

Akut Koroner Sendromda Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Eritrosit Dağılım Genişliğinin Kardiyak Belirteçler ile Karşılaştırılması

Comparison of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width with Cardiac Markers in Acute Coronary Syndrome

Saadet Çelik* Nezaket Eren* Arzu Er** Fatma Turgay* Şebnem Cığırli*
Kadriye Kılıçkesmez** Erdinç Serin*

* Sağlık Bilimleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya, İstanbul, Türkiye

** Sağlık Bilimleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hasta, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 04 Kasım 2016

Kabul Tarihi: 08 Aralık 2016

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokardiyal iskemi nedeni ile oluşan semptomlar topluluğudur. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) artan kardiyovasküler olay riski ile ilişkili yeni bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve rutinde tam kan sayımının bir parçası olarak rapor edilmektedir. Bu çalışmada AKS tanısı konmuş hastalarda kardiyak belirteçler (troponin I (TnI), CK-MB) ile hematolojik parametrelerden Nötrofil /Lenfosit Oranı (NLR) ve RDW ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda AKS tanısı almış olan 228 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan hematolojik parametreler için ilk kan örnekleri toplandı. Hastaların Non ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ve unstabil angina pectoris (USAP) tanıları kardiyak TnI'ların 1. ve 6. saatteki yükselmelerine göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 kullanıldı.

Bulgular: RDW seviyelerine göre NSTEMI ile USAP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.154$). AKS'nin alt tiplerinde NLR'nin CK-MB ve TnI'nın 1.saat ile pozitif yönde, ($p<0.001$) EF yüzdesi ile negatif yönde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun olduğu görüldü. STEMI ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: RDW ile AKS'nin alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. NLR'nin STEMI olan AKS tanısı almış hastalarda, anlamlı derecede yüksek olması NLR'nin bir risk belirteci olarak kullanılabilir bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Elde edilen bu bulguların prospektif araştırmalarla birlikte değerlendirilip desteklenmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom (AKS), NLR (Nötrofil /Lenfosit Oranı), Eritrosit dağılım genişliği (RDW), ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI), unstabil angina pectoris (USAP), Non-ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (NSTEMI).

ABSTRACT

Objective: Acute coronary syndrome (ACS) is a group of symptoms for acute myocardial ischemia. The RDW (red cell distribution width), recently described as a novel risk marker, has been associated with an increased risk of cardiovascular events and routinely reported as part of the complete blood count. We assessed the relationship of hematologic parameters (RDW and NLR) with cardiac markers (Troponin I (TnI), CK-MB) in patients admitted with ACS.

Material and Methods: In this study, 228 patients with acute coronary syndrome were retrospectively evaluated. For all patients, a baseline blood sample was collected for routine hematological testing. The patients were diagnosed as Non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), ST elevation myocardial infarction (STEMI) or unstable angina (USAP) based on the elevation of cardiac TnI levels in the first and sixth hours of admission. SPSS version 15.0 program was used for statistical analysis.

Results: There was no difference in the levels of RDW in NSTEMI and USAP groups ($p=0.154$). In the ACS subtypes groups, NLR showed a negative correlation with EF ($p<0.001$) and significant positive correlation with the first hour levels of CK-MB and TnI ($p<0.001$). It was also found that NLR showed positive correlation with STEMI groups ($p<0.001$).

Conclusion: It was determined that there was no statistically significant difference between RDW and ACS subtypes. Finding NLR levels being significantly high in STEMI group of ACS patients revealed out that NLR can be a useful marker in ACS. We suggest that these findings should be evaluated and supported with prospective studies.

Key Words: Acute coronary syndrome (ACS), Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), Red cell distribution width (RDW), ST elevation myocardial infarction (STEMI), Unstable angina pectoris (USAP), NSTEMI (Non ST segment elevation myocardial infarction)

GİRİŞ

Akut koroner sendrom (AKS), akut miyokardiyal iskemi nedeni ile oluşan semptomlar topluluğudur. AKS, günümüzde yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Ayrıca kardiyak sebepler ölüm ve iskemik komplikasyon riski yüksektir (1).

Hastalığın teşhisinin erken dönemde konulması ve özellikle trombolitik tedavinin ve yapılan uygulamaların mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların kontrol altına alınması daha kolay sağlanmaktadır.

