojisi .....	12
2.3.3.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz.....	12
2.3.3.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon.....	13

2.3.4. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi .....	15
2.3.4.1. Biyokimyasal Belirteçler.....	16
2.3.4.2. Risk Derecelendirmesinde Troponinler .....	17
2.3.4.3. İnflamasyon Belirteçleri.....	17
2.3.5. Akut Koroner Sendromlarda Risk Puanları .....	17
4. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	18
4.1. Hasta Seçimi.....	18
4.2. Değerlendirilen Parametreler.....	19
4.3. Yöntem .....	19
4.4. İstatistiksel Analiz .....	20
5. BULGULAR.....	20
6. TARTIŞMA .....	30
7. SONUÇ .....	32
ÖZET.....	33
SUMMARY .....	35
8. KAYNAKÇA.....	37

## TABLÖLARDİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Miyokard iskemisi nedenleri .....	3
<b>Tablo 2:</b> Seçilen ülkelerde popülasyonun her 100.000'inde koroner kalp hastalığına bağlı ölümler (İngiltere Kalp Vakfı'ndan alınmıştır).....	4
<b>Tablo 3:</b> Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı.....	21
<b>Tablo 4:</b> Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre WBC değerleri ortalama dağılımı.....	22
<b>Tablo 5:</b> Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre N/L oranları ortalama dağılımı .....	24
<b>Tablo 6:</b> Olguların N/L oranlarına göre Troponin-I pozitifliği oranları dağılımı .....	27
<b>Tablo 7:</b> Olguların N/L oranlarına göre CK-MB pozitifliği oranları dağılımı.....	27
<b>Tablo 8:</b> Olguların N/L oranlarına göre KAH hikayesi varlığı oranları dağılımı .....	28
<b>Tablo 9:</b> Olguların N/L oranlarına göre ek hastalık hikayesi varlığı oranları dağılımı .....	28
<b>Tablo 10:</b> Olguların N/L oranlarına göre kesin tanı oranları dağılımı .....	29



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnflamasyon iskemik olaylara neden olabilecek tehlikeli bir döngüye yol açar. ....	1
Şekil 2: 2007/08 yılı koroner hastalarında yaş dağılımı .....	5
Şekil 3: TEKHARF’de ölüm sebebi dağılımı (1990-2010, n=641) .....	6
Şekil 4: Türk yetişkinlerinde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner kökenli ölüm sayılarını simgeleyen şema.....	7
Şekil 5: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri.....	13
Şekil 6: CD40’in hücreler arası etkileşimlerindeki rolü. (Kaynak: 72 ).....	14
Şekil 7: AKS tanılı tipik bir hastada biyolojik belirteç düzeyleri.....	16
Şekil 8: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı .....	21
Şekil 9: Olguların taburcu şekilleri dağılımı .....	22
Şekil 10: WBC değerleri ortalama dağılımının grafiksel yorumu.....	24
Şekil 11: N/L oranları ortalama dağılımının grafiksel yorumu .....	26

## KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACC/ESC:</b>	American College ofCardiology /European Society ofCardiology
<b>ADP:</b>	Adenozindifosfat
<b>AKS:</b>	Akut koroner sendrom
<b>AMI:</b>	Akut miyokard enfarktüsü
<b>BK / WBC:</b>	Beyaz kan hücresi
<b>BKİ:</b>	Beden kitleindeksi
<b>CRP:</b>	C-reaktifprotein
<b>DM:</b>	Diyabetes mellitus
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>GRACE:</b>	Global Registry ofAcute CoronaryEvents
<b>İKÇÜAEAHA:</b>	İzmirKâtipÇelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>KABG:</b>	Koroner arter bypas grefti
<b>KAG:</b>	Koroner Anjiyografi
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KBY:</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>KKH:</b>	Koroner kalp hastalığı
<b>KKY:</b>	KonjestifKalp Yetmezliği
<b>KOAH:</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LDL-K:</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein

<b>NCEP:</b>	UlusalKolesterol EğitimProgramı
<b>NLR:</b>	Nötrofil / lenfosit oranı
<b>NSTEMI:</b>	ST segmentyükselmesi olmayan MI
<b>STEMI:</b>	ST segmentyükselmesi olan MI
<b>TEKHARF:</b>	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>TG:</b>	Trigliserid
<b>TIMI:</b>	Trombolysis İn Myocardial İnfarction
<b>TK:</b>	Totalkolesterol
<b>USAP:</b>	Unstabil angına pectoris

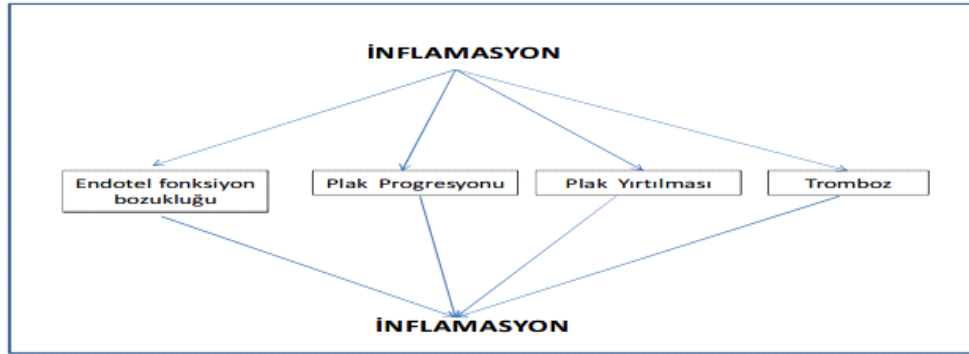
## GİRİŞ

Yetişkinlerde erken ölümün başlıca nedenlerinden birisi Koronerarterhastalığıdır(KAH). Avrupa'daki tüm ölümlerin %49'undankardiyovaskülerhastalıklar sorumludur.

(1)Altmışbeşyaşındanöncemeydanagelenherüçölümden

neredeysibirikardiyovaskülerhastalıklarabağlıdır.Kardiyovaskülerhastalıklar sağlıkmaliyetlerininartmasınakatkıda bulunurken,bir yandan da engellilikve işgücükaybınayolaçar.Aterosklerozgelişimiuzun yıllaralankronik bir süreç olup, bu süreç içerisindeorgantutulumugerçekleşmiştir.Bu aşamada uygulanacakolantedavi,palyatifveyasekonderetkeneyönelikolmaktadır. Ateroskleroz, başlangıçtanprogresyonakadarherbasamağındakronikinflamasyonunrolaldığı, çok basamaklıveherriskfaktörününalttayataninflamatuarsüreci hızlandırarakpatogeneze katkıdabulunduğubirhastalıklaraktanımlanmaktadır.(2)

İnflamasyonendotelfonksiyonbozukluğuna neden olup, sonrasında aterosklerotikplağın progresyonuna ve bunun sonucunda da damarın tıkanmasınayolaçabilmektedir.(3-4)



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

İnflamatuvar reaksiyon, Akut koronersendromda ( AKS) sadece doku hasarına olan bir yanıtı göstermemekte; aynı zamanda kötü gidişatın öncülüğünü yapmaktadır.(5) Rüptüre plakların prevalansıya, inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği birbirine paraleldir.Bir çok inflamatuvar molekül olmakla beraber, AKS tanıli hastalarda risk sınıflaması için en yaygın olarak C-reaktif protein (CRP), bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır.(6)İnflamatuvar süreçte lökositler çok

önemli bir rol sahiptir. KAH tanısı olmayan hastalarda, kardiyovasküler sonuçları öngörmekte beyaz kan hücresi (WBC) sayımı ve alt tipleri de bir inflamatuvar biyogösterge olarak çalışılmıştır. (7-8) Plak rüptürünün başlamasında nötrofiller rol oynamaktadır. (9) Yükselmiş nötrofil düzeyleri yüksek AKS riskiyle kardiyovasküler sonuçları arasında ilişkiyi göstermektedir. (10) Yapılan klinik çalışmalar, nötrofillerin akut koroner sendrom olgularında aktive olduğunu göstermiştir. (11,12)

Nötrofiller sadece akut enfeksiyonlarla ilişkili olmayıp, ayrıca AKS durumunda perfüzyon hasarı ile ilişkili olabilir. (13,14) Kardiyak olmayan hastalıklarda ve perkütan girişim yapılan hastalarda prognostik bir belirteç olarak nötrofil / lenfosit oranı (NLR) daha önce de kullanılmıştır. (15-16)

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

Daha önceki çalışmalarda artmış nötrofil sayısının ST-segmente elevasyonu olan miyokard enfarktüsünde daha kötü anjiyografik sonuçlar (32), geniş enfarkt alanı (17) ve daha kötü kısa dönem prognoz (18) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Birçok biyokimyasal mekanizmanın yönetiminde nötrofiller rol alır. Biyokimyasal mekanizmalar arasında nitrik oksit metabolitlerinin, trombosit agregasyon faktörlerinin, sitotoksik oksijen radikallerinin (19), miyel peroksidaz (20), elastaz (21), çeşitli hidrolitik enzimlerin salgılanması içermektedir. (22) Akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni, artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres yanıtı olarak kabul edilmektedir. (23) NLR bu iki WBC alt tipinin öngördürücü riski tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir.

NLR'nin taburculuk sonrası mortaliteyi total WBC sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü Horne ve arkadaşları yaptıkları çalışmada saptamışlardır. (24)

## 2. GENELBİLGİLER

### 2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koronerarterhastalığı,koronerarterkanakımınınateromatözbirplakla daralmasıveya tıkanması sonucu miyokardınbeslenmesinibozançeşitlifaktörlerinoluşturduğu hastalıklaradlandırılabilir. (Tablo 1 ).

**Tablo 1:** Miyokard iskemisi nedenleri



Koroner arter hastalığında esas olay aterotrombozdur. Endotel disfonksiyonu koroner damar yatağındaki aterosklerotik tutulum başlamadan önce ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonrasıenflamasyon, lipid birikimi, fibröz hiperplazi ve sonuçta aterosklerotik plak meydana gelir.

