



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL TIP KLİNİĞİNE BAŞVURAN AKUT
KORONER SENDROM HASTALARINDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
DEĞERLİLİĞİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. İSTEMİ SİDDİKA OĞRAŞ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ EMİN GÖKHAN GENCER

İSTANBUL-2021



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL TIP KLİNİĞİNE BAŞVURAN AKUT
KORONER SENDROM HASTALARINDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
DEĞERLİLİĞİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. İSTEMİ SİDDİKA OĞRAŞ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞRETİM ÜYESİ EMİN GÖKHAN GENCER

İSTANBUL-2021



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15- 1934
Konu: Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başvurusu hk.

20/08/2020

İlgili Makama (İstemi Sıddıka Oğraş)

Yeditepe Üniversitesi Acil Tıp Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Barış Murat Ayvacı'nın proje koordinatörü, Asist. Dr. Öğr. İstemi Sıddıka Oğraş'ın sorumlu araştırmacı olduğu **“Acil Tıp Kliniği’ne Başvuran Akut Koroner Sendrom Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranının Değerliliği Retrospektif Klinik Araştırma”** isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KA EK) Başvuru Dosyası (1905) kayıtlı Numaralı KA EK Başvuru Dosyası , Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.08.2020 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu,yukarıdaki isim belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. (KA EK Karar No:1266)

Prof. Dr. Turgay Çelik

Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05.05.2021

Dr. İstemi Sıddıka Oğraş

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve beceri kazanmam için her zaman yol gösteren ve üzerimde çok emeği olan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, desteklerini hiçbir noktada esirgemeyen Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp ABD Klinik Şefi saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sezgin SARIKAYA'ya;

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde geçirdiğim asistanlık süresince, teorik ve pratik eğitimimde katkıları sonsuz olan, farklı bakış açıları kazandırıp, bana acil servisi sevdiren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem GÜNEYSEL'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini sürekli benimle paylaşan ve tezimin tüm aşamalarında bana yol gösterip sonsuz katkısı bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Emin Gökhan GENCER'e;

Günlük düzen içinde ve nöbetlerde benimle deneyimlerini paylaşan, klinik tecrübelerime katkıda bulunan, ihtisas eğitimim boyunca her zaman desteklerini gördüğüm çok kıymetli sayın hocalarım; Dr. Öğr. Üyesi M. Ferudun ÇELİKMEN, Dr. Öğr. Üyesi Cem ŞİMŞEK, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAZICIOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Pınar TURA'ya;

Uzmanlık eğitimi sürecimde kısa bir dönemde beraber çalışma imkanı bulsam da bu dönemde dahi olsa eksiklerimi bana ısrarla göstererek eğitimime kıymetli katkılarını sunan Uzm. Dr. Barış Murat AYVACI'ya;

Birlikte zevkle çalıştığım başta asistan, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarım olmak üzere tüm acil tıp kliniği çalışanlarına;

Verdikleri emeklerle beni bugünlere getiren çok sevgili annem Zülal ÖZDEMİR ve babam Rumi ÖZDEMİR'e;

Her kararında beni destekleyen ve hep yanımda olan, en değerlilerim, sevgili eşim Yasin OĞRAŞ ve biricik kızımız Ela OĞRAŞ'a;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. İstemi Sıddıka OĞRAŞ

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEZ ONAY FORMU	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ÖZET (İNGİLİZCE)	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi	3
2.1.1. Normal Arter Duvarı	3
2.1.1.1. Tunika İntima	3
2.1.1.2. Tunika Media	3
2.1.1.3. Tunika Adventisya	4
2.2. Aterosklerozun Histopatolojisi	4
2.2.1. Aterosklerotik Lezyonlar	4
2.2.1.1. Yağlı Çizgilenme	4
2.2.1.3. Komplike Lezyon (Hassas Plak)	6
2.3. Aterosklerozun Etiyopatogenezi	7
2.4. Koroner Arter Hastalığı	11
2.4.1. Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisi	11

2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi	13
2.5. Akut Koroner Sendromlar	14
2.5.1. Akut Koroner Sendromların İnsidansı ve Prevalansı	14
2.5.2. Akut Koroner Sendromların Genel Risk Faktörleri	16
2.5.2.1. Yaş	16
2.5.2.2. Cinsiyet	17
2.5.2.3. Aile Öyküsü	18
2.5.2.4. Genetik	18
2.5.2.5. Etnik Köken/İrk.....	19
2.5.2.6. Diyabet	19
2.5.2.7. Obezite ve Fiziksel İnaktivite.....	20
2.5.2.8. Hipertansiyon	21
2.5.2.9. Sigara	22
2.5.2.10. Dislipidemi.....	23
2.5.2.11. Diğer Risk Faktörleri	24
2.5.3. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi.....	25
2.5.3.1. Biyokimyasal Belirteçler.....	26
2.5.3.2. Enflamasyon Belirteçleri.....	28
2.5.3.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Kardiyovasküler Sistem	29
AMAÇ	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ	70

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AHA : American Heart Association

AKS : Akut Koroner Sendrom

APACHE 2: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ARIC: Toplumda Aterosklerotik Risk çalışması

CK: Kreatin Kinaz

CRP: C-reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

HDL-C: Düşük Seviyelerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

HL: Hiperlipidemi

hsCRP: Yüksek Duyarlılık Testi

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluktaki Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüsü

MINOCA: Non-obstrüktif Koroner Arterlerle Birlikte Miyokart Enfarktüsü

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NSTEMI: ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü

SIHD: Stabil İskemik Kalp Hastalığı

pPKG: Primer Perkütan Koroner Giriş

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

STEMI: ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü

TG: Trigliserit

TLR: Toll Benzeri Reseptörler

Treg: Düzenleyici T hücreleri

WBC: Beyaz Kan Hücresi

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1:Treg: Düzenleyici T Hücreleri

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ve Monositler Endotel Tabakasına İnvazyonu.....	5
Şekil 2: Plak Oluşumu	7
Şekil 3: Yaş ve cinsiyete göre ABD’deki MI prevalansı (NHANES, 2015–2018)	15
Şekil 4: Yaş ve cinsiyete göre ABD’deki AKS prevalansı (NHANES, 2015–2018)..	15
Şekil 5: Yaş Dağılımı	37
Şekil 6: Cinsiyet Dağılımı	37
Şekil 7: Hastane İçi İstenmeyen Olay, Son Yetmezlik Seviyesinde Artış ve Prognoz Görülme Oranları Dağılımı	40
Şekil 8: NLO’ya göre Hastane İçi İstenmeyen Olay Görülme Oranları Dağılımı	41
Şekil 9: NLO’ya Göre Enfarktüs Sonrası Kalp Yetmezliği Seviyesinde Artışı Görülme Oranları Dağılımı	41
Şekil 10: Prognoza Göre Olguların NLO Dağılımı	43
Şekil 11: Prognoza Göre NLO’ya İlişkin ROC Eğrisi	45
Şekil 12: Prognoz ile NLO İlişkisi.	45