Çalışmalar, acil servislere gelen AKS'li hastaların %4-6'sının doğru teşhis konulamaması sonucu acil servislerden yanlışlıkla taburcu edildiğini göstermiştir (2).

2013 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Üçüncü Evrensel Miyokard Enfarktüsü tanımına göre; MI, elektrokardiyografik bulgular, miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin (Troponin I (TnI), yükselmesi ve görüntülemeyi kapsayan klinik

özellikler ile tanınabilir (3). AMİ'li hastalar bazen yukarıdaki kriterlerin farklı varyasyonları ile başvurabilirler. Bu sebeple klinisyenler göğüs ağrısı ile gelen hastaların kardiyak belirteçlerine, AMI tanısını koymak veya dışlamak için mutlaka bakmalıdır (4-6).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin heterojenitelerinin bir ölçüsü olup, tam kan sayımı sırasında rutin olarak çalışılmaktadır. Koroner arter hastalıkları (KAH) ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki bulunmakla birlikte altta yatan mekanizma halen tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, KAH ve kalp yetmezliği olan hastalarda nörohümorale sistem aktive olmakta ve nörohümorale medyatörlerin dolaşımdaki seviyelerinin artmasına bağlı olarak eritropoezis süreci hızlanmakta, sonuçta RDW yükselmektedir (7-9).

Son yıllarda KAH'ın gelişimini ve prognozunu tahmin etmede yeni bir belirteç olarak NLR tanımlanmıştır ve NLR'nin yüksek riskli KAH'ın morbidite, mortalitelerini ve MI geçirme riskini tahmin etmede sistemik bir inflamasyon belirteci olabileceği gösterilmiştir

tir (10). Beyaz kan hücresi (WBC) sayımından değerlendirilen NLR'nin hızlı klinik karar vermede yardımcı bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve aynı zamanda AKS [Non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve unstabil anjina pectoris (USAP)] tanısı konmuş hastaların kanında tanı amaçlı kullanılan TnI, CK-MB değerleri ile hematolojik parametrelerden NLR ve RDW ile olan ilişkilerini karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık. Böylece prognostik ve diagnostik olarak hematolojik parametrelerin kullanımını tartışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamızda Nisan-Kasım 2015 tarihleri arasında acil servise göğüs ağrısı ile başvurmuş, AKS tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) - Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) = $[186 \times (\text{Serum Kreatini})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} (\text{eğer kadın}) \times 0.742 (\text{eğer siyah}) \times 1.212]$ formülünden hesaplanarak, GFR <60 ml/dk olan hastalar, hematolojik hastalıkları olanlar, kronik inflamasyon veya otoimmün hastalıkları olanlar, travma, son 30 günde aktif enfeksiyon geçirmiş hastalar, immunsupresan kullanan hastalar, artmış eritrosit yıkımı (hemoliz) olan numuneler, nutrisyonel eksiklik (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği) ya da kan transfüzyonu alan hastalar, hemoglobin değeri erkeklerde <13gr/dl kadınlarda <11gr/dl olan hastalar, neoplazmi olan, ileri böbrek yetmezliği olan, ileri karaciğer yetmezliği olan ve hamile olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmamız için 29.03.2016 tarihinde 1135 numaralı belge ile hastanemiz Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı.

Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, KAH için var olan risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara

öyküsü, aile öyküsü) ile konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve KAH öyküleri [MI, perkütan koroner girişim (PKG), koroner by-pass greftleme (KABG)] kaydedildi. Hastaların GFR'si hesaplanarak GFR>60 ml /dk olan hastalar kaydedilerek çalışmaya alındı. Hastaların AKS tipi USAP, NSTEMI, STEMI, EKG'deki ST segment değişikliği varlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), değişiklikleri kaydedildi. Serum kreatinin, tam kan sayımı, potasyum (K), GFR ve RDW'nin kantitatif değerleri ve kardiyak belirteçler (TnI / CK-MB) laboratuvar bulguları olarak kaydedildi. NSTEMI tanısı alan hastalar ile USAP tanısı alan hastaları birbirinden ayırmak için TnI değerlerinin 6.saat ve takibindeki değerleri ve STEMI tanısı alan hastalar için ise en yüksek TnI değerleri kaydedildi. Ayrımsal beyaz küre sayıları otomatik XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan) ile light scattering yöntemi; diğer alt parametreler elektriksel empedans yöntemi kullanılarak elde edildi. CK-MB, TnI düzeyleri, ECLIA (Elektro-Kemilüminesans Assay) yöntemi ile Cobas e 602 (Roche Diagnostics, USA) immünoassay cihazında aynı firmaya ait reaktifler kullanılarak çalışıldı.