KAH klinikte değişik şekillerde karşımıza çıkar. Bu durumlar hastalığın farklı evreleri gibi algılanmamalı ve birbirileri aralarında geçişler ve örtüşmeler gösterebileceği akılda tutulmalıdır.Koroner arter hastalığının bu farklı ortaya çıkış biçimleri ise şunlardır:

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

## 2.2. Epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranları son dört dekatta azalmış olmasına rağmen tüm dünyada halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.(25) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) KAH halen 35 yaş ve üzeri ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Avrupa'da ise yıllık 4.3 milyon ölümün % 48'i ( kadınlar % 54 , erkekler % 43 ) başta KAH ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara bağlı olmaktadır.(26)

Bu oran gelir düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde daha yüksek olmaktadır.(27)

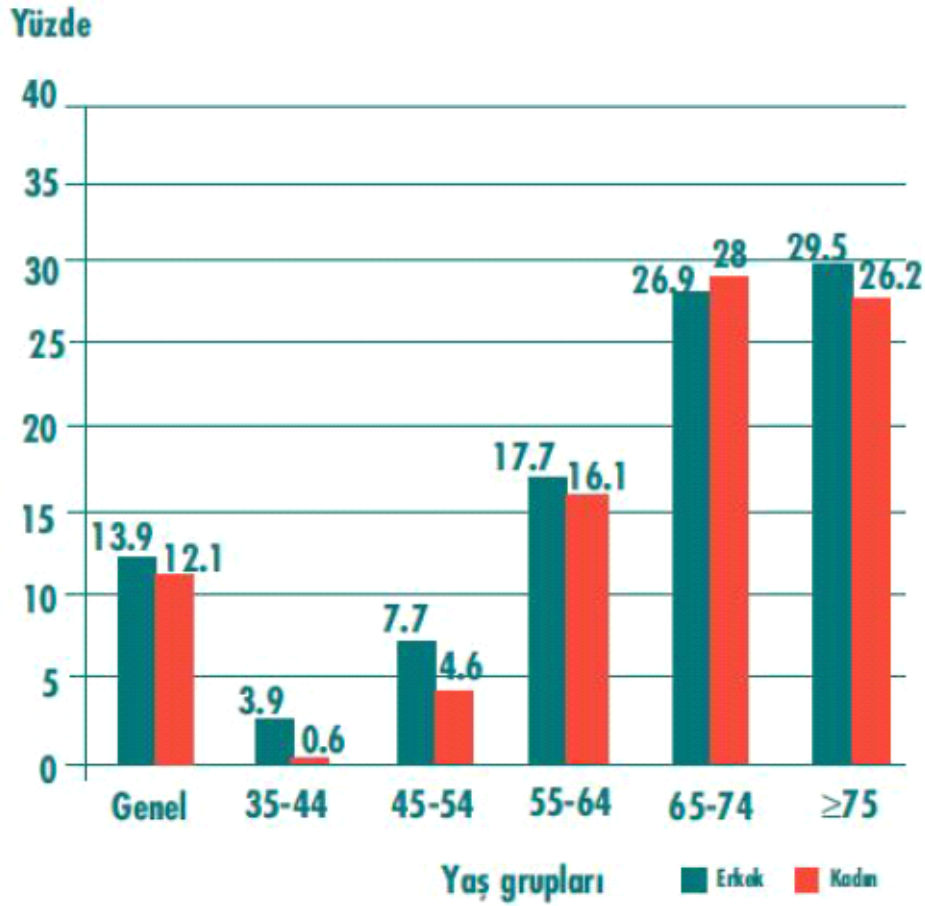
Koroner arter hastalığı toplumumuzda da dünya ülkelerinde olduğu gibi en fazla ölüme ve iş gücü kaybına sebep olan önemli sağlık sorunudur. Koroner mortalite açısından Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır.(28) Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir ( Tablo 2 ).

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

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

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri ( TEKHARF ) çalışmasında nedeni bilinen ölümlerin % 42.5'inin koroner kalp hastalığı kökenli olduğu bildirilmiştir. Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı % 6.7 bulunmuştur. Bölgelere göre en yüksek Karadeniz ve Marmara bölgelerinde, en düşük ise Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca TEKHARF'in 2005 yılı tarama verilerine göre kardiyovasküler kökenli ölümlerin yükselme eğilimlerini koruduğu rapor edilmiştir.(29,30)

Türkiye'de Koroner kalp hastalığının cinsiyet ve yaş grubuna katmanlanan prevalansı Şekil 2'de görülmektedir. Bu grafikte, prevalanslar eski verilere kıyasla 50 yaş ve üstü kesimde % 80 oranında artmıştır.



Şekil 2: 2007/08 yılı koroner hastalarında yaş dağılımı

TEKHARF çalışmasına göre son 20 yılda kaydedilen toplam 641 ölümün nedenlere göre dağılımı Şekil 3'te görülmektedir.

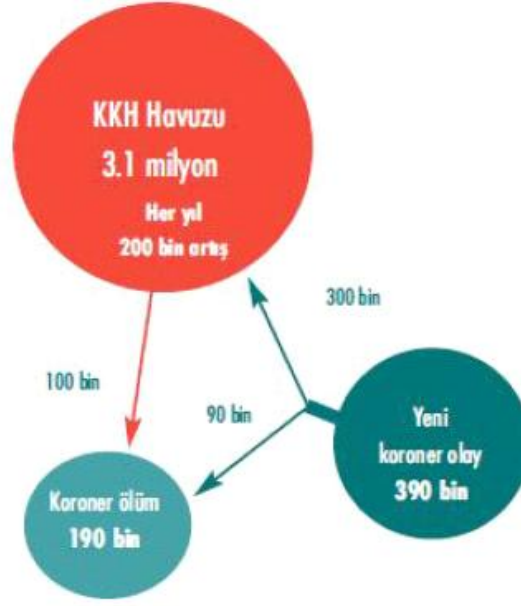




**Şekil 3:** TEKHARF’de ölüm sebebi dağılımı (1990-2010, n=641)

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

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



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

### 2.3. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS) akut miyokard iskemisine bağlı ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla karakterize bir durumdur. Akut koroner sendrom tanı ve tedavide son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen halen ülkemizde ve tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı için hazırladığı yaşamı kısıtlayan hastalıklar listesinde; tüm dünyada, koroner kalp hastalığının (KKH) birinci, inmenin ise dördüncü olacağı bildirilmektedir.[31] Tam koroner tıkanma, ST yükselmeli (STEMI) veya ST yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMI) ile sonuçlanır. Kısmi koroner tıkanma trombus ve plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolizasyonu sonucunda olur. Miyokard nekrozunun duyarlı belirteçlerinin (örn; troponinler) salınımının, miyokard hücre nekrozunu gösterdiği kabul edilir ve miyokard enfarktüsü tanımını tamamlar.(32) Belirteçlerde yükselme tespit edilmezse, kararsız angina terimi kullanılır ve bu durumda kalp dışı ayırıcı tanı düşünülmelidir.(33)

Klinikte, akut koroner sendrom terimi başlangıç tanısı olarak kullanılır. EKG vebiyolojik belirteç sonuçlarına göre tanı daha sonra düzeltilir. İlk tedavi amaçlı adımlar, çekilen ilk EKG’de ST segmentine dayanır.

### 2.3.1. İnsidansı ve Prevalansı

AmerikanKalpBirliğisadeceAmerika’dayıda1.1milyonmiyokardenfarktüsü meydana geldiğini ve bu hastalardan %40’nın öleceğini tahmin etmektedir. Ölümünün yaklaşıkyarı, hastatıbbitedavigörmeden meydana gelmektedir.(34)

BütünAKS’lerininsidansı,STEMİinsidansının yaklaşıkküçkatıdır.ŞüpheliAKSile başvuran hastalarda, başlangıçtanısı%44’ünde kararsız angina,%45’inde şüpheli veya ‘dışlanan’ AMI ve gerikalanı dabelirsiz göğüs ağrısıdır.(35)

Miyokard infarktüsü tahminleri, popülasyonlar ve çalışmadüzenlerine göre değişiklik gösterir. Ancak, prevalans çalışmalarında elde edilen veriler birleştirildiğinde, bu veriler toplumdaki erkeklerin yaklaşık %4’ünün ve kadınların yaklaşık %2’sinin miyokard infarktüsü geçirdiğini düşündürür. (36)

### 2.3.2. Genel Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişimi ve AKS görülme riski ile değiştirilebilir (örn; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom) ve değiştirilemez risk faktörleri (örn: cinsiyet ve yaş) ilişkilidir. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra yapılan birçok araştırmada doğrulanmıştır. Koroner arter hastalığının patofizyolojisinde her ne kadar primer etken dislipidemi olsada diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri vardır.

#### 2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet

AKS gelişiminin güçlü bağımsız öngördürücü faktörüdür. Erkeklerdeki yaşla birlikte artar (36) Menopozdan sonra kadınların riski artar, fakat aynı yaşta erkekler göre daha düşük olmayadevameder.(37) Pre-menopozal kontraseptif ilaç alan kadınlarda da risk artmaktadır.