TABLÖLAR

Tablo 1: Miyokart İskemisi Nedenleri	12
Tablo 2: Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları	12
Tablo 3: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	36
Tablo 4: Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı	38
Tablo 5: Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	40
Tablo 6: Hastalık Özelliklerine Göre NLO Değerlendirilmesi	42
Tablo 7: Prognoza Göre Nötrofil / Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 8: Prognoza Göre NLO İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları	44
Tablo 8a: Prognoz ile NLO (Eşik Değerleri) İlişkisi	44

ÖZET

Giriş ve amaç:

Koroner arter hastalığını (KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), yetişkinlerde erken ölümün başlıca nedenidir. Altmış beş yaşından önce meydana gelen her üç ölümden neredeyse biri KVH'ya bağlıdır. Aterosklerotik lezyonlar üzerine yapılan çalışmalar, inflamasyonun ateroskleroz patogenezinin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli olduğunu göstermiştir. Artmış enflamatuvar belirteçlerin artmış kardiyovasküler olay insidansı ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Enflamatuvar aktivite düzeyini gösteren nötrofil/lenfosit oranı (NLO), KAH'ın bir prediktörü olarak da kullanılır. Literatürde acil servise başvuru sırasındaki NLO'nun akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan hastalarda mortaliteyi, enfarktüs sonrası kalp yetmezliğini ve hastane içi mortalite ve istenmeyen olayları öngördüğünü bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Acil Servisi'nde 2018-2020 yılları arasında başvurarak AKS tanısı alarak kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan hastaların başvuru anındaki yetmezlik seviyelerinin, tıkalı koroner arter sayısının ve tıkanan koroner arterin, hastaların özgeçmiş özelliklerinin, sonlanımlarının, hastane içinde ölümcül aritmi, kardiyojenik şok ve ölüm insidansı ve MI sonrası kalp yetmezliği gelişme insidansının acil servise başvuru anındaki NLO ile ilişkilerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2018 ile 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran ve AKS tanısı alarak kardiyoloji servisinde ya da koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan hastaların bilgileri geriye dönük incelendi. Hastanemiz acil servisine başvuru öncesi 12 saat içinde başlayan iskemik göğüs ağrısı ya da 2018 yılında ESC tarafından yapılan "4. Evrensel miyokard enfarktüsü tanımı" kriterlerine göre iskemik göğüs ağrısı eşleniği belirtilerle başvuran acil serviste yapılan EKG ve kardiyak belirteç çalışmaları sonrasında miyokard enfarktüsü tanısı almış, kardiyoloji servisi yatışını takip eden 3 gün içerisinde anjiyografik görüntüleme ve pPKG yapılmış ve

taburculuktan en az 6 ay sonra kardiyoloji polikliniğine kontrole gelmiş olan, 18 yaş üzeri hastalardan çalışmamızda kullanılmak üzere hastanemizdeki kayıtlarının incelenmesine izni verenler dahil edildi. Aktif enfeksiyonu, hepatobiliyer, onkolojik ya da hematolojik bir hastalığı ve yakın zamanda majör cerrahi girişim ya da travma geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastane içi istenmeyen olay, yatış esnasında ölüm, ölümcül aritmi, kardiyojenik şok ve akciğer ödemi gelişmesi olarak tanımlandı. Yeni gelişen kalp yetmezliği tanısı için hastaların 6 ay sonraki NYHA efor kapasiteleri enfarktüs öncesi kapasiteleri ile karşılaştırıldı.

Başvuru anındaki NLO'nun, çoklu damar tutulumu, hastane içi istenmeyen olay ve MI sonrası kalp yetmezliği gelişmesi ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. NLR ölçümü için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2018 ile 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran ve AKS tanısı alarak kardiyoloji servisinde ya da koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak pPKG uygulanan 123 hasta tespit edildi. 11 hasta aktif enfeksiyonu ya da onkolojik veya hematolojik hastalık tanısı olduğu için çalışma dışı bırakıldı. 9 hasta verilerinin kullanılmasına izin vermedi, 8 hastanın 6 ay ve daha sonrasında takip muayene kayıtları yoktu. Çalışmamız dahil edilme kriterlerini karşılayan 95 hasta incelendi. Bu hastaların 71'i erkek (%74,7), 24'ü kadındı (%25,3). Tüm hastaların yaş ortalamaları 60,9 yıl idi (sd:11,37). Hastalar acile en sık göğüs ağrısı

şikayeti ile başvurdu (n:80, %84,2). Hastaların 37'si (%38,9) NSTEMI, 58'i (%61,1) STEMI tanısı aldı.

STEMI ve NSTEMI tanısı alarak tedavi gören hastalar arasında NLO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ayrıca NLO eşik değerinin üzerinde ve altında olan grupta başvuru anında Killip sınıflamasına göre ölçülen kalp yetmezliği seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tek koroner arter ve birden fazla koroner arter tutulumu olan hastalar arasında da NLR istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Anjiyografi sonrası reperfüzyon sağlanan ve sağlanamayan hastalar karşılaştırıldığında NLO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmada NLO'ya göre hastane içi istenmeyen olay, enfarktüs sonrası kalp yetmezliği ve kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır; Eşik değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanılarak NLO:2,4 ve üzeri olan olgularda bu oranların anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edilmiştir. NLO:2.4 eşik değeri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). NLO düzeyi 2.4 ve üzeri olan olgularda kötü prognoz görülme riski 3,478 kat fazladır (OR: 3,478, %95 CI: 1,326-9,124).

Sonuç

NLO literatürde koroner kollateral gelişimi, AKS sırasında tutulan infarkt alanı, hastane içi mortalite, koroner anjiyografi sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçlarımız özellikle kısa dönem prognoz, hastane içi istenmeyen olay ve kalp yetmezliği gelişme öngörücüsü olarak NLO'nun kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, akut koroner sendrom, nötrofil/lenfosit oranı, hastane içi istenmeyen olay, mortalite, anjiyografi, kalp yetmezliği, kötü prognoz.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, including coronary artery disease and stroke, are the major causes of premature death in adults. Almost one in three deaths occurring before the age of sixty-five is due to cardiovascular disease. Acute coronary syndrome is defined as all clinical presentations caused by myocardial ischemia as a result of decreased coronary artery blood flow. In our study; the neutrophil / lymphocyte ratio in patients who were admitted to the cardiology clinic with the diagnosis of acute coronary syndrome after applying to the Emergency Department of Yeditepe University Kozyatağı Hospital; Coronary artery involvement, age, presence of ral, short-term prognosis, in-hospital adverse event, heart failure development rate and diagnostic value in NSTEMI and STEMI patients were evaluated.

Material and Methods

For this purpose; after the approval of the local ethics committee and the written consents of the patients were obtained; 95 patients who were admitted to the cardiology clinic after emergency room between 01/01/2018 and 01/01/2020 with the diagnosis of acute coronary syndrome registered in the Hospital Operating System were included in the study retrospectively. Patients with a diagnosis other than acute coronary syndrome and whose files could not be accessed were excluded from the study. The patients included in the study were examined in terms of age, gender, presentation complaints, history, presence of ral, WBC, neutrophil, lymphocyte count, neutrophil / lymphocyte ratio, troponin, diagnosis, coronary angiography results, in-hospital adverse events and outcomes.