Yöntem

Değerlendirmeye alınacak veriler hastanemiz Kardiyoloji Kliniği arşivinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. Tüm veriler olgu kayıt formu çerçevesinde düzenlendi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way Anova, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıldı Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik

test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda Nisan-Kasım 2015 arasında acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS tanısı konmuş 179 erkek, 49 kadın hasta retrospektif olarak incelendi.

Grupların cinsiyet oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.027$). NSTEMI grubunun kadın cinsiyet oranı, erkek cinsiyet oranına göre; STEMI ve USAP grubunun erkek cinsiyet oranı ise kadın cinsiyet oranına göre daha yüksekti ($p=0.027$). STEMI, NSTEMI ve USAP grupları arasında KAH öyküsü ve HT oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.002$ $p=0.022$). NSTEMI ve USAP gruplarının, KAH öyküsü ve HT oranları yüksekti ($p=0.002$, $p=0.022$). Gruplar arasında Diabetes Mellitus (DM), sigara, aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.085$, $p=0.724$, $p=0.360$) (Tablo 1).

Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; grupların lökosit, nötrofil, NLR, RDW, CK-MB, TnI ve EF yüzdesi ortalamalarında anlamlı fark vardı ($p < 0.001$) (Tablo 2).

STEMI grubunun NLR değeri, NSTEMI grubunun NLR değerine göre ve NSTEMI grubunun RDW değeri ise STEMI grubunun RDW değerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p < 0.001$, $p=0.003$) (Tablo 3).

RDW değerleri tüm grupta sadece CK-MB 1.saat sonuçları ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p=0.025$). NLR değerleri tüm grupta CK-MB ve TnI 1.saat sonuçları ile pozitif yönde, EF yüzdesi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi. NLR değerleri; NSTEMI grubunda CK-MB 1.saat sonuçları ve TnI 6.saat sonuçları ile pozitif yönde, EF değerleri ile negatif yönde, STEMI grubunda CK-MB 1.saat sonucu ile pozitif yönde, EF değeri ile negatif yönde, USAP grubunda CK-MB ve TnI 6.saat sonuçları ile negatif yönde korelasyon göstermiş ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 1. Gruplar Arasında Temel Karakteristik Parametrelerin Karşılaştırılması
Table 1. Comparison of Basic Characteristic Parameters Between the Groups

		Total		Tanı				p		
				NSTEMI		STEMI			USAP	
		Ort.±SD		Ort.±SD		Ort.±SD		Ort.±SD		
Yaş		56.3±11.5		58.6±12.5		54.4±10.1		55.5±11.5		0.159
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	49	21.5	26	30.6	13	18.8	10	13.5	0.027
	Erkek	179	78.5	59	69.4	56	81.2	64	86.5	
Sigara		82	36.0	28	32.9	27	39.1	27	36.5	0.724
DM		102	44.7	46	54.1	28	40.6	28	37.8	0.085
KAH öyküsü		58	25.4	28	32.9	7	10.1	23	31.1	0.002
HT		104	45.6	43	50.6	22	31.9	39	52.7	0.022
A.Ö		35	15.4	11	12.9	9	13.0	15	20.3	0.360

A.Ö=Aile öyküsü, HT=Hipertansiyon, KAH=Koroner Arter Hastalığı, DM=Diabetes Mellitus, NSTEMI= ST Yükselmesi Görülmemeyen Miyokard Enfarktüsü, STEMI= ST yükselmesi Görülen Miyokard Enfarktüsü, USAP= Unstabil (Stabil Olmayan) Anjina Pektoris

Tablo 2. Gruplar Arasında Laboratuvar Parametreleri Karşılaştırılması
Table 2. Comparison of Biochemical Parameters Between Groups