TEKHARFkohortundadiğerfaktörlerdenbağımsızolarak,heryaşınKKHolasılığın erkekte%6.1 , kadında%6.6yükselttiğigösterilmiştir.Budemektirki ,heronyilyaşlanma KKHolasılığınıTürkerkeğinde1.8kat,kadında1.9katarttırmaktadır. (38)

#### 2.3.2.2. Aile Öyküsü

Koronerhastalığıçinen güçlüaile hikayesibirinciderecebiryakındaerkenyaştakoroner kalphastalığı öyküsü olmasıdır. Bu durum, AKSgelişimriskini1,3-1,6 katarttırmaktadır. (39)

#### 2.3.2.3. Diyabet

Diyabetesmellitus'lu (DM) (özellikle tip2 DM) hastalarda kardiyovaskülenenedenlerdenölüm riski , diyabetli olmayanlara göreiki-altı kat daha yüksektir. EPICNorfolk'un10.232hastayı kapsayan analizleri ,45-79 yaşarasındakerkekvekadınlardaHbA1cdüzeylerindeki%1'lik artışın kardiyovasküler olaylardavetümmenedenlerebağlımortalitede%20-30'lukbir artışla ilişkilili olduğunu göstermiştir.UlusalKolesterol EğitimProgramı(NCEP)raporunda,DMbirkoronerarterhastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

Akut ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü diyabetiklerarasındamortalitedahayüksektir. Unstabil (Kararsız)anginavenon-STsegmentelevasyonlu(40,41)miyokard infarktüsünü içeren akut koroner sendromun geniş bir spektrum ile beraber diyabetik hastalar arasındaki sonuçlar , diyabetik olmayanlara göre oldukça kötüdür.(42)

Diyabetik hastalarınST-segment elevasyonluMI'ı takiben kalp yetersizliği ,kardiyojenik şok,tekrarlayanMIve inmenin dahil olduğu komplikasyonlardan zarar görme olasılığı daha fazladır. (43)

#### 2.3.2.4. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda dramatik olarak obezitede artış görülmüştür. Yapılan çalışmalarda obezitenin;diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi,koronerarter hastalığı riskini ve bazı kanserlerin riskini arttırdığı

1 gösterilmiştir. (44) BirleşikDevletler'de beden kit le indeksi( BKİ )erkeklerde 27.8kg/m<sup>2</sup>'yive kadınlarda 27.3kg/m<sup>2</sup>'yigeçti ğizaman o kişinin obez olduğu söylenmektedir.(45)

KAHiçin obeziteden kaynaklanan majormetabolik değişiklikler şunlardır;

1.Aşağıdakileri içeren aterojenik dislipidemi:

a. Artmış total kolesterol

b. Artmış serum trigliseridleri

c. Azalmış düşük yoğunluklu lipoprotein parçacık büyüklüğü

d. Azalmış serum yüksek yoğunluklu lipoprotein

2.Hipertansiyon

3.İnsülin direnci ve glukoz intoleransı

4.Koagülasyon sistemindeki bozukluklar (prokoagulan durum)(46)

İnsülin duyarlılığının biyolojik belirteci olan ve ateroskleroz gelişimini önlemede rol oynayan adiponektin, obezi tede azalır. (47) 10.000'den fazla bireyi kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Taraması'nda (TNHNES, National Health Nutrition Examination Survey ), metabolik sendrom miyokard infarktüsünü bağımsız olarak ikkat arttırmıştır.(48) Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak ikkat artırır.(49)

2.3.2.5. Hipertansiyon

Koroner kalp hastalığı ile hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki söz konusudur. Kan Basıncı Düşürücü Tedaviye İlişkinin Şirliği Çalışmaları'na göre; kan basıncında azalman ekadar fazlaysa kardiyovasküler olar riskindeki azalmanında okadar büyük oldu ğu bulunmuştur.

2.3.2.6. Sigara

Koroner kalp hastalığı için major bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. En yaygın önlenbilir ölüm sebebidir. Sigara içilmesi sonucunda oksijen taşıma kapasitesinde azalma, vazokonstriksiyon,

trombosit adezyonu ve hiperkoagülabilite, katekolamin salgılanması ve endotel disfonksiyonu meydana gelir. (50,51) Aspirin kullanımı olsa bile sigara içilmeye devam edilmesi durumunda, trombosit adezyon ve agregasyonunda artış olup kanın pıhtılaşmasında rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (52-53-54) Sigara içilmesinde kronik sigara dumanı maruziyetinde lokal hipoksi sonucu olarak damar duvarında subendotelial ödem ve lipid birikiminin olduğu görülmüştür. Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapıldığı bir meta-analizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. (55)

### 2.3.2.7. Dislipidemi

Koroner arter hastalığının en önemli öngördürücü risk faktörüdür. Total kolesterol (TK) veya düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) düzeyi ile KAH olayları arasındaki güçlü, bağımsız, sürekli dereceli ilişki bütün dünyada tüm yaş gruplarındaki kadın ve erkeklerde keskin bir şekilde gösterilmiştir. (56,57) Genel olarak, LDL-K düzeyindeki %1'lik bir artış KAH riskinde %2-3'lük bir artışa yol açabilmektedir. KAH ile en kesin ilişkisi olan dislipidemi, LDL-K yüksekliğinin neden olduğu lipid bozukluğudur. LDL'nin homojen bir partikül olmayıp, büyüklük ve yoğunluk gibi farklı moleküler özelliklere sahip türlerden oluştuğu da akılda tutulmalıdır.

### 2.3.2.8. Diğer Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Sistemik inflamasyon artışı, çevresel faktörler, yüksek homosistein, CRP, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve trombosit reaktivitesindeki değişimi gibi nedenler dolaylı ya da dolaysız olarak koroner arter hastalığıyla ilişkili olabilir.

Yine düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde ileriki yaşamlarında, koroner kalp hastalığı olma riskinde 2-3 kat artış olduğu tespit edilmiştir. (58) Doğum kilosunun düşük olması koroner arter hastalığı dışında tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastalığına yakalanma riskini de arttırdığı tespit edilmiştir. Bulgular, koroner kalp hastalığının fetalyaşamda programlandığı varsayımınayolaçmıştır.

(“Barker Hipotezi ”).

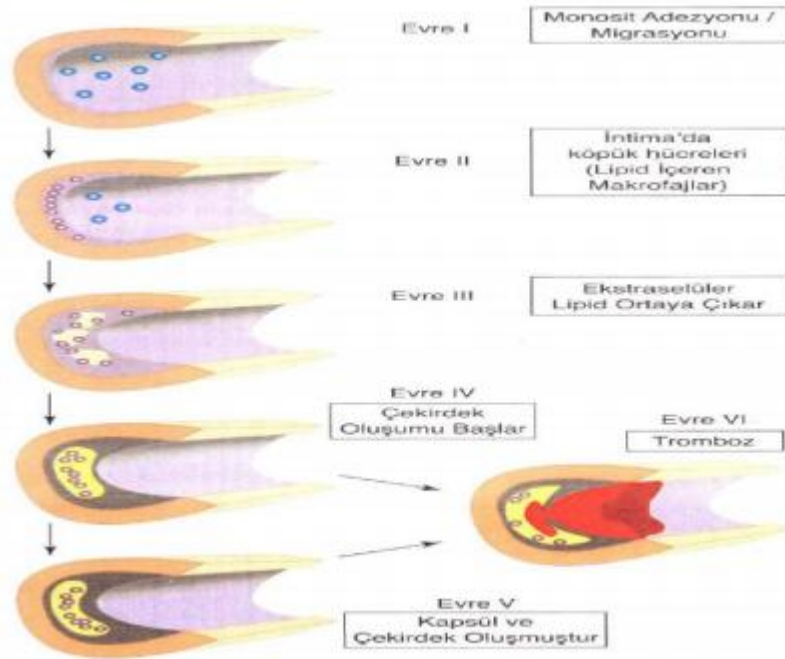
### 2.3.3. Akut Koroner Sendromların Fizyopatolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının, karotid arter hastalığının ve periferik arter hastalığının en sık görülen nedenidir, fakat tek başına nadiren ölümcüldür. (59,60)

#### 2.3.3.1. Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak tabyutlu elastik ve büyük arterlerde meydana gelen kronik ve multifokal immün inflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır. (61) Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında başlayan ileriki yaşamda ortaya çıkan progresif bir hastalıktır. Başlangıç lezyon intima tabakasında olup yağlı çizgilenmeler şeklinde kendini gösterir.

Ateroskleroz; intimal düz kashücre proliferasyonu, monositlerin oluşum makrofaj ve T lenfositlerinin infiltrasyonu, kollajen, elastin lifleri, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matrisi, hücreleri içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda özellikle serbest kolesterol ve yakolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize bir süreçtir. (62 – 63) (Şekil 5).



Şekil 5: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri

### 2.3.3.2. Sistemik ve Lokal İnflamasyon

Üç temel mekanizma ile gerçekleşir. Aterosklerotik plaki içindeki inflamasyon; monosit toplanması, makrofaj aktivasyonu ve serbest radikallerin salınımı ile görülür. Bunun sonucu, metalloproteinaz aktivasyonu ve plakların destabilizasyonudur. İkincisi, paradoks vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, trombin-endotelin-1 salınımı ve sempatik uyarım ile tetiklenen endotel disfonksiyonu ile bağlantılıdır.

Üçüncüsü, trombojen sitenitrik oksit, prostasiklin, protein C/S ve doku plazminojen aktivatörünün endojen konsantrasyonları ile doküfaktörü ve endotel kökenli apoptotik mikropartikülleri içeren plak bileşenlerinin protrombotik uyarısı arasındaki dengesizlikten doğar. (64)

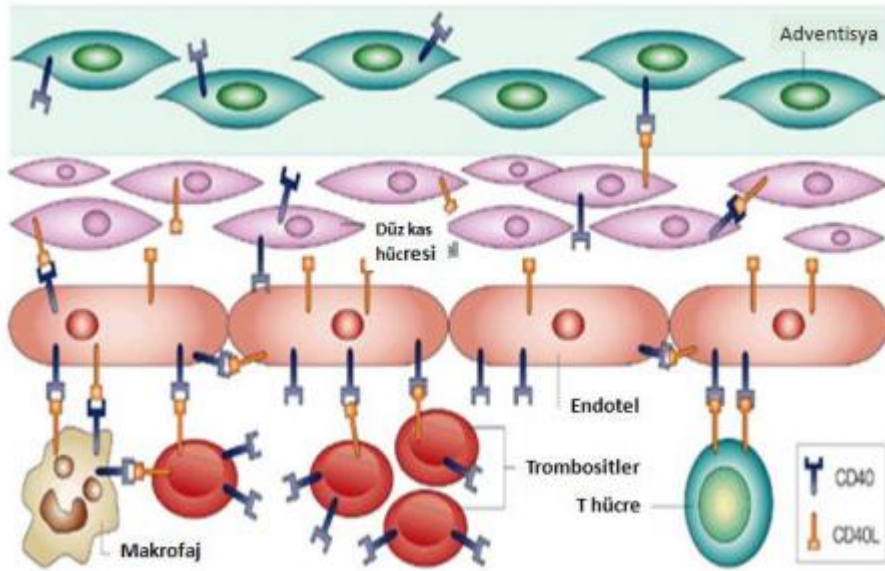
Nötrofil aktivasyonu, AKS' degenel inflamasyon artışının bir kanıtı olarak koroner arterlerde gösterilmiştir. Aterogenezin kenevresinde bile periferik kanda yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri ve akut faz reaktanları (örn; CRP, serum amiloid A ve fibrinojen) tespit edilebilir. Serumda inflamatuvar belirteçlerinin yüksekliği ruptüre plakların prevalansıyla paraleldir. (65)

Hassas plaklar, kısa dönemde yüksek tromboz riski taşıyan yani AKS' yeneden olan plaklardır. (66) AKS' de serumlu bütün koroner trombüslerin yaklaşık %75' ine, plak ruptürü neden olur. (67,68) Plak ruptür olunca prokoagülan ve proagregan olan plaki içeriği dolaşımata girer (komplike plak). Bunun sonucunda trombositler agregat olurlar ve pıhtı formasyonu oluşur. Bu süreçte Gl pIIb/IIIa reseptörleri ve fibrinogen kullanılırlar. Eritrosit ve trombinin dahil olması sonucu tam trombosit tıkaçı oluşur.