Results

95 patients hospitalized from the Emergency Department to the cardiology clinic were examined. 74.7% (n = 71) of these patients were male and 25.3% (n = 24) were female. The mean age of all patients was 60.99 ± 11.37 years. The patients most frequently applied to the emergency room with the complaint of chest pain (84.2% (n = 80)). 38.9% (n = 37) of the patients were diagnosed with NSTEMI and 61.1% (n = 58) of them were diagnosed with STEMI. In the study, a statistically significant difference was found between in-hospital adverse events, post-infarction heart failure and poor prognosis according to NLR levels; these rates were found to be significantly higher in cases with an NLR measurement of 2.4 and above.

Conclusion

Neutrophil / lymphocyte ratio has been associated with coronary collateral development, infarct area involved during acute coronary syndrome, in-hospital mortality, and coronary angiography results in the literature. Our study results show that NLR can be used as a predictor of short-term prognosis, in-hospital adverse events and development of heart failure.

Key words: Emergency room, acute coronary syndrome, neutrophil / lymphocyte ratio, in-hospital adverse event, mortality, angiography, heart failure, ral, poor prognosis



GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. KAH ölüm oranları son 40 yılda dünya çapında azalmış olsa da, 35 yaşın üzerindeki bireylerdeki tüm ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumlu olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) tüm orta yaşlı erkeklerin yaklaşık yarısında ve orta yaşlı kadınların üçte birinde KAH gelişecek olduğu tahmin edilmektedir.

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'de 2015'den 2018'e kadar toplanan veriler temelinde 20 yaş ve üzerindeki 20.1 milyon KAH görülmektedir. 60 yaş üzerinde KAH prevalansı artmaktadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir.

Hastalığın ortaya çıkışına neden olan çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörleri olmasına karşın özellikle ateroskleroz dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre çeşitli klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Vasküler hastalığın altında iki ana mekanizma yatmaktadır: a. Damar lümenlerinin daralması (stenoz) veya, ya aşamalı olarak (örn., ateroskleroz yoluyla) ya da aniden (örn., tromboz veya embolizm ile) tamamen tıkanması b. Genişlemeye veya yırtılmaya neden olan, damar duvarı zayıflaması (2)

Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarının bozulması ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel tabakası altında lipit birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollejen sentezi ve en sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofinin sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arterde ciddi

ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görülebilir.

Aterosklerotik lezyonlar üzerine yapılan çalışmalar, inflamasyonun ateroskleroz patogenezinin hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli olduğunu göstermiştir. Artmış inflamatuvar belirteçlerin artmış kardiyovasküler olay insidansı ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. İnflamatuvar aktivite düzeyini gösteren nötrofil/lenfosit oranı (NLO), KAH'ın bir prediktörü olarak da kullanılır. Literatürde acil servise başvuru sırasındaki NLO'nun akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan hastalarda mortaliteyi, enfarktüs sonrası kalp yetmezliğini ve hastane içi mortalite ve istenmeyen olayları öngördüğünü bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi

2.1.1. Normal Arter Duvarı

Arteriyel lümen, düz kas hücrelerinin üstünü örten tek bir endotel hücre tabakası ile kaplıdır. Düz kas hücrelerinin iç tabakası intima olarak bilinir ve içi elastik laminayla sınırlandırılmıştır. İç elastik laminayla dış elastik laminanın arasında başka bir düz kas hücresi tabakası olan media tabakası bulunur. Dış elastik laminanın dışında, hücreler tarafından seyrek olarak doldurulan, ancak karmaşık hücre dışı matristen (esas olarak kolajen ve elastin lifleri) ve vaza vazorumu oluşturan mikrodamarlardan oluşan bir adventisya tabakası vardır.

2.1.1.1. Tunika İntima

Duvar kalınlığının% 20'sine kadar uzanan intima, nispeten kalındır ve lümen yüzeyi, bir bazal laminaya dayanan düzleştirilmiş hücrelerden oluşan bir endotel ile içten astarlanmıştır. Bağ dokusunun daha derin, subendotelyal tabakası çoğunlukla kolajen ve zemin maddesine gömülü elastik liflerden, ayrıca dağınık fibroblastlardan ve ara sıra düz kas hücrelerinden oluşur. İntimanın altında, ortamın elastik tabakasıyla algılanamaz bir şekilde birleştiği için fark edilmesi genellikle güç olan bir iç elastik lamina vardır.

2.1.1.2. Tunika Media

Elastik damarların duvarında bulunan tunika media, üç katmandan en belirgin olanıdır. Dağınık, dairesel olarak düzenlenmiş düz kas hücreleri ile serpiştirilmiş çoklu, konsantrik, pencereci laminalar olarak organize edilmiş bol elastik liflere sahiptir. Elastik laminaların sayısı ve kalınlığı yaşa göre değişir, örneğin, yeni doğanları aort damarları yaklaşık 25 konsantrik laminaya sahipken, yetişkin aortları 50-75 konsantrik laminaya sahiptir. Ortamdaki düz kas hücreleri, laminanın elastik liflerinin yanı sıra kolajen ve hücre dışı matrisin bazı diğer öğelerini sentezler ve salgılar. Kolajen, arter duvarlarına gerilme kuvveti verir ve elastik lifler, basınç altında pasif geri tepmeye izin veren bir esneklik sağlar.

2.1.1.3. Tunika Adventisya

Tunika adventisya, boylamasına yönlendirilmiş kolajen lifleri ve dağınık fibroblastların baskın olduğu gevşek düzensiz bağ dokusundan oluşur. Çoğu elastik arterde, adventisya küçük besleyici kan damarları - vaza vazorum - ve lenfatik kılcal damarlar içerir. Bu mikro damar sistemi, ortamın en dış kısmına kadar uzanır. Abdominal aort bir istisnadır; genişlemeye ve anevrizma oluşumuna duyarlılığını açıklayabilecek biçimde vaza vazorumdan yoksundur.