	Tanı				p
	Total	NSTEMI	STEMI	USAP	
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
Hemoglobin (g/dL)	14.4±1.5	14.3±1.5	14.8±1.5	14.2±1.5	0.066
Hematokrit (%)	42.5±3.9	42.4±3.9	43.1±3.9	41.9±3.8	0.204
Lökosit (x10 ³ µL)	10.3±3.4	10.2±3.6	11.9±3.1	9.0±2.8	<0.001
Nötrofil (%)	6.6±2.8	6.3±2.5	8.4±3.0	5.3±1.9	<0.001
Lenfosit (%)	8.8±89.5	3.3±4.1	2.6±1.2	3.0±1.8	0.465
NLR	3.0±2.5	3.0±2.7	4.1±3.0	2.1±1.1	<0.001
Platalet (x10 ³ µL)	247.7±62.6	248.9±58.5	253.0±68.1	241.2±62.2	0.523
MPV (fL)	10.8±5.6	10.4±0.9	10.5±1.0	11.6±9.8	0.531
RDW (%)	13.7±2.0	13.7±0.9	13.3±0.7	13.9±3.3	0.012
CK-MB (ng/mL) 1.saat	44.4±99.8	9.2±15.2	129.7±147.1	3.1±3.0	<0.001
CK-MB (ng/mL) 3.saat	7.0±9.4	10.5±11.4		3.0±1.3	<0.001
CK-MB (ng/mL) 6.saat	10.7±20.3	18.5±26.3		2.6±1.4	<0.001
CK-MB (ng/mL) 12.saat	11.2±21.6	17.7±27.1		2.5±4.2	<0.001
Tnl (ng/mL) 1.saat	14.3±33.7	1.8±3.1	44.9±49.2	0.2±0.3	<0.001
Tnl (ng/mL) 3.saat	1.4±2.8	2.3±3.5		0.1±0.1	<0.001
Tnl (ng/mL) 6.saat	2.8±6.4	5.4±8.2		0.1±0.1	<0.001
Tnl (ng/mL) 12.saat	4.0±8.3	5.8±7.9		0.3±0.9	<0.001
LDL kolesterol (mg/dL)	119.0±37.9	120.3±34.7	124.5±37.0	111.6±42.2	0.128
HDL kolesterol (mg/dL)	40.3±10.7	39.9±10.9	39.4±9.2	41.8±11.8	0.521
Trigliserid (mg/dL)	173.9±156.0	185.5±193.5	161.6±145.6	171.3±103.7	0.472
Total kolesterol (mg/dL)	191.9±42.9	194.2±42.8	194.4±40.0	186.5±46.1	0.481
Potasyum (mEq/L)	6.1±26.5	4.3±0.5	10.0±48.0	4.3±0.4	0.332
GFR (mL/dk)	91.0±21.5	87.9±18.8	97.1±26.1	88.8±18.7	0.075
Kreatinin (mg/dL)	0.93±0.60	0.90±0.46	0.85±0.18	1.04±0.92	0.142
EF yüzdesi (%)	50.8±10.5	51.6±9.8	45.0±10.5	55.3±8.9	<0.001

NSTEMI= ST Yükselmesi Görülmeyen Miyokard Enfarktüsü, STEMI= ST yükselmesi Görülen Miyokard Enfarktüsü, USAP= Unstabil (Stabil Olmayan) Anjina Pektoris, MPV= Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Hacmi), GFR=Glomerüler filtrasyon hızı, NLR= Nötrofil/Lenfosit oranı, Tnl= Troponin I, EF =Ejeksiyon Fraksiyonu, RDW=Eritrosit Dağılım Genişliği

Tablo 3. Akut Koroner Sendromun Alt Grup Analizleri
Table 3. Subgroup Analysis of the Acute Coronary Syndromes

		Lökosit	Nötrofil	NLR	RDW	EF yüzdesi
		p	p	p	p	p
NSTEMI	STEMI	0.001	<0.001	0.001	0.003	<0.001
	USAP	0.010	0.006	0.144	0.154	0.002
STEMI	USAP	<0.001	<0.001	<0.001	0.127	<0.001

NSTEMI= ST Yükselmesi Görülmeyen Miyokard Enfarktüsü, STEMI= ST yükselmesi Görülen Miyokard Enfarktüsü, USAP= Unstabil (Stabil Olmayan) Anjina Pektoris, NLR= Nötrofil/Lenfosit oranı, EF= Ejeksiyon Fraksiyonu, RDW= Eritrosit Dağılım Genişliği