İnflamatuvar hücre olarak trombosit: AKS zemininde meydana gelen inflamasyonu çin belkide önemli inflamatuvar hücrelerdir. Birçok inflamatuvar mediyatör, aktif trombositlerden salınmaktadır. Bu mediyatörlerin en ilgçekici olanı CD40' tır. CD40 düzeyleri, makrofajlar, Th hücreleri ve trombositleri



değerenceşitli hücre tipleri arasında güçlü bir mediyatör olarak görev yapmaktadır. (69,70) Tromboz sürecinde, CD40 larteryel trombüslerin stabilizasyonuna yönelik GPIIb/IIIa reseptörleri ile etkileşmektedir. (71) (Şekil 6)



Şekil 6: CD40'ün hücreler arası etkileşimindeki rolü. (Kaynak: 72)

Çözünbilir CD40 (sCD40) düzeyi yüksek olan AK hastalarında prognoz daha kötüdür. Klinik çalışmalar adenozin difosfat (ADP) reseptör antagonisti olan klopidogrel'in trombositlerden kaynaklanan CD40 üretimini baskıladığını göstermiştir. (72)

Beyaz kan hücreleri: Güçlü bir risk göstürücüsüdür ve bununla ilgili çok sayıda veri mevcuttur. (73,74,75,76) AK hastalarındaki yüksek WBC değerleri vaskülerizasyonun lehine bir bulgudur. (75) WBC sayımı, ST-

segmentele vasyonu olanyada olmayan akut miyokard enfarktüsü tanısı olan hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücü parametresidir. Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında doğrudan rol oynamaktadır.(77) Miyeloperoksidaz ekspresyonu aktive beyaz kan hücrelerinin yolaçtığı dahakötü sonuçların bir nedeni olabilir. Yükselmiş düzeylere yüksek AKS riski miyokard enfarktüsü sonrası yeniden şekillenmeyle birlikte dir.(78)

Daha önce Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir.(79) Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır.(80)

Tam kansayımı başvurusu sırasında rutin olarak değerlendirilmektedir venötrofil sayımı AKS tanısı ile kabul edilen hastalarda uygun bir risk sınıflama belirteci olabilir.

#### 2.3.4. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi

ABD' de göğüs ağrısı ön tanısı ile acile başvuran hastaların yaklaşık yarısı ileri tetkik amaçlı yatırılırken, yatan bu hastaların da yaklaşık %20 den azına AKS tanısı konulmaktadır.

AKS tanı ve tedavisinde iki önemli parametre önemlidir. Elektrokardiyograf ve biyokimyasal testler. AKS'te tanı genel bir ön tanı olup kararsız angina pectoris, ST

yükselmesi miyokard enfarktüsü ve ST yükselmesi miyokard enfarktüsünden ibarettir. Bu üç

linik durum da aaltta yatan anafizyopatolojik mekanizma aterosklerotik plak rüptürü ve bunun sonucunda oluşan trombüstür. Oluşacak klinik tablonun boyutunu plak rüptürü ve trombüsün büyüklüğü ve derinliği belirler. Kararsız angina pectoriste koroner damarlar tam tıkalı olmadığından myokard nekrozu olmaz bunun yerine uzamış göğüs ağrısı, iskemik EKG değişiklikleri ve normal kardiyak enzimler görülür. ST

yükselmesi miyokard enfarktüsü'nde geçici vazospazm ve yatrombüsten kopan parçacıklardan distal damarlardaki embolisine bağlı miyokard nekrozu gelişir, kardiyak enzimlerde

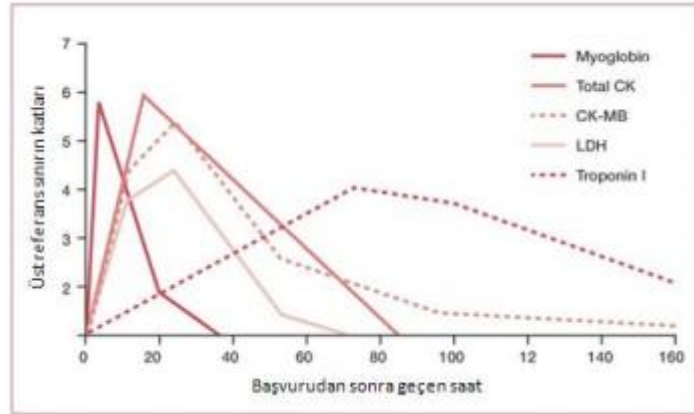
artış görülür,fakat EKG de ST yükselmesi olmaz. STyükselmelimiokardinfarktüsünde ise, EKG de STsegmentyükselmesi veyayenibaşlayansoldabloğu görülür ve koroner damar tam tıkalı olduğu için hızlı bir şekilde miyokard nekrozu gelişmeye başlar ve sonuç olarak kardiyak enzimlerde artış meydana gelir.

#### 2.3.4.1. Biyokimyasal Belirteçler

Yapılan çalışmalarda kararsız angina pektoriste tekrarlayan trombüs embolizasyonuna bağlı fokal hücre nekrozları olduğu tespit edilmiştir.(81-82) Bu nekrozların CK-MB enzimi ile tespiti mümkün olmamaktadır. Miyoglobulin akut miyokardiyal enfarktüste daha erken yükselen bir belirteçtir ancak duyarlılığındaki sınırlamalar önemli bir dezavantajdır.

CK nın üç komponenti bulunur. Kalp kasına özgü olan formu CK-MB dir.Belirtilerinbaşlamasından4-6saat sonrayükselmeyebaşlar,24saatiçindezirveyapar,3güniçindenormaledöner. Miyopatilerde, kas travmalarında ve miyokarditte de CK-MB değeri yükselebilir.

KardiyaktroponinTveImiyokardhasarına spesifik olup, ağrı başlangıcından itibaren 3.saatte yükselmeyebaşlar, 12 – 24 saatte zirve düzeyine ulaşırve 10 – 14günyüksekseyreder(Şekil7).



Şekil 7:AKS tanılıtipikbirhastada biyolojik belirteç düzeyleri.

#### 2.3.4.2. Risk Derecelendirmesinde Troponinler

Birçok klinik çalışmada, troponin T ve troponin I'nin hastanedeyatışın akut fazında ve uzunsürelizlem döneminde artan riskle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda mortalite oranı troponin I düzeyleriyle yakından ilişkil bulunmuş ve en yüksek troponin I değeri nesahip hastalarda 42 günlük izlem sonrasında bu oran %7,5'a ulaşmıştır.(83)

#### 2.3.4.3. İnflamasyon Belirteçleri

Çok sayıda inflamatuvar belirteçten en çok inceleneni CRP'dir. Yapılan CAPTURE çalışmasında, ilk 72 saatlik dönemde sadece troponin T öngördürücüydü, fakat CRP ve troponin aylık riskin bağımsız öngördürücüleri idi.(84)

Tip 2 salgısal fosfolipaz A2 de aterosklerotik plaklarda inflamasyon ile lipid birikimi arasında bir bağ kurana kutfaz reaktandır. Çözünülebilir CD40 ligandın, AKS'li hastalardan trombotik inflamatuvar aktivasyonun güçlü bir biyokimyasal belirteci olduğu gösterilmiştir.

#### 2.3.5. Akut Koroner Sendromlarda Risk Puanları

AKS' de çeşitli risk skorlama yöntemleri vardır. En sık kullanılan risk skorlamaları TIMI ve GRACE skorlamalarıdır.

TIMI (Trombolysis İn Myocardial İnfarction) risk skoru:

Bu skora yaş, diyabet, hipertansiyon veya anjina öyküsüne ve kan basıncı, kalp hızı, Killip sınıfı ve kiloyu içeren muayene özellikleri dayanarak puan verir. Aynı zamanda EKG'de ST yükselmesi veya solda bloğu vere perfüzyon akad geçiş >4 saatlik süreyi de kapsar. Bu puan hastalarını yüksek risk, orta risk veya düşük risk kategorilerine ayırılması için basit ve pratik bir yatak başı aracıdır.

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru:

AKS'nin tüm spektrumunu seçilmemiş kayıtlı büyük popülasyonuna dayanarak, hastane içi ölüm ve

taburcu olduktan sonra ölüm veya taburcu olduktan 6 ay sonra miyokard enfarktüsü için bağımsız öngörücü nesahipsekiz değişkenle edilerek yapılan risk skorudur.

### 3. AMAÇ

AKS'de kullanılan risk skorlama yöntemlerinin yeterli doğrulukta ve daha iyi sonuçları olduğu bilinmektedir. Ancak bu yöntemlerin değişken parametreler içerip, komplike olmasından dolayı daha pratik parametrelerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle başvuru sırasındaki ayrımsal WBC sayımından bakılan nötrofil /lenfosit oranı ( NLR ) AKS tanısı konulmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Bu çalışmamızda acil servisimize göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların başvuru sırasındaki nötrofil/lenfosit oranına bakılarak , bu değerin kardiyak enzimler ( CK-MB ve troponin) , koroner arter hikayesi , ek hastalık varlığı ve WBC değeri ile olan ilişkilerini de göz önünde bulundurarak AKS tanısı konulabilmesi amaçlandı.