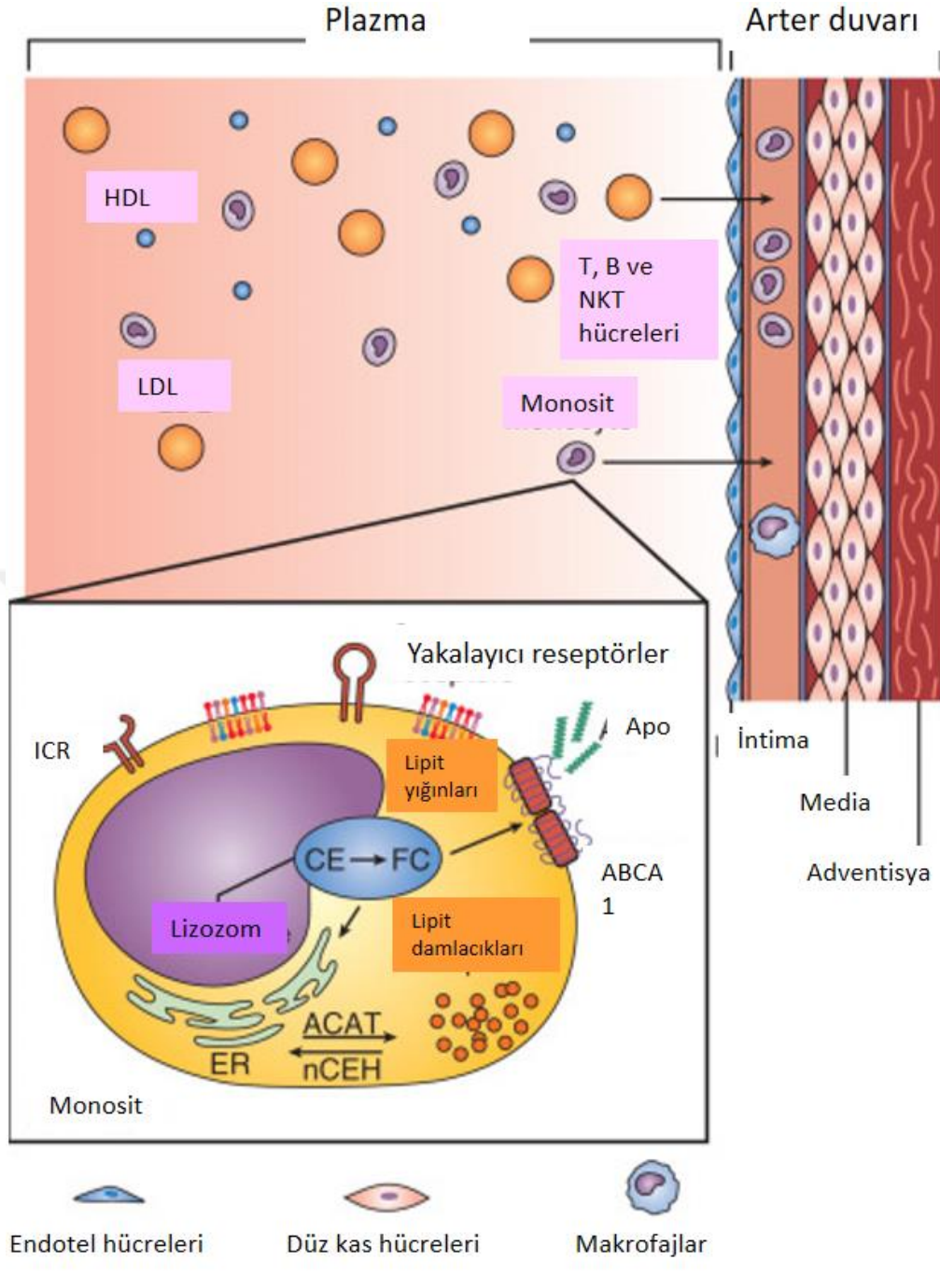
2.2. Aterosklerozun Histopatolojisi

Ateroskleroz gelişiminde 3 evre vardır. Değişen bu plak tipleri aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır. Koroner ateroskleroza bağlı esas mortalite ve morbidite komplike lezyonlara bağlıdır.

2.2.1. Aterosklerotik Lezyonlar

2.2.1.1. Yağlı Çizgilenme

Bu küçük yüzeysel lezyonlar, ağırlıklı olarak, köpük hücreleri denilen lipit yüklü makrofajlardan oluşur. Bunlar aterosklerotik plağın öncüleri olarak kabul edilir. Yağlı çizgilenme ve aterosklerotik plak oluşumundaki ilk olay, büyük olasılıkla apoB içeren lipoproteinlerin endotelial hücre tabakası boyunca arter duvarına transüstasyonudur. Bu lipoproteinler, ağırlıklı olarak, hepatositler tarafından plazmaya salgılanan VLDL partiküllerinin yeniden şekillenmesiyle türetilen düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir (LDL)(6).

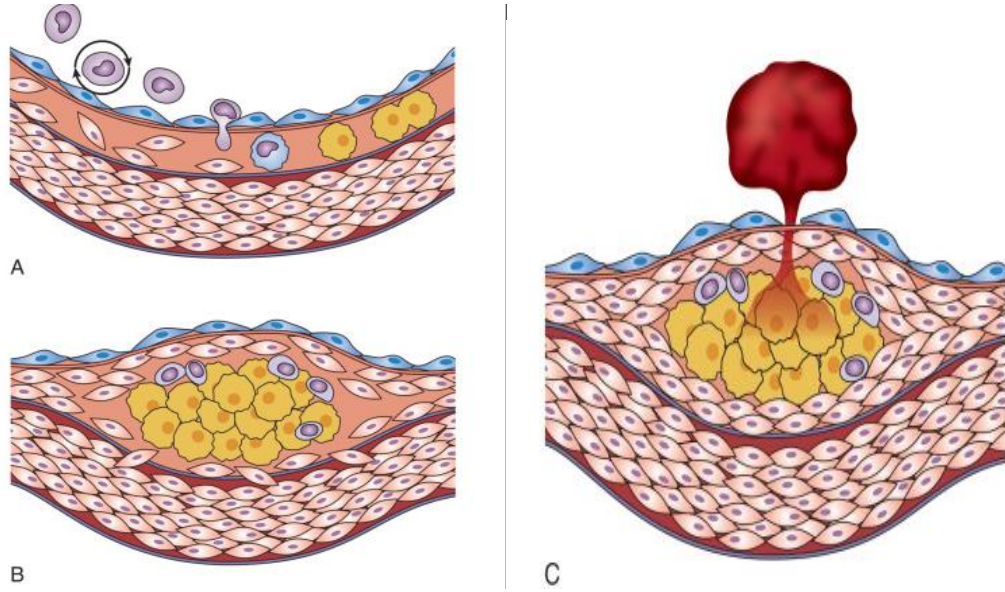


Şekil 1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein ve Monositler Endotel Tabakasına İnvazyonu. Apo, Apolipoproteinler; HDL, yüksek yoğunluklu lipoproteinler; LDL, düşük yoğunluklu lipoproteinler; ICR iyon kanalı reseptörleri NKT doğal öldürücü proteinler; ER, Endoplazmik retikulum. ABCA1 ATP-binding cassette transporter protein (Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. Mansour, M. Ashraf. Published January 1, 2019. Pages 138-152.e2. © 2019. Figure 13.2'den yeniden oluşturulmuştur).

Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümene doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T- lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intima'ya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterosklerotik lipit çekirdeğini birbirinden ayırmaktadır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir.

2.2.1.3. Komplike Lezyon (Hassas Plak)

Aterosklerotik tabaka dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeni ile plak içindeki makrofajlar metalloproteinazlar salarak plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipit çekirdeği içeriği %40'ı aştığında zedelenebilir plaktan bahsedilir. Plağın yırtılması ve kopması ile klinik kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşan trombüs damar duvarını tamamen ya da kısmi olarak tıkayarak akut kardiyovasküler olaylara neden olur (8).



Şekil 2. Plak oluşumu: stabil ve hassas plak. A, oluşan plağın içine lökositlerin dahil olması; B, intimada t- lenfositlerin ve makrofajların katılımıyla plak oluşması; C, plak rüptürü ve trombüs oluşumu damar tıkanıklığına yol açabilir (Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. Mansour, M. Ashraf. Published January 1, 2019. Pages 138-152.e2. © 2019. Figure 13.52den alınmıştır).