Tablo 4. Klinik Sınıflandırmaya göre RDW ve NLR Analizi
Table 4. According to Clinical Classification RDW and NLR Analysis

		RDW		NLR	
		rho	p	rho	p
Toplam	NLR	-0.056	0.403		
	CK-MB 1.saat	-0.152	0.025	0.369	<0.001
	CK-MB 3.saat	-0.124	0.381	0.118	0.405
	CK-MB 6.saat	0.102	0.389	0.062	0.601
	Tnl 1.saat	-0.117	0.077	0.350	<0.001
	Tnl 3.saat	0.026	0.847	0.233	0.085
	Tnl 6.saat	0.096	0.389	0.186	0.094
	EF yüzdesi (%)	0.058	0.392	-0.354	<0.001
NSTEMI	NLR	0.014	0.897		
	CK-MB 1.saat	-0.121	0.285	0.250	0.025
	CK-MB 3.saat	-0.271	0.154	0.119	0.540
	CK-MB 6.saat	-0.046	0.789	0.193	0.252
	CK-MB 12.saat	-0.286	0.091	0.195	0.254
	Tnl 1.saat	-0.078	0.479	0.137	0.211
	Tnl 3.saat	-0.310	0.084	0.257	0.155
	Tnl 6.saat	-0.009	0.953	0.310	0.046
	Tnl 12.saat	-0.129	0.417	0.257	0.101
	EF yüzdesi (%)	0.038	0.735	-0.288	0.009
STEMI	NLR	-0.129	0.292		
	CK-MB 1.saat	-0.049	0.692	0.251	0.041
	Tnl 1.saat	-0.028	0.821	0.222	0.067
	EF yüzdesi (%)	0.009	0.941	-0.363	0.003
USAP	NLR	0.084	0.476		
	CK-MB 1.saat	-0.016	0.893	-0.075	0.537
	CK-MB 3.saat	-0.356	0.095	-0.233	0.285
	CK-MB 6.saat	-0.093	0.588	-0.385	0.020
	CK-MB 12.saat	0.104	0.600	-0.037	0.852
	Tnl 1.saat	-0.052	0.661	-0.120	0.308
	Tnl 3.saat	0.230	0.280	-0.169	0.431
	Tnl 6.saat	-0.037	0.821	-0.376	0.017
	Tnl 12.saat	-0.015	0.936	-0.274	0.123
	EF yüzdesi (%)	0.001	0.990	-0.090	0.456

NSTEMI= ST Yükselmesi Görülmeyen Miyokard Enfarktüsü, STEMI= ST yükselmesi Görülen Miyokard Enfarktüsü, USAP= Unstabil (Stabil Olmayan) Anjina Pektoris, NLR= Nötrofil/Lenfosit oranı, Tnl= Troponin I EF =Ejeksiyon Fraksiyonu, RDW=Eritrosit Dağılım Genişliği

TARTIŞMA

Çalışmamızda, NLR değerlerinin AKS alt tipleri arasındaki karşılaştırmasına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edil-

miştir. NLR değerlerinin STEMI tanılı hastalarda anlamlı pozitif korelasyon göstermiş olması ($p < 0.001$), NLR değerlerinin AKS tanılı hastalarda bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair çok sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması ilgi çekici duruma gelmiştir. Nötrofil sayısı artışının STEMI'da daha kötü anjiyografik sonuçlar (11), geniş enfarkt alanı (12) ve daha kötü kısa dönem prognoz (13) ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofiller, AMI'ye yanıt olarak doku hasarına yol açan birçok biyokimyasal mekanizmayı yönetmektedir. Furman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada beyaz küre sayısının AMI geçirmiş hastalarda erken dönem mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymuşlardır (14).

NLR değerlerinin yüksek riskli KAH olan hastaların morbidite, mortalitelerini ve MI geçirme riskini tahmin etmede sistemik bir inflamasyon belirteci olabileceği gösterilmiştir (10). Özellikle STEMI geçiren hastalarda nötrofil seviyelerindeki artışın, erken dönem hasta prognozu üzerine etkisi ve enfarktüs genişliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). NLR, hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (15). AKS sırasında hastalarda görülen lenfopeninin ise kortizol salınımı sonucu olduğu ve MI geçiren hastalarda erken belirteçlerden biri olduğu Thomson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir (16).