Yaptığımız çalışma retrospektif olarak yapıldı. Daha önce benzer şekilde yapılan çalışmaların ışığında ülkemizde ve dünyada en fazla ölüm nedenleri arasında olan AKS nin tanısında ucuz ve pratik olan bu risk belirteci acil servisimize başvuran hastalar değerlendirilerek AKS tanısı konulabilmesi amaçlandı.

### 4. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 4.1. Hasta Seçimi

Temmuz- Kasım 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalar arasından 100 hasta çalışmaya dahil edildi. 29 yaş altı ve 85 yaş üstü , klinik olarak aktif enfeksiyonu olan, klinik olarak aktif malign sitanısı olan, hematolojik proliferatif hastalıktanısı olan, aktif ya da kronik otoimmün hastalıktanısı olan, steroid ya da kemoterapi alıyor olan, başvurudan önceki 10 günü içerisinde travma ya da cerrahi öyküsü olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi planlandı.

## 4.2. Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, WBC sayısı, NLR oranı, ek hastalık varlığı (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, KKY, KBY, KOAH, Astım) ve koroner arter hastalığı öyküsü (MI, KAG, CABG) kaydedildi. Hipertansiyon, daha önceden tanı alıp antihipertansif ajan kullanan; Diyabet, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alan; Dislipidemi ise lipiddüşürücü tedavisi alan hastalar olarak tanımlandı. KBY ise kronik HD programında olmayada düşük klirens nedeniyle antiasidoz, potasyum metabolizmasını düzenleyici ilaç alıyormak olarak tanımlandı. Hastaların AKS tipi (UAP/NSTEMI, STEMI) olarak değerlendirildi. AKS, miyokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu düşünülen göğüs ağrısı olmasıyla birlikte elektrokardiyografik değişiklik ve/veya kardiyak belirteç yüksekliği olarak tanımlandı. STEMI de ACC/ESC kriterlerine uygun olarak iki komşu derivasyonda  $\geq 1$  mm ST segmente elevasyonu olması ve troponin değerinde yükseklik saptanması olarak tanımlandı. Başvuru sırasında (İKÇÜ AEA Hastanesi Acil servisi'ne başvuru sırasında kabul edilmez değerlendirilmek üzere alınan ilk venöz kan örneği değerlendirildi) nötrofil, lenfosit kantitatif sayıları, beyaz küre sayısı (WBC) ve kardiyak belirteçler (troponin/CKMB) (her iki parametre için de başvuru anındaki değerleri) birer laboratuvar bulguları olarak kaydedildi. Ayrımsal beyaz küre sayıları otomatik Mindray BC 6800 cihazı ile, kardiyak enzimler ise Siemens Advia Centaur CP cihazı ile çalışılmıştır.

Son olarak hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası 3 aylık dönemde mortalite ve kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI) NLR grupları arasında değerlendirildi.

## 4.3. Yöntem

Değerlendirmeye alınacak veriler İKÇÜ AEA Hastanesi Acil Tıp AD. hastadosyalarından ve hastane bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Tüm veriler olgukayıtlar formu çerçevesinde düzenlendi. Daha önce yapılan çalışmalar (85,86) ile karşılaştırılabilirliğini arttırmak amacıyla NLR'ye göre düşük (<3.0), orta (3.0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

#### **4.4.İstatistikselAnaliz**

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 22 paket programında yapıldı. Erkek ve kadın olguların yaşlarının karşılaştırılmasında İndependent Sample t test; kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Fisher's Exact test ve Ki-Kare trend; sürekli verilerin normal dağılımda olmamasından dolayı iki grup arasında karşılaştırılmasındaMann Whitney U, ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H (Post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U) istatistiksel analizleri kullanıldı.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

#### **5. BULGULAR**

Çalışmamıza 26/07/2015 ile 11/11/2015 tarihleri arasında İKÇÜAEAH Acil Tıp AD.agöğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 100 hasta seçilerek dahil edildi. Hasta seçimi yapılırken 85 yaş üstü ile 29 yaş altı olanlar kapsam dışı bırakıldı. Yakın zamanda majör cerrahi girişim veya travma öyküsü olan, klinik olarak aktif enfeksiyonu ve klinik olarak aktif malignensi olanlar dahil edilmedi. Kalan hastalar arasından hasta seçimi rastgele yapıldı. KAG amaçlı sevk yapılanlar KAG yapılmış olarak kabul edildi. Taburculuk sonrası kontrol muayene ve mortalite durumu hastane bilgisayar kayıt sisteminden anamnez formları taranarak bakıldı. Kontrol muayene ve mortalite açısından 3 ay içinde hastaneye kayıt yaptırmayan

hastalar bilinmiyor olarak kabul edildi. (sistemdeki telefon numaraları gerçek hasta ve hasta yakını numarası olmadığından ulaşılamadı) Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaya dağılımı Tablo 3 de belirtilmiştir.

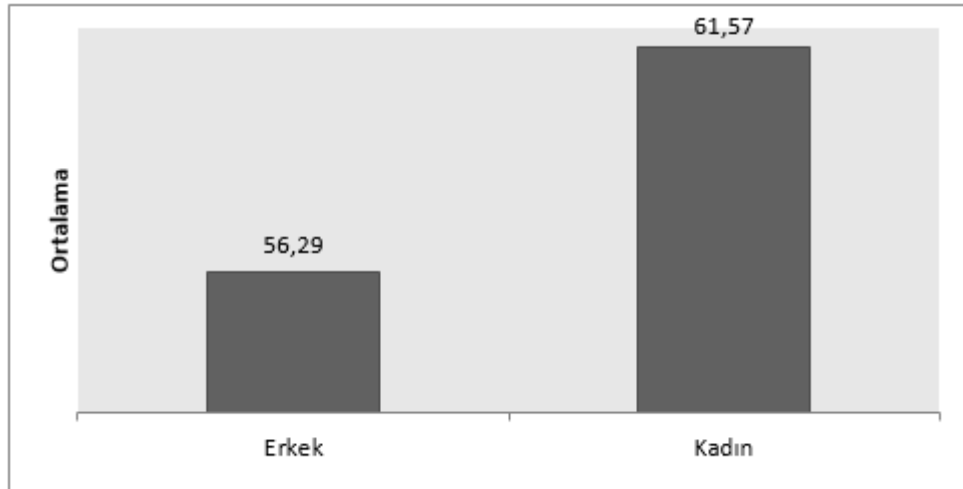
**Tablo 3:** Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaya dağılımı

Cinsiyet	n	Yaş		p
		Ort.±SS	Min.-Max.	
Erkek	70	56,29±11,72	29-81	0,059
Kadın	30	61,57±14,74	33-84	
Total	100	57,87±12,85	29-84	

*Independent sample t test*

İncelemeye alınan kadın ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

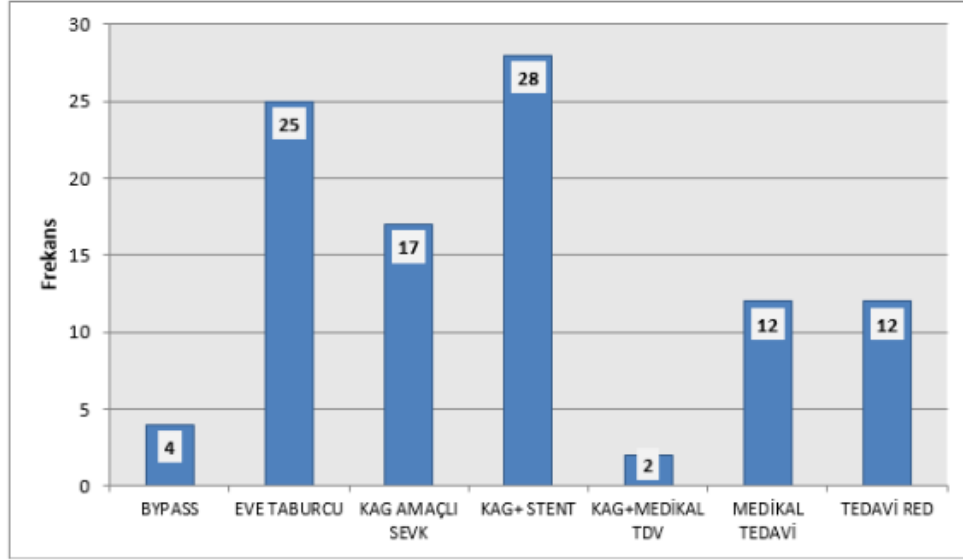
Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaya dağılımı şekil 8 de belirtilmiştir.



**Şekil 8:** Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaya dağılımı



Olguların taburcu şekilleri dağılımı şekil 9’da belirtilmiştir.



**Şekil 9:** Olguların taburcu şekilleri dağılımı

Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre WBC değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde;

Troponin-I pozitif olguların WBC değerleri Troponin-I negatif olguların WBC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

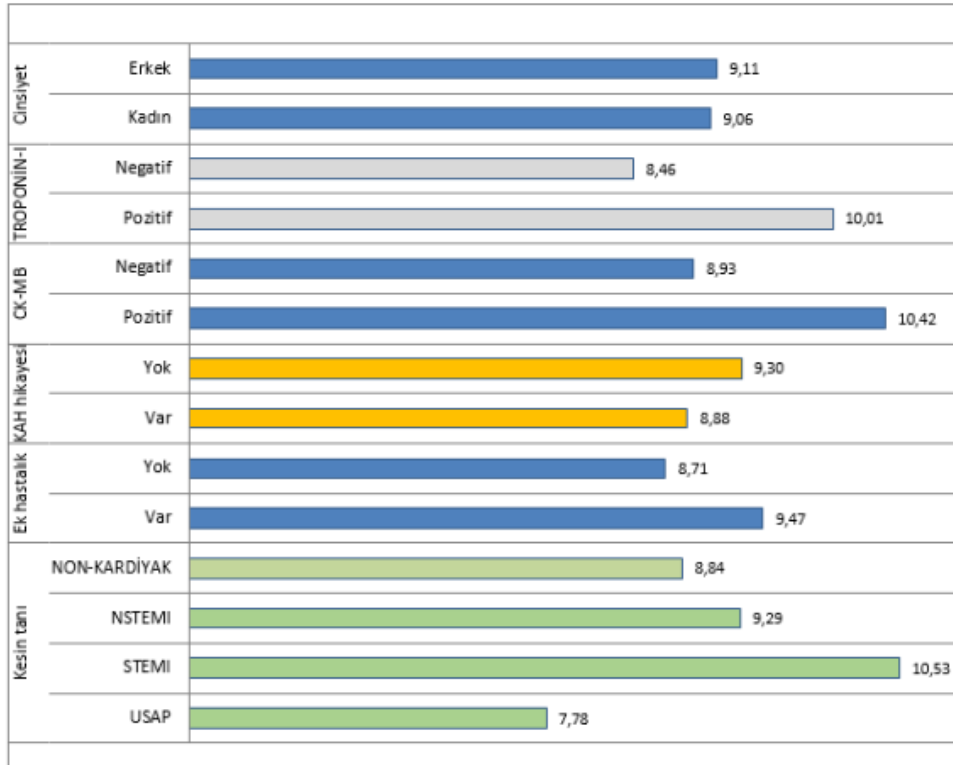
Kesin tanılarına göre WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde STEMI grup olgularının WBC değerleri USAP grubu olguların WBC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,0083$ ).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4:** Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre WBC değerleri ortalama dağılımı