2.3. Aterosklerozun Etiyopatogenezi

Bir dizi çalışma, aterosklerozun, genellikle oksidasyona veya modifikasyona eğilimli olan arter duvarında endotel hasarı veya LDL birikmesi ile başlatıldığını göstermiştir. Bu modifiye edilmiş veya oksitlenmiş LDL'ler, küçük endotelial hasarın neden olduğu düşük dereceli inflamasyonla birlikte hem doğuştan hem de adaptif immün tepkileri tetikler. Bu bağışıklık tepkilerinin artık ateroskleroz gelişiminde önemli roller oynadığı bilinmektedir. Monositler/makrofajlar, nötrofiller, T lenfositleri ve B lenfositleri, ateroskleroz bağlamında başlıca hücre alt tipleridir.

Monositler / makrofajlar

Düşük dereceli inflamasyon ile karakterize edilen endotel hasarı, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu tetikler. Bu moleküller, monositlerin endotel hücrelerine bağlanmasını sağlar. Monositler, hasarlı endotel hücrelerine bağlandıktan sonra endotel altında göç ederler ve bazı kemokinlerin

bu süreçle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), reseptörü C-C kemokin reseptörü 2 (CCR2) yoluyla monositlerin göçünü ve infiltrasyonunu destekler. Benzer şekilde, IL-8 ve fraktalinin, lökositlerde ifade edilen C-X-C kemokin reseptörü tip 2 (CXCR2) yoluyla hücre göçü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Monositler, ateroskleroz gelişimi için çok önemli bir aşama olarak kabul edilen endotele göç ettiklerinde makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ile makrofajlara farklılaşırlar. Çöpçü reseptör aileleri, çöpçü reseptör sınıfı A (SR-A), farklılaşma kümesi (CD) 36, lektin benzeri oksitlenmiş LDL reseptörü-1 (LOX-1), fosfatidilserin için süpürücü reseptör ve oksitlenmiş lipoprotein (SR-PSOX) içerir. Makrofajlar, bu reseptörler aracılığıyla oksitlenmiş LDL'leri alarak lipid birikimine ve köpük hücrelerin oluşumuna yol açar. Ayrıca, doğuştan gelen bağışıklıkta anahtar bir rol oynadığı bilinen makrofajlarda eksprese edilen toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) de ateroskleroz ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Okside LDL'lerin, TLR sinyal yolunu aktive ettiği ve bunun sonucunda plak inflamasyonunun şiddetlendiği düşünülmektedir. Modifiye edilmiş veya oksitlenmiş LDL'lere ek olarak, çeşitli kanıtlar, lipopolisakkaritler ve ısı şoku proteinleri gibi bakteriyel ürünlerin, vasküler hücreler üzerinde etki ederek ve doğuştan gelen bağışıklığı ortaya çıkararak plak ilerlemesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Makrofajlar, aterosklerotik plaklarda bulunan lökositlerin büyük çoğunluğunu oluştururken, kanıtlar, mast hücrelerinin aynı zamanda, ateroenezde rol oynayan histamin ve lökotrienler gibi birçok vazooaktif araçları serbest bıraktığını desteklemektedir.

Nötrofiller

Nötrofiller klasik olarak akut enflamatuvar yanıt altında ilk savunma hücresi hattı olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, ateroskleroz mekanizmalarının anlaşılmasındaki son gelişmeler, nötrofilleri ateroskleroz gelişimine en önemli katkılardan biri olarak yerleştirmiştir. Gerçekten de, monositler gibi nötrofiller, belirli kemotaktik sinyaller, özellikle aktive trombositler tarafından üretilen kemokinler tarafından aterosklerotik lezyonlara dahil edilir. Ayrıca nötrofiller ayrıca azurosidin, katepsin G ve (α)-defensinler gibi granül proteinleri salarak ateroskleroza şiddetlendirerek monositleri aterosklerotik lezyonlara dahil edebilir. Ek olarak, bu

granül proteinlerin makrofajları aktive ettiği ve köpük hücre oluşumunu teşvik ettiği bildirilmiştir.

T Lenfositler

T lenfositler ile monositler ve makrofajlar, aterosklerotik plak oluşumuyla ilişkili en erken hücreler arasındadır (11). Monositlerin intima göçünü destekleyen çoğu adezyon molekülü ve kemokin de T hücresi toplanmasında rol oynar. Gerçekten de, ilerlemiş insan aterosklerotik plaklarında çok sayıda T hücresi olduğu bildirilmiştir. Çoğu T hücresi CD3, CD4 ve T hücre reseptörünü taşır ve makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunumunda uzmanlaşmış fagositlerle etkileşime girer. Spesifik antijene maruz kalmaya yanıt olarak, bu T hücreleri sitokinler üretir ve inflamasyonu tetikler ve hatta bazı T hücreleri (CD8 + T hücreleri), hücreleri öldürmek için mekanizmalara sahiptir, böylece ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. CD4 + T hücrelerinden farklılaşan ve antijen tanımda kritik bir role sahip olan yardımcı T hücreleri, Th1 ve Th2 alt tiplerine ayrılır. Th1 ve Th2 alt tipinin oranı lokal sitokinler veya antijen sunan hücreler tarafından kontrol edilirken, aterosklerotik lezyonlarda gözlenen çoğu T hücresi Th1 hücreleridir. Th1 hücreleri, makrofajlar veya vasküler hücreler aracılığıyla hareket ederek inflamasyonu teşvik ettiği bilinen interferon- γ (IFN- γ), IL-2 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler salgılar. Ayrıca, Th1 hücrelerini uyaran IL-18 ve IL-12 gibi sitokinlerin de aterosklerozu teşvik ettiği gösterilmiştir. Birlikte ele alındığında, Th1 yanıtları genellikle proinflamatuvar yolları güçlendirerek aterosklerozu hızlandırır. Th2 hücreleri ayrıca IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi inflamasyonu modüle edebilen sitokinler salgılar. Bununla birlikte, Th1'in aksine, Th2 yanıtlarının aterosklerozdaki rolü tartışmalıdır. Daha yakın zamanda tanınan bir T hücresi alt tipi olan Th17'nin, romatoid artrit dahil çok çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Th17 hücreleri esas olarak IL-17 üretir, ancak kalp damar hastalıklarındaki rolleri açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Düzenleyici T hücreleri (Treg) olarak bilinen başka bir T hücresi alt tipi, doğal Treg (nTreg) ve indüklenmiş Treg (iTreg) olarak alt gruplara ayrılır. nTreg hücreleri timusta gelişir ve kendi kendine toleransı sürdürmede bir role sahiptirler. iTreg hücreleri timüs dışındaki periferik bölgelerde üretilir. Birkaç kanıt dizisi, hem nTreg hem de iTreg hücrelerinin, enflamatuvar tepkileri azaltarak veya dendritik hücrelerin deaktivasyonu yoluyla ateroproteksiyon için önemli olduğunu göstermiştir (12).