Cemal ve arkadaşları NLR ile geriatric hastalarda KAH'ın tahmin edilebileceğini araştırdıkları çalışmalarına 507 hasta dahil etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre KAH'a sahip geriatric hastaların NLR değerlerini yüksek bulmuşlar ve bu yeni belirtecin geriatric hastalarda KAH için bağımsız bir risk faktör olabileceğini söylemişlerdir (17).

Çalışmamızda, STEMI grubunun NLR değerleri, USAP ve NSTEMI gruplarının NLR değerleri ile karşılaştırıldığında; STEMI grubunun NLR değerinin USAP ve NSTEMI gruplarının NLR değerlerine göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.001$). Diğer bir

bulgumuz ise; NLR değerlerinin tüm gruplarda CK-MB ve TnI (1.saat) sonuçları ile pozitif korelasyon göstermiş olmasıdır. AKS sürecindeki miyokardiyal hasarın belirteçleri olan TnI ve CK-MB ile miyokardiyal vasküler yataktaki inflamatuvar sürecin göstergesi olan NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olması; NLR'nin bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

KAH ile RDW değerleri arasında ilişki olduğu bilinmesine rağmen altta yatan patofizyolojik mekanizma halen tam olarak belirlenememiştir. Öne sürülen patofizyolojik mekanizmalardan birincisi, aterosklerotik süreçte önemli bir role sahip olan inflamasyonun, dolaşıma tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olması ve bunların eritropoetin üzerinde baskılayıcı etkilerinden dolayı hemoglobinin sentezini bozması sonucunda, dolaşıma juvenil eritrositlerin katılması ve RDW seviyelerinin artmasına sebep olmaktadır (18-20).

İkincisi, AKS esnasında artmış olan nörohü-moral aktivite sonucu ortaya çıkan medyatörler eritropoezisi stimüle etmekte ve RDW seviyelerini arttırmaktadır. Sonuncusu AKS'ye sekonder olarak ortaya çıkan adrenerjik aktivasyon kemik iliği cevabını etkilemekte ve birinci mekanizmaya benzer bir yol ile RDW'yi arttırmaktadır (21). Ayrıca inflamasyon durumlarında yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon oranları (ESR) ile RDW arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22). Ferruci ve arkadaşları (23) anemisi olmayan yaşlı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında da eritropoetin konsantrasyonuyla, yükselmiş değerlerdeki inflamatuvar sitokinler arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulmuşlardır.

Tanrikulu ve arkadaşları RDW'nin, AKS'li hastalarda yükselebileceğini düşünmüşlerdir ve çalışmalarında RDW'nin AKS'nin klinik ve anjiyografik sınıflaması üzerine etkisini araştırmışlardır. Sonuçta AKS'li hastalarda

RDW seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişler ve RDW'nin acil servise başvuran AKS'li hastaların değerlendirilmesi için diğer kardiyak belirteçlerle birlikte göz önünde bulundurulması gerektiğini öne sürmüşlerdir (24).

Lippi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında (25) ise acil servise başvuran hastalarda yüksek RDW değerinin kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Tenekecioğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları, NSTEMI tanısı alan hastalarda RDW ile TnI değerlerinin miyokardiyal hasar ile ilişkisini inceledikleri çalışmaya, 251 hasta dahil etmişlerdir. Bu çalışmalarının sonucunda, RDW değerinin NSTEMI tanısı alan hastalarda, USAP tanısı alan hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.006$). Diğer bir bulgu olarak da; RDW'nin TnI ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır ($r=0.19$; $p=0.006$). Bu yüzden de RDW'nin acil servislerde kullanılabilir yararlı bir parametre olabileceğini öne sürmüşlerdir (26). Bizim çalışmamızda RDW'nin AKS alt tipleri ile arasındaki korelasyonuna baktığımızda herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.154$). Ayrıca kardiyak belirteçler ile RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.046$).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları: Hasta sayısının az olması, semptomların başlangıcı ile hastaneye başvurular arasında geçen sürenin değişken olması, hasta bilgilerinin elde edilmesindeki zorluklar, çalışmanın retrospektif olmasıdır. Elde edilen sonuçların yapılacak olan daha kapsamlı, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, tam kan sayımının bir parçası olarak ek bir maliyet gerektirmeden çalışılabilen, hem ucuz hem ulaşılması kolay bir parametre olan NLR düzeylerinin, acil servise başvuran hastalarda KAH'nin mortalite ve morbiditesinin belirlenmesinde diğer konvansiyonel kardiyak parametrelerle birlikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Böylelikle hastaların tanısının daha erken konulması sağlanarak, erken dönem tedavilerinin başlanması ile hastaların takip süresi kısıllanacak,