		Ort.±SS	Min.-Max.	p
Cinsiyet	Erkek	9,11±2,8	4,49-17,49	0,913*
	Kadın	9,06±2,62	5,29-17,25	
TROPONİN-I	Negatif	8,46±2,49	4,49-17,49	0,006*
	Pozitif	10,01±2,84	4,54-17,25	
CK-MB	Negatif	8,93±2,69	4,49-17,49	0,088*
	Pozitif	10,42±2,86	6,25-16,3	
KAH hikayesi	Yok	9,3±3,04	4,49-17,49	0,657*
	Var	8,88±2,39	4,93-14,33	
Ek hastalık	Yok	8,71±2,28	4,93-17,25	0,201*
	Var	9,47±3,09	4,49-17,49	
Kesin tanı	NON-KARDİYAK	8,84±2,71	4,49-17,49	0,012**
	NSTEMI	9,29±2,77	4,54-17,25	
	STEMI	10,53±2,72	6,25-16,3	
	USAP	7,78±2,13	4,93-12,82	

\*Mann Whitney U analizi, \*\*Kruskal Wallis H analizi



**Şekil 10:** WBC değerleri ortalama dağılımının grafiksel yorumu

**Tablo 5:** Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre N/L oranları ortalama dağılımı

		Ort.±SS	Min.-Max.	p
Cinsiyet	Erkek	3,63±4,53	0,69-31,06	0,532*
	Kadın	4,22±3,86	0,99-15,16	
TROPONİN-I	Negatif	3,06±4,3	0,69-31,06	<b>0,002*</b>
	Pozitif	4,89±4,19	0,9-19,35	
CK-MB	Negatif	3,55±4,31	0,69-31,06	<b>0,010*</b>
	Pozitif	5,86±4,11	1,16-15,41	
KAH hikayesi	Yok	3,73±4,99	0,82-31,06	0,268*
	Var	3,89±3,56	0,69-15,41	
Ek hastalık	Yok	2,96±2,09	0,82-10,69	0,542*
	Var	4,63±5,62	0,69-31,06	
Kesin tanı	NON-KARDİYAK	3,84±5,52	0,9-31,06	<b>0,019**</b>
	NSTEMI	4,1±2,93	0,9-10,69	
	STEMI	5,13±5,17	1,16-19,35	
	USAP	1,93±0,96	0,69-4,05	

\*Mann Whitney U analizi, \*\*Kruskal Wallis H analizi

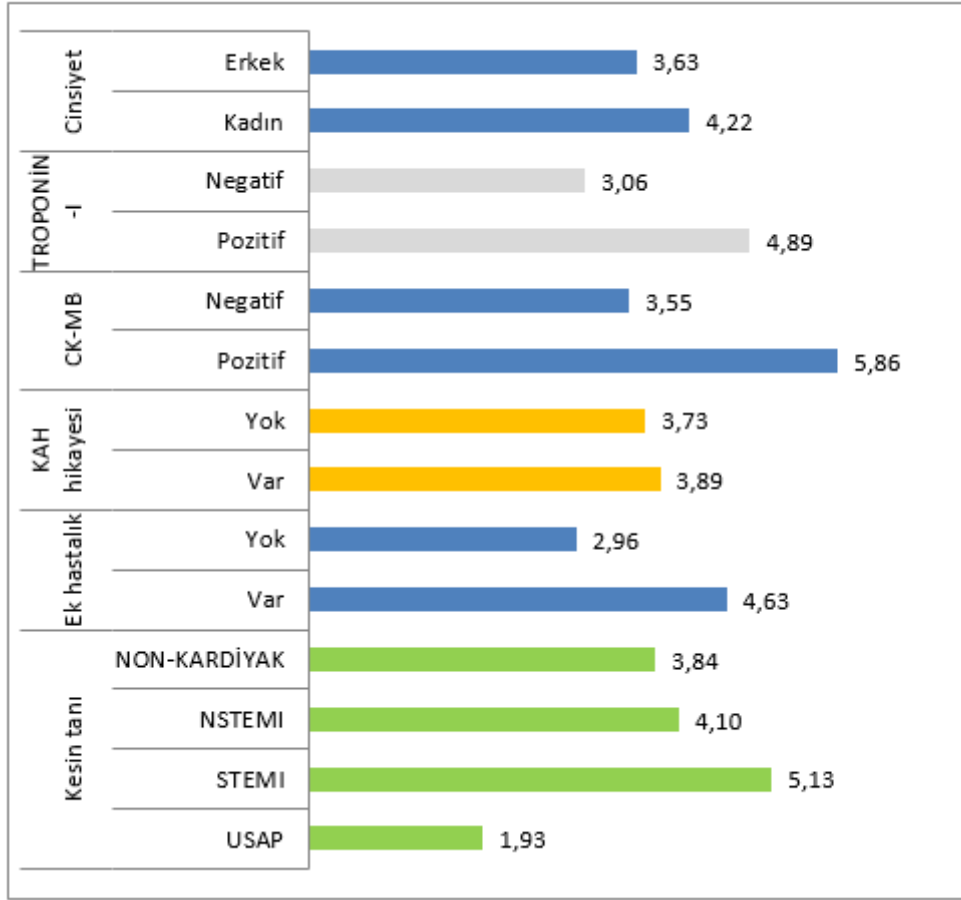
Olguların cinsiyet, Troponin-I ve CK-MB pozitifliği, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kesin tanılarına göre N/L oranları ortalama dağılımı incelendiğinde;

Troponin-I pozitif olguların N/L oranları Troponin-I negatif olguların N/L oranlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

CK-MB pozitif olguların N/L oranları CK-MB negatif olguların N/L oranlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

Kesin tanılarına göre N/L oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde NSTEMI grup olgularının N/L oranları USAP grubu olguların N/L oranlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,0083$ ).

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).



Şekil 11: N/L oranları ortalama dağılımının grafiksel yorumu

**Tablo 6:** Olguların N/L oranlarına göre Troponin-I pozitifliği oranları dağılımı

		TROPONİN-I				Total		p
		Negatif		Pozitif		n	%	
		n	%	n	%			
N/L oranı	Düşük (<3,0)	44	69,8	19	30,2	63	63,0	<b>0,001</b>
	Orta (3,0-4,7)	11	73,3	4	26,7	15	15,0	
	Yüksek (>4,7)	4	18,2	18	81,8	22	22,0	
Total		59	59,0	41	41,0	100	100,0	

*Ki-Kare trend analizi*

Olguların N/L oranlarına göre Troponin-I pozitifliği oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). (N/L oranı yükseldikçe troponin pozitifliği de artıyor)

**Tablo 7:** Olguların N/L oranlarına göre CK-MB pozitifliği oranları dağılımı

		CK-MB				Total		p
		Negatif		Pozitif		n	%	
		n	%	n	%			
N/L oranı	Düşük (<3,0)	61	96,8	2	3,2	63	63,0	<b>0,001</b>
	Orta (3,0-4,7)	13	86,7	2	13,3	15	15,0	
	Yüksek (>4,7)	15	68,2	7	31,8	22	22,0	
Total		89	89,0	11	11,0	100	100,0	

*Ki-Kare trend analizi*

Olguların N/L oranlarına göre CK-MB pozitifliği oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). (N/L oranı yükseldikçe pozitiflik artışı burada daha belirgin)

**Tablo 8:** Olguların N/L oranlarına göre KAH hikayesi varlığı oranları dağılımı

		KAH hikayesi				Total		p
		Yok		Var				
		n	%	n	%	n	%	
N/L oranı	Düşük (<3,0)	33	52,4	30	47,6	63	63,0	0,456
	Orta (3,0-4,7)	9	60,0	6	40,0	15	15,0	
	Yüksek (>4,7)	9	40,9	13	59,1	22	22,0	
Total		51	51,0	49	49,0	100	100,0	

*Ki-Kare trend analizi*

Olguların N/L oranlarına göre KAH hikayesi varlığı oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9:** Olguların N/L oranlarına göre ek hastalık hikayesi varlığı oranları dağılımı

		Ek hastalık				Total		p
		Yok		Var				
		n	%	n	%	n	%	
N/L oranı	Düşük (<3,0)	33	52,4	30	47,6	63	63,0	0,154
	Orta (3,0-4,7)	9	60,0	6	40,0	15	15,0	
	Yüksek (>4,7)	7	31,8	15	68,2	22	22,0	
Total		49	49,0	51	51,0	100	100,0	

*Ki-Kare trend analizi*

Olguların N/L oranlarına göre ek hastalık varlığı oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10:** Olguların N/L oranlarına göre kesin tanı oranları dağılımı

		Kesin tanı								Total		p
		NON-KARDİYAK		NSTEMI		STEMI		USAP		n	%	
		n	%	n	%	n	%	n	%			
N/L oranı	Düşük	23	36,5	14	22,2	10	15,9	16	25,4	63	63,0	<b>0,034</b>
	Orta	6	40,0	3	20,0	3	20,0	3	20,0	15	15,0	
	Yüksek	5	22,7	10	45,5	7	31,8	0	0,0	22	22,0	
Total		34	34,0	27	27,0	20	20,0	19	19,0	100	100,0	

*Fisher's Exact test*

Olguların N/L oranlarına göre kesin tanı oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0,05$ ).