B Lenfositleri

B lenfositleri, humoral bağışıklık için merkezi bir rol oynayan antikorları salgılar. Biriken kanıtlar, humoral bağışıklığın ateroskleroza teşvik etmekten çok zayıflatıldığını göstermektedir. Bununla birlikte, B hücrelerinin ateroskleroz üzerindeki etkisinin, özellikle B1 ve B2 hücreleri olarak bilinen belirli hücre alt tiplerine bağlı olduğu da bilinmektedir. B1 hücreleri esas olarak IgM antikorları üretir ve oksitlenmiş LDL'leri tanıyabilen antikorlar üreterek ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadıkları da gösterilmiştir. Öte yandan, çalışmaların çoğu, IgG ve IgE antikorları üreten B2 hücrelerinin ateroskleroza teşvik ettiğini göstermiştir.

Enflamatuvar Biyolojik Belirteçler

Kronik inflamasyonun ateroskleroz patogenezine katkıda bulunduğu kavramına dayanarak, çeşitli inflamasyon biyobelirteçlerinin sadece hali hazırda kalp ve damar hastalığı olanları değil, aynı zamanda görünüşte sağlıklı bireylerde de gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin edebileceği bildirilmiştir.

Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, çeşitli spesifik olmayan enflamatuvar uyarılardan sonra artmasına rağmen, yüksek duyarlılık testi (hsCRP) ile ölçülen CRP'nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörebileceğine dair biriken kanıtlar vardır. Dahası, hsCRP için kardiyovasküler riskin büyüklüğünün en az hiperlipidemi veya hipertansiyon (HT) gibi geleneksel risk faktörleri kadar büyük olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak, hsCRP, kardiyovasküler risk tahmininde önde gelen bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır. Gerçekten de hsCRP, kardiyovasküler risk değerlendirmesini yükseltmek için yararlı bir araç olarak hizmet eder. Örneğin Reynolds risk skorunda, hsCRP'nin geleneksel risk faktörlerine aile geçmişiyle birlikte eklenmesinin gelecekteki genel risk tahminini iyileştirdiği bildirilmiştir.

IL-6

HsCRP gibi IL-6 da, kardiyovasküler riski tahmin etmek için aday bir biyobelirteç olarak dikkat çekilmiştir, çünkü karaciğerde CRP üretimini indüklediği

bilinmektedir. İki düzineden fazla prospektif kohort çalışması, IL-6'nın hsCRP kadar, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermektedir (18-16). Dahası, IL-6 seviyelerinin endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

IL-1

IL-1, IL-6 dahil olmak üzere çeşitli ikincil enflamatuvar sitokinlerin sentezini ve ekspresyonunu indüklediğinden, IL-1 sinyal yollarının da aterosklerozun ilerlemesi için kritik olduğu kolaylıkla söylenebilir (18).

2.4. Koroner Arter Hastalığı

Stabil iskemik kalp hastalığı (SIHD) terimi genellikle kronik KAH ile eşanlamlı olarak kullanılır ve miyokardiyal oksijen arzı ile talebi arasında bir uyumsuzluğa neden olan çeşitli koşulları kapsar. Bu en sık epikardiyal koroner arterler içinde uzun süredir devam eden aterosklerotik tıkanma ile ortaya çıkar ve zayıf akışla birlikte distal iskemiye neden olur. Bununla birlikte, epizodik iskemiye yol açan uyumsuz miyokardiyal oksijen arzı ve talebi, koroner arter vazospazmı, mikrosirkülasyon disfonksiyonları veya konjenital anomaliler gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerle ortaya çıkabilir (19-21)

SIHD ile AKS arasında bir ayırım yapılmalıdır. SIHD hastalarının, sıklıkla tıbbi olarak yönetilen anjinal semptomlarında kronik dönemde yavaş seyirli bir kötüleşme geliştirebileceğini veya AKS ortaya çıkması ile acil müdahale gerektirebileceğini belirtmek gerekir. Bu nedenle, her ikisinde KAH spektrumu içinde bulunan SIHD'ı, aterosklerotik AKS'den ayırt etme yeteneği çok önemlidir (22-24).

2.4.1. Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisi

Kronik iskeminin en yaygın nedeni, aterosklerotik hastalığa sekonder koroner arter tıkanıklığıdır. Kadın hastalarda daha sık olarak tanımlanan yeni tanınan bir antite, endotel disfonksiyonu veya mikro dolaşım bozukluğudur ve benzer semptomlarla sonuçlanır; ancak anjiyografide önemli bir darlık yoktur. Daha az yaygın nedenler arasında koroner vazospazm (Prinzmetal angina) ve nadiren benzer bir tabloyla ortaya çıkabilen koroner anomaliler yer alır.

Tablo 1. Miyokart iskemisi nedenleri

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

Tablo 2. Koroner arter hastalığının klinik prezentasyonları

Koroner Arter Hastalığının Farklı Ortaya Çıkış Şekilleri
Kararlı angina pectoris
Akut koroner sendromlar
Sessiz iskemiler
Ani ölüm
Kalp yetersizliği
Ritm ileti bozuklukları

2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Hasta popülasyonunun heterojenliği ve hekimlerin kullandığı değişken tanımlamalar nedeniyle SIHD'ın kesin prevalansını tespit etmek zordur. Bununla birlikte, KAH birçok açıdan ulusal olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dahası, modern tedavilerin kullanılmaya başlanmasıyla sağ kalımın artması kadınların % 20'sinden fazlasının ve 80 yaşın üzerindeki erkeklerin % 35'inin KAH'a sahip olduğu yaşlanan bir nüfus yaratmıştır.

KAH'a bağlı ölüm oranları son dört dekatta azalmış olmasına rağmen tüm dünyada halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. ABD'de 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 (KVH) bağlı olmaktadır (1).

Efor testinde, 24 saatlik ayaktan holter elektrokardiyografide (EKG) ya da düzenli aralıklarla bakılan istirahat EKG'sinde ortaya çıkan ST segment değişiklikleriyle gösterilen sessiz iskeminin, tüm iskemik atakların %75'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (25).

Rutin EKG incelemelerinde, tespit edilen miyokard infarktüslerinin (MI) çoğunluğu belirti vermeksizin gelişebilmektedir. İstirahat EKG'sindeki bazı yaygın ve kesin anormallikler, istenmeyen koroner risk profili olan kişilerde iskemik miyokart tutulumunun bir göstergesi olabilir (26).

KAH 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 (27). 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.