acil servis kalabalığının önüne geçilecek, maliyetleri düşecek ve hasta memnuniyeti ile sağ kalım oranları artacaktır görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Hollander JE, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS: Acute coronary syndromes. Acute myocardial infarction and unstable angina. Emergency Medicine-A Comprehensive Study Guide. 6th ed. McGraw-Hill New York; 2004.s.343-51.
- Collinson P, Kennedy RL, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department Commentary: Time for improved diagnosis and management of patients presenting with acute chest pain. BMJ (Clinical research ed) 2000; 320 (7251): 1702-5.
- Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman ve Harvey D. White:Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013; 41(3): 129-145.
- Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. Annals of emergency medicine 2000; 35 (5): 449-61.
- Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Smalling R, Habib G et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999; 99 (13): 1671-7.
- Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. Circulation 1995; 92 (12): 3401-7.
- Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. Annals of internal medicine 1994; 121 (3): 181-6.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemöller K, Beckerath N et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. The American journal of medicine 2006; 119 4): 355. e1- e8.
- Dai D-F, Hwang J-J, Lin J-L, Lin JW, Hsu CN, Lin CM et al. Joint effects of N-terminal pro-B-type-natriuretic peptide and C-reactive protein vs angiographic severity in predicting major adverse cardiovascular events and clinical restenosis after coronary angioplasty in patients with stable coronary artery disease. Circulation Journal 2008; 72 (8): 1316-23.
- Balta S, Demirkol S, Celik T, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. Angiology 2013; 64 (8): 627-32.
- Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. The American journal of cardiology 2004; 93 (5): 532-6.

12. Avanzas P, Quiles J, de Sá EL, Sánchez A, Rubio R, García E et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *International journal of cardiology* 2004; 97 (1): 155-6.
13. Fiarresga A, Ferreira R, Feliciano J, Timóteo A, Pelicano N, Sousa L et al. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Portuguese journal of cardiology: An official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2004; 23 (11): 1387-96.
14. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1996; 78 (8): 945-8.
15. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* 2010; 105 (2): 186-91.
16. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre R, Santrach PJ et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Annals of internal medicine* 1995; 122 (5): 335-41.
17. Kızılarslanoglu M, Kuyumcu M, Kılıc M, Cınar E, Kara O, Arık G et al. Neutrophil to lymphocyte ratio may predict coronary artery disease in geriatric patients. *Acta Medica* 2015; 4: 58-63.
18. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005; 20 (2): 83-90.
19. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European journal of heart failure* 2009; 11 (9): 840-6.
20. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, Aukrust P, Balligand JL, Cohen-Tervaert JW et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure. A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2009; 11 (2): 119-29.
21. Ferrario M, Massa M, Rosti V, Campanelli R, Ferlini M, Marinoni B et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal* 2007; 28 (15): 1805-13.
22. Malandrino N, Wu W, Taveira T, Whitlatch H, Smith R. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2012; 55 (1): 226-35.
23. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *The American journal of medicine* 2005; 118 (11): 1288. e11- e19.
24. Şahin H, Poyraz E, Şen Tanrıkulu C , Karaman S, Demirelli S, Acar E. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Eritrosit Dağılım Aralığının (RDW) Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2014;15(2):99-105.
25. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure is it all about fluid accumulation *American heart journal* 2008; 155 (1): 9-18.
26. Tenekecioglu E, Yılmaz M, Yontar OC, Bekler A, Peker T, Karaagac K et al. Red blood cell distribution width is associated with myocardial injury in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinics* 2015; 70 (1): 18-23.

Yazışma adresi:

Saadet ÇELİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyokimya İstanbul

E-mail: saadetkader@hotmail.com