## 6. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiştir. Risk faktörleri içerisinde olana yaşarttıkcabuhastalığınıninsidansı ve prevalansı artmaktadır. Bu nedenle yaş en önemli risk faktörü olarak değerlendirilebilir.(87-88) Yapılan çalışmalarda da yaş sınırının 58-67 arasında değiştiği belirtilmiştir.[89-90-91-92].Yaptığımız çalışmakapsamındaincelenen100hastanınbüyük çoğunluğunuerkek hastalaroluşturmaktaydı(%70),ortalamayaş  $57,87 \pm 12,85$  idi. Değerlendirilen hastaların yaş ortalamalarının literatürle uyumlu olması yaş faktörünün en önemli risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Erken inflamatuvar cevapta rol alan başlıca hücreler nötrofillerdir. AKS , aterosklerozve inflamasyonarasındakiilişkilinmektedir. Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada başvuru sırasındaki lökosit sayısı ve alt tiplerinin AKS'de majör kardiyak kötü olaylarıöngörmedekiyerideğerlendirilmişnötrofilsayısının çoklu damar hastalığının bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir.[93-94-95-96-97-98]Yaptığımız çalışmada da troponin I pozitifliği olan olguların özellikle de STEMI grubundakilerin WBC sayı değerleri USAP olan olgulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine yapılan çalışmamızda N/L oranlarının yapılan kıyaslamasında, troponin ve CK-MB değeri yüksek olan AKS tanılı olguların özellikle NSTEMI grubunun, düşük troponin ve CK-MB değeri olan USAP tanılı olgulara göre yüksek N/L oranı bulunmuştur. Bu da literatürdeki yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçların olduğunu, WBC ile NLR nin yüksekliği ile klinik gidişatın kötülüğü ile doğru orantılı olduğunu doğrular niteliktedir. Bu nedenle kardiyovaskülerriskibelirlemedeNLRdeğerleribelirteçolarak kullanılabilir.

Literatürdekidahaönceyapılmışolançalışmalar(99-100)

NLR'ninKAH'daadvers

olaylarıöngörmedekikullanılabilirdiolduğugöstermişolsadaherhangibirriskskorlama sisteminedahiledilmemiştir.Bununönünde2önemliengelbulunmaktadır. Birincisi nötrofillerin dolaşımdaki kısa ömürleri (ortalama 7 gün)vekısa süre içindekan düzeylerinin değişmesidir. Bu durum hangiNLR değerinin kullanılacağına ilişkin soruyu beraberinde getirmektedir.

Bu konudaki süresi uzun çalışma olan Azab ve arkadaşlarının Staten Üniversitesi'nde (Staten Adası, New York; ABD) yapıldığı çalışmada (101) kısa ve uzun dönem mortalite ile tüm NLR değerleri anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda başvuru anındaki N/L oranı kullanılmıştır. İkinci önemli engel ise; hangi NLR değerinin sınır değeri olarak kabul edileceğine ilişkin literatürdeki belirsizliktir. Bizim çalışmamızda ve bu konuda yapılan birçok önlü çalışmada düşük NLR için  $<3.0$ , yüksek NLR için  $>4.7$  sınır değerleri kullanılmıştır. Bununla birlikte NLR'nin bir prognostik skor olarak kullanılması için daha önce kabul gören sınır değerleri yerine klinik olarak belirgin NLR değeri üzerine çalışmaya amaçlayan çok merkezli büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak çalışmamızdaki 100 hasta içinden 66 tanesi Akut Koroner Sendrom (STEMI, NSTEMI ve USAP) tanısı alırken, hastane içi mortalite görülmemesi yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak bulunmuştur.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda Temmuz-Kasım 2015 tarihleri arasında göğüs ağrısı ön tanısıyla acile gelen hastalar değerlendirildi. NLR grupları arasında yapılan değerlendirmede hastane içi mortalite görülmedi. Bunun nedeni olarak göreceli hasta sayısının az olması ve AKS tanısı konulan hastaların bir kısmının hastane dışı KAG amaçlı sevk edilmesi olarak düşünüldü.

AKS tanısı alıp çoklu damar hastalığı tespit edilen 4 olgu KABG operasyonu amaçlı Kalp Damar Cerrahisi'ne nakil verilmiştir.

AKS sürecindeki inflamatuvar yanıtın göstergeleri olan NLR ve WBC sayısı ile miyokardiyal hasarın birer belirteçleri olan troponin ve CK-MB arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular miyokardiyal vasküler yataktaki inflamatuvar sürecin göstergesi olan NLR'nin bir risk belirteci olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

NLR grupları arasında yaptığımız çalışmanın neticesinde, ek hastalık varlığı ve koroner arter hastalık öyküsünün olması ile bir ilişki tespit edilmemiştir.

KAH'da inflamasyonun varlığını ve rolünü belirlemek, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli ölüm nedeni olan bu hastalığa karşı yeni ve etkin korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Bu nedenle bu bilginin yapılacak olanda kapsamlı prospektif nitelikteki çalışmalar neticesinde kullanılabilirliğinin artacağını düşünmekteyiz.

## ÖZET

**Girişveamaç:** Akut koroner sendrom (AKS) birçok kalıtsal ve edinilmiş risk faktörleriyle ilişkilidir. Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut koroner sendromda nötrofil düzeylerindeki artışın, miyokart hasarının yaygınlığı ve kısa dönem prognozu ile ilişkili olduğu, nötrofil artışının yanı sıra akut strese bağlı görülen lenfopeni de immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durum olarak, stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Başvuru sırasında hastaya AKS tanısı konulurken ayrımsal WBC sayımından elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR) klinik değerlendirmede yardımcı olarak kullanılabilir.

Bu çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların nötrofil/lenfosit oranına bakılarak; troponin I, CK-MB, WBC sayısı, KAH hikayesi ve ek hastalık varlığı ile kıyaslama yapılarak Akut koroner sendrom (AKS) tanısı konulabilmesi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

**Metod:** Temmuz- Kasım 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH acil servise göğüs ağrısı ile başvuran 100 hasta, retrospektif olarak rastgele seçilip çalışmaya dahil edildi. Hastalar NLR'ye göre düşük (<3,0), orta (3,0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Hastaların başvuru bulguları, laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastane içi mortalite, taburculuk sonrası 3 ay içindeki kontrol muayeneye gelip gelmemesi ve mortalite durumu araştırıldı. AKS tanısı alan hastaların NLR oranları gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalamaya 58 idi. Troponin-I pozitif olguların WBC değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). STEMI grup olgularının WBC değerleri USAP grubu olguların WBC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,0083$ ).

Troponin-I pozitif ve CK-MB pozitif olguların N/L oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). NSTEMI grup olgularının N/L oranları USAP grubu olguların N/L oranlarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,0083$ ). N/L oranı yükseldikçe, troponin pozitifliği ve CK-MB pozitifliğide artmış bulundu. Bu artışın CK-MB de daha belirgin olduğu tespit edildi. Olguların N/L oranlarına göre; KAH hikayesi varlığı ve ek hastalık varlığı oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Sonuç: Rastgele seçilmiş 100 hasta içindeki AKS tanısı alan hastaların değerlendirilmesinde hastane içi mortalite tespit edilmedi. KAG amaçlı dış merkeze sevk edilen hastalar KAG yapılmış olarak kabul edildi. Olguların N/L oranlarına göre kesin tanı oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında AKS (USAP, NSTEMI ve STEMI) tanısı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması ( $p<0,05$ ) literatürdeki sonuçları destekler niteliktedir.

## SUMMARY

Introduction and purpose: Acute coronary syndrome (ACS) is associated with many hereditary and acquired predisposing factors. The number of white blood cell inflammation of the major cardiovascular disease and its subtypes are held responsible for adverse events and is used as a marker of inflammatory conditions. The increase on neutrophil levels in acute coronary syndrome, the prevalence of myocardial damage and is associated with short-term prognosis, as well as neutrophils rise due to acute stress in lymphopenia as a situation that reflects acute changes in the immune system, which is connected to the release of cortisol associated with stress and acute coronary syndrome early post it is one of the findings shown in previous studies. The differential diagnosis of ACS patients during admission imposing WBC neutrophils derived from census / lymphocyte ratio (NLR) can be used as an aid in the clinical assessment.

Of patients admitted to the emergency department with chest pain in this study neutrophil / lymphocyte ratio looking; troponin I, CK-MB, WBC count, by comparison with CAD history and presence of concomitant disease Acute coronary syndrome (ACS) have been evaluated diagnosis can be put.

Method: Between July and November 2015 in Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital emergency department with chest pain admitted 100 patients included in the study were randomly selected retrospectively. Patients NLR in accordance with low (<3.0), moderate (3.0 to 4.7) and high (> 4.7) were evaluated under three groups. Patients presenting signs, laboratory values were recorded. Mortality, as not to come to inspection control within 3 months and mortality after discharge condition were investigated in hospital. Of patients diagnosed with ACS were compared between groups NLR rates.

Results: The average age was 58 patients included in the study. WBC positive cases of Troponin-I levels were significantly higher ( $p < 0.05$ ). USAP group of patients with STEMI group of patients with WBC values were statistically significant ( $p < 0.0083$ ). Troponin-I and CK-MB positive of positive cases of N / L ratio was significantly higher ( $p < 0.05$ ). NSTEMI group of patients with N / L ratio in the

group of patients USAP N / L ratio of found statistically significant ( $p < 0.0083$ ). N / L ratio increases, troponin and CK-MB positive positivity were increased gradually. This increase in CK-MB was determined to be more specific. The cases of N / L ratio in according with; CAD stories presence and presence of concomitant disease rates distribution relationship was not statistically significant between the groups studied ( $p > 0.05$ ).

Conclusion : 100 patients randomly selected for evaluation of patients with ACS in the field of hospital mortality was detected. CAG referred to the epicenter of the patients were considered to be made for CAG. The cases of N / L ratio according to definitive diagnosis rate distribution of ACS among the groups examined (USAP, NSTEMI and STEMI), statistically significant relationship exists in diagnosis ( $p < 0.05$ ) is also supported by the results in the literature.