2.5. Akut Koroner Sendromlar

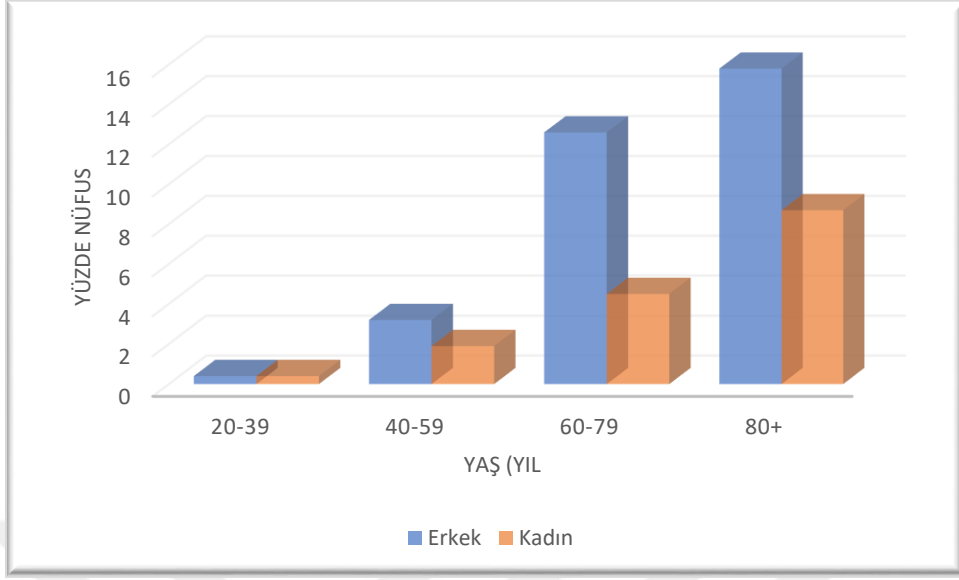
AKS, kalbe kan akışının azaldığı, ST yükselmeli miyokard enfarktüsünü (STEMI), ST yükselmesiz miyokard enfarktüsünü (NSTEMI) ve kararsız anjinayı (USAP) içeren bir grup durumu ifade eder. Bu, 35 yaşın üzerindeki kişilerde toplam ölümlerin üçte birinden sorumlu olan bir tür koroner kalp hastalığıdır (KKH). Bazı KKH türleri asemptomatik olabilir, ancak AKS her zaman semptomatiktir (28-30).

AKS, KKH'nın bir belirtisidir ve genellikle koroner arterlerdeki plak bozulmasının (ateroskleroz) bir sonucudur. Hastalık için ortak risk faktörleri sigara, HT, diyabet, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, fiziksel hareketsizlik, ailesel obezite ve yetersiz beslenmedir. Kokain kötüye kullanımı da vazospazma bağlı olarak miyokart iskemisine yol açabilir (31,32).

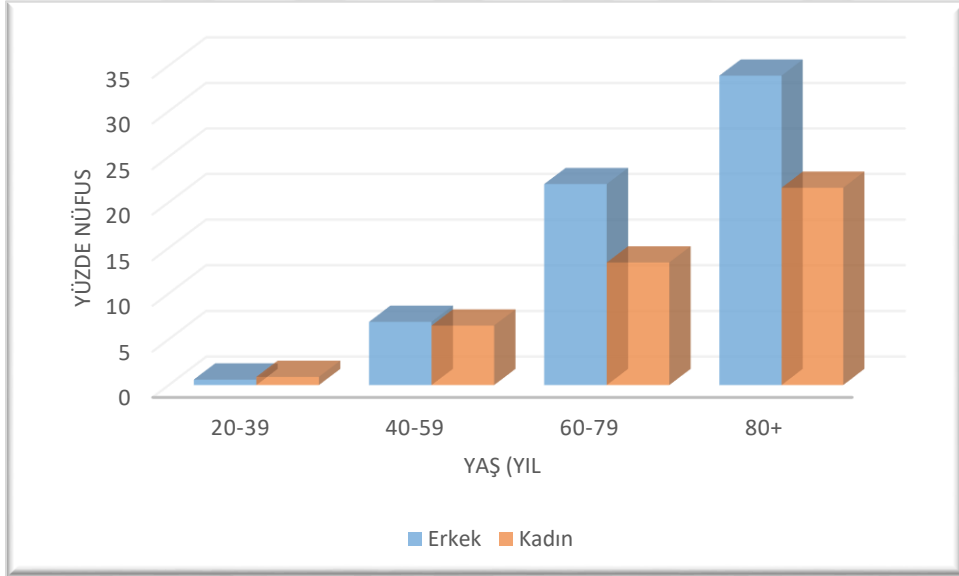
Miyokart nekrozunun duyarlı belirteçlerinin (örn; troponinler) salınımının, miyokart hücre nekrozunu gösterdiği kabul edilir ve MI tanımını tamamlar (40 33). Belirteçlerde yükselme tespit edilmezse, kararsız anjina terimi kullanılır ve bu durumda kalp dışı ayırıcı tanı düşünülmelidir (34).

2.5.1. Akut Koroner Sendromların İnsidansı ve Prevalansı

Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2021 Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri güncellemesi, ABD'de 15,5 milyon yetişkinin (yetişkin nüfusun % 6,2'si) KAH'e sahip olduğunu bildirmektedir; bunların 7,6 milyonu (% 2,8) MI ve 8,2 milyon (%3,3) anjina pektorisidir. MI ve anjina pektoris (Şekil 4) için kendiliğinden bildirilen NHANES yaygınlık tahminleri hem kadınlar hem de erkekler için yaşla birlikte artar. NHANES'ten elde edilen veriler, sağlık görüşmelerinden gelen kendi kendine bildirilen MI ve anjinaya dayanan veriler, muhtemelen ilerlemiş KAH'ın gerçek prevalansını olduğundan az tahmin etmektedir (1).



Şekil 3. Yaş ve Cinsiyete Göre ABD’deki MI Prevalansı (NHANES, 2015–2018).



Şekil 4. Yaş ve Cinsiyete Göre ABD’deki AKS Prevalansı (NHANES, 2015–2018).

Yapılan gözlemlerde 55 yaşın üzerindeki Amerikalılarda, optimal risk faktörü profiline sahip olanlar (toplam kolesterol seviyesi <180 mg / dL, kan basıncı <120/80 mm Hg, sigara içmeyenler, diyabeti olmayanlar), 80 yaşına kadar olan iki veya daha fazla ana risk faktörüne sahip katılımcılara göre aterosklerotik kalp ve damar hastalığına bağlı ölüm riskleri önemli ölçüde daha düşüktü (erkeklerde % 4.7'ye karşı% 29.6, kadınlarda% 6.4'e karşı% 20.5). Optimal risk faktörü profiline sahip olanlar aynı zamanda, yaşam boyu ölümcül KKH veya ölümcül olmayan MI (erkeklerde % 3.6'ya karşı% 37.5, kadınlarda <% 1'e karşı% 18.3) ve ölümcül veya ölümcül olmayan inme açısından daha düşük risklere sahipti (erkeklerde% 2.3'e karşı% 8.3, kadınlarda% 5.3'e karşı% 10.7). Risk faktörü katmanlarında benzer eğilimler, siyahlar ve beyazlar arasında ve çeşitli doğum kohortlarında gözlemlenmiştir (Tablo 1.1). Berry ve arkadaşları bir bireyin risk faktörü yükünün, yaşam boyu KVH riskinde belirgin farklılıklara dönüştüğü ve bu farklılıkların ırk ve doğum kohortları arasında tutarlı olduğu sonucuna varmıştır.