Key words: Acute coronary syndrome, neutrophil to lymphocyte ratio

## 8. KAYNAKÇA

1. British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics, 2000. London: British Heart Foundation
2. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22
3. Falke E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71
4. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50
5. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477–1482.
7. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200–1204.
8. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638 – 1643.
9. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*; 2002; 106:2894-900



10. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, Topol EJ, Hazen SL, Penn MS. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med*; 2003; 197: 615-24
11. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992; 327: 146–150.
12. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1342–1349.
13. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al. Increased neutrophil platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 1239–1246.
14. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
15. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181–184.
16. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993–996.
17. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sanchez A, Rubio R, Garcia E, Lopez-Sendon JL. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004; 97: 155–156.
18. Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J, Timoteo AT, Pelicano N, de Sousa L, de Ferreira

ML, Goncalves JM, Quininha J. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1387–1396.

19.

Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872–1885.

20.

Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108: 1440–1445.

21. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, Wallin R.

Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549–556

22.

Chavan V, Patil N, Karnik ND. Study of leukocytic hydrolytic enzymes in patients with acute stage of coronary heart disease. *Indian J Med Sci* 2007;61:73–82.

23.

Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:812–814.

24. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG,

Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638–1643

25. Rosamond, W, Flegal, K, Furie, K, et al. Heart disease and stroke statistics-

2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25

26.

Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics 2008. British Heart Foundation: London / <http://www.heartstats.org/hompage.asp>

27. Gazi ano MJ. GI obalburden ofcardiovascular disease. In:Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zi pesDP,BraunwaldE,eds.HeartDisease:ATextbook ofCardiovascular Medicine.8thed.Philadelphia: W.B. Saunders;2008.p:1-22
28. Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Küçükduymaz Z, Kaya Z, Bulur S, ErbilinE, Tuncer M. TEKHARF 2006 taramasında ölümve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalphastalığı genelprevalansında artma. Türk KardiyolDern Arş 2007; 147-53.
29. Onat A, Fiurdum-AvcıG, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalphastalığı ve riskfaktörleri sıklığı taraması: 3. Kalphastalıklarıprevalansı . Türk KardiyolDernArş 1991; 19: 26-33
30. TEKHARF çalışması 2005 taramasınailişkin mortalite ve koroner olay analizi . Onat A, Karabulut A, Esen AM ve ark. Türk Kardiyol DernArş 2006; 34: 149-153
- 31.Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD; ARIC Study Investigators. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. J Am Coll Cardiol 2011;57:1690-6.
32. Myocardialinfarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College ofCardiology Committee for the redefinition ofmyocardial infarction. Eur. Heart J 2000; 21:1502-1513.
33. Hamm CW, Bertrand M, Braunwal dE. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation ofnew guidelines. Lancet 2001;358: 1533-1538
34. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update, 2001. DallasTX: American Heart Association
35. Fox KA, Goodman SG, Klein W et al . Management ofacute coronary syndromes. Variationsin practice and outcome;findingsfrom the GlobalRegistry ofAcute Coronary Events ( GRACE ).Eur Heart J 2002;23:1177 - 1189.
36. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistic, 2004. London: British Heart Foundation

37. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization

38. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in TURKEY. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.

39. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109

40. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *GUSTO IIb Investigators. Eur Heart J.* 2000 Nov;21(21):1750-8.

41. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B, Powers ER, Grines CL, Di Battista PM, Herrmann HC, Bertrand M, Harris KE, Demopoulos LA, Topol EJ; TARGET Investigators. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up. *Circulation.* 2002 Jun 11;105(23):2730-6.

42. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000 Aug 29;102(9):1014-9.

43. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *GUSTO-II Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol.* 1997 Jul;30(1):171-9.

44. SolomonCG, MansonJE. Obesityandmortality:areviewoftheepidemiologicdata. *Am J Clin Nutr.* 1997 Oct;66(4 Suppl ):1044S-1050S. Review.
45. KuczmarskiRJ, FlegalKM, CampbellSM, JohnsonCL. Increasingprevalenceof overweightamongUSadults. *TheNationalHealthandNutritionExaminationSurveys, 1960 to 1991. JAMA.* 1994 Jul20;272(3):205-11.
46. GrundySM. Atherogenicdyslipidemiaandthemetabolicsyndrome:pathogenesisandthe challengeoftherapy. In: GottoAMJr, ed. *DrugsAffect ingLipidMetabolism.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 1996, pp. 237 – 247
47. Weiss R, Dziura J, BurgertTS, Tamborlane WV, Taksali SE, YeckelCW, AllenK, Lopes M, SavoyeM, MorrisonJ, SherwinRS, Capri oS. Obesityandthemetabolicsyndromein children and adolescents. *NEnglJMed.* 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
48. FalkE, ShahPK, FusterV. Atherotrombosisandthrombosis-proneplaques. In FusterV, AlexanderRW, O'RourkeRA, etal, eds. *Hurst'stheHeart, 2004.* NewYork: McGraw–Hill, pp. 1123 – 1139
49. MorrisJN, HeadyJA, RafflePA, RobertsCG, ParksJW. Coronaryheart-diseaseand physicalactivity ofwork. *Lancet.* 1953 Nov 21;265(6795):1053-7
50. AdamsKF, KochG, ChatterjeeB, GoldsteinGM, O'NeilJJ, BrombergPA, ShepsDS. Acuteelevationofbloodcarboxyhemoglobinto6% impairsexerciseperformanceand aggravatessymptomsinpatientswithischemicheartdisease. *JAmCollCardiol* .1988 Oct;12(4):900-9.
51. BenowitzNL, GourlaySG. Cardiovascular toxicityofnicotine: implicationsfor nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* . 1997 Jun;29(7):1422-31. Review.

52.

Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2432-6.

53.

Nowak J, Andersson K, Benthin G, Chen J, Karlberg KE, Sylvén C. Effect of nicotine infusion in humans on platelet aggregation and urinary excretion of a major thromboxane metabolite. *Acta Physiol Scand*. 1996 May;157(1):101-7.

54.

Gleerup G, Winther K. Smoking further increases platelet activity in patients with mild hypertension. *Eur J Clin Invest*. 1996 Jan;26(1):49-52.

55.

He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920

56.

Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971 Jan;74(1):1-12.

57.

Kannel WB. Cholesterol and risk of coronary heart disease and mortality in men. *Clin Chem*. 1988;34(8B):B53-9. Review.

58.

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

59. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherotrombosis and thrombosis-

prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp. 1123 – 1139

60.

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

61. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26; 420(6917):868-74. Review.
62. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:120-34
63. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bulthé H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16; 97(23):2307-15.
64. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. Elevated levels of shed membranous microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000 Feb 29; 101(8):841-3.
65. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002 Jul 4; 347(1):5-12.
66. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004 Jun; 25(12):1077-82. Review.
67. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp. 1123 – 1139
68. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83:361– 366
69. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jan; 2(1):15-28. Review.
70. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G,

Kroczek RA. CD40 ligand on activated platelet triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998 Feb 5;391(6667):591-4.

71. André P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, Phillips DR, Wagner DD. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med*. 2002 Mar;8(3):247-52.

72. Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schrör K, Weber AA. Platelet CD40 ligand (CD40L)--subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*. 2001 Mar;12(2):74-82.

73. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200–1204.

74. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:692–698.

75. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ; PURSUIT Investigators. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* .2003 Jul 15;92(2):136-40.

76. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D, Van de Werf F, White JA, Moliterno DJ, Topol EJ. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):318-21.

77. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J,



Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*; 2002; 106:2894-900

78. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, Drinko J, Morehead A, Thomas JD, Topol EJ, Hazen SL, Penn MS. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med*; 2003; 197:615-24

79. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91:181-184.

80. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *GUSTO IIb Investigators. Eur Heart J*. 2000 Nov; 21(21):1750-8.

81. Falke E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985 Apr; 71(4):699-708.

82. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986 Mar; 73(3):418-27.

83. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31; 335(18):1342-9.

84. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons-Sel A, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *CAPTURE*

Investigators. Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina RE  
fractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1535-42.

85.

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

86.

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

87. Fuster V, Hurst JW. *Hurst's the Heart*, 12th Edition: Vol. 1: Mc Graw-  
Hill Medical; 2008. p. 35-6.

88. Scarborough P. *British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistic*.  
London: British Heart Foundation; 2004. p.1-156

89. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed  
WA. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction  
in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the interheart study): case-  
control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-62

90. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Mainar L, Lopez MT, Sogorb F. A  
multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary  
syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels.  
*J of Int Med* 2007;262(6):651-8.

91. Macdonald SP, Nagree Y. Rapid risk stratification in suspected acute  
coronary syndrome using serial multiple cardiac biomarkers: a pilot study. *Emerg  
Med Austr* 2008; 20(5):403-9

92. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B. Clinical  
utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month  
later to predict outcome in patients with acute coronary disease. *The RISCA*

(recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. J of the American Collage of Card 2008; 51(24):2339-46.

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

94. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients  $\geq$ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. J of the American Collage of Card 2001;38(6):1654-61

95. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. Circulation 2000;102(19):2329-34

96. Kurt M, Karakas MF, Buyukkaya E, Akcay AB, Sen N. Relation of Angiographic Thrombus Burden With Electrocardiographic Grade III Ischemia in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clin and App Thrombosis/Hemostasis 2013;2(11):12-5.

97. Youssef AA, Chang LT, Sheu JJ, Lee FY, Chua S, Yeh KH. Association between circulating level of CD40 ligand and angiographic morphologic features indicating high-burden thrombus formation in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Japan Circ Soc 2007; 71(12):1857-61

98. Pellizzon GG, Dixon SR, Stone GW, Cox DA, Mattos L, Boura JA. Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Stent PAMI Trial).The American J of Card 2003;91(6):729-31

99. MuhammedSuliman  
MA,BahnacyJumaAA,AlmadhaniAA,PathareAV,Al  
kindi

S, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. Arch Med Res. 2010 Nov;41(8):618-22.

100.

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

101.

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