Topluluklarda Ateroskleroz Riski (ARIC) Çalışması son 30 yılın verilerini içeren önemli bir bilgi kaynağı olmuştur. Siyah erkekler en büyük insidansa sahip olup, onları beyaz erkekler, siyah kadınlar ve beyaz kadınlar izlemektedir. Genelde, kadınlar 20 yıl kadar erkeklerin gerisinde kalmaktadır, ancak görülme sıklığı için cinsiyet oranı yaş ilerledikçe daralmaktadır. 65-94 yaşlarında ve 35-64 yaşlarında görülme sıklığı erkeklerde iki katına, kadınlarda ise üç katına çıkmaktadır. Aterosklerotik KVH risk faktörleri, akut MI'dan kaynaklanan ölümler gibi kadınlar arasında daha yaygındır. Bu eşitsizliklerin kadınlarda benzersiz bir şekilde aterosklerotik KVH riskini etkileyen patofizyolojik faktörlere bağlı olarak devam edip etmediği veya erkeklere karşı kadınlarda tespit ve tedavi algoritmalarının nasıl uygulandığı konusundaki farklılıklarla ilişkili olup olmadığı açık değildir (1).

2.5.2. Akut Koroner Sendromların Genel Risk Faktörleri

2.5.2.1.Yaş

KAH erkeklerde 40, kadınlarda 50 yaşından önce yaygın değildir; 50 yaşından sonra risk aşamalı olarak yükselir (1). İlk MI, erkeklerde ortalama 65,6; kadınlarda 72 yaşında görülür (1). Spontan koroner arter diseksiyonu olan kadınların ortalama yaşı 45 ile 53 arasında değişmektedir.

AKS gelişiminin en güçlü bağımsız ön gördürücüsü yaştır. Erkeklerde risk geçen her 10 yılda artar ve erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlarda riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğinkiyle eşit olduğunu gösterir. Menopozdan sonra kadınlar için risk artar, fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük olmaya devam eder. Kontraseptif ilaç alan ya da erken menopozlu kadınlarda da risk artmaktadır..

Yaş, yalnızca KVH için güçlü bir risk faktörü değildir; ayrıca kardiyovasküler olaylardan sonraki olumsuz sonuçlar, kardiyovasküler prosedürler ve müdahalelerin komplikasyonları ve özellikle antitrombotik tedavilerin yan etkileri için de bağımsız bir risk faktörüdür. Çok yaşlı hastalarda ilk NSTEMI den sonra ölüm oranı çok yüksektir: 1 yıllık sonuçlara göre, 65-79, 80-84, 85-89 ve en az 90 yaşında, ölüm oranı kademeli olarak sırasıyla % 13.3'ten % 23.6'ya, % 33.6'ya ve % 45.5 oranına yükselmektedir.

2.5.2.2.Cinsiyet

KAH erkeklerde kadınlardan daha yaygın görülmektedir (38). Amerikan Kalp Derneği Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri 2020 Güncellemesi (1), NHANES ve ARIC verileri kullanılarak yayınlanmıştır. NHANES 2015-2018 verilerine göre ABD'de KAH görülme oranı 20 yaş üzeri erkeklerde %8,3 iken kadınlarda 6,2'dir. MI görülme oranı ise 20 yaş üstü erkeklerde %4,3 iken kadınlarda %3,1 olarak tespit edilmiştir. ARIC çalışmasına göre 2005-2014 yılları arasında 35 yaş ve üzeri erkeklerde 610 000 kadınlarda ise 445 000 ölümcül koroner arter hastalığı görülmüştür. NHANES çalışmasına göre tüm yaşlarda erkeklerde KAH'a bağlı 215032 ölüm görülürken kadınlarda 150712 ölüm gerçekleşmiştir. Oransal olarak bakıldığında AKS'ye bağlı ölümlerin %58.8'i erkek iken %41,2'si kadındır. Ancak AKS'de cinsiyetin etkisi karmaşıktır, seçim yanlılığından ve EKG'nin ve stress testlerinin tanısallı duyarlılığındaki farklardan etkilenir. AKS'den şüphelenilen kadınların büyük bir kısmında anjiyografi uygulandığında, anlamlı derecede obstruktif KKH görülmez. RITA 3 çalışmasında STEMI, AKS'nin semptomatik olan ve EKG kriterlerini karşılayan kadınların %37'sinde % 50'den fazla stenoz saptanmamıştır, ancak bu oran erkeklerde % 12 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, erkeklerin % 26 'sında üç ya da daha fazla damarda anlamlı derecede darlık saptanırken kadınların sadece %16'sında görülmüştür. Koroner arterlerde tıkanıklık olmaksızın miyokart enfarktüsü (MINOCA)

kadınlarda daha yaygın görülmektedir (39). Spontan koroner arter diseksiyonu ezici çoğunlukla kadınlarda görülür (40).

2.5.2.3. Aile Öyküsü

Bilinen bütün risk faktörleri göz önünde tutulduğunda, aile öyküsü KKH gelişmesi bakımından anlamlı bağımsız bir risk faktörü olmaya devam eder. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta KKH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz ve buna bağlı AKS gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır. Buna ek olarak genetik özellikler, HL ve HT ile ilgili olanları içeren belirli risk fenotiplerine katkıda bulunur (41)

2.5.2.4. Genetik

İlk genom aralığı ilişkilendirme çalışmaları Avrupa kıtasından derlenen bir popülasyonda günümüzde en iyi bilinen genetik belirteç olan 9p21.3'ü tanımlamıştır (42). 9p21.3'de 2 riskli allel taşıyan ve başka bir geleneksel risk faktörü olmayan 65 yaş üzeri erkeklerde KKH riski $\approx$ %13,2 iken, 0 allel taşıyan benzer erkek hastalarda $\approx$ %9,2'dir. Benzer şekilde 2 riskli allel taşıyan ve başka bir geleneksel risk faktörü olmayan 40 yaş üzeri kadınlarda KKH riski $\approx$ %2,4 iken 0 allel taşıyan benzer kadın hastalarda $\approx$ %1,7'dir (43).

KAH ile genom aralıklarının ilişkilendirilmesi amacıyla yapılan ve vaka grubu 60000'de fazla hastayı, kontrol grubu 123000 den fazla sağlıklı bireyi içeren geniş çaplı bir çalışmada 44 gen loküsündeki 2213 genetik varyant genom aralıkları şeklinde tanımlanmıştır. Daha yeni genetik çalışmalar bunlara ek olarak genom üzerinde kan damarı morfogenez, lipid metabolizması, nitrik oksit sinyalizasyonu ve inflamasyon süreçlerine etki eden en az 13 yeni gen loküsü tanımlamıştır.

2.5.2.5. Etnik Köken/İrk

AHA Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri 2021 Güncellemesi verilerine göre; ABD’de 2015 ve 2018 yılları arasındaki 3 yıllık süreçte 20 yaş üzeri beyaz erkeklerin %8,7’sine KAH tanısı konmuş, bu oran siyah erkekler için %6,7, Hispanik kökenli erkekler için %6,8, Asya kökenli erkekler için %5,0’dır. Aynı taramada 20 yaş üzeri beyaz kadınların %6’sı KAH tanısı alırken, bu oran siyah kadınlarda %7,2, Hispanik kadınlarda %6,4, Asya kökenli kadınlarda %3,2 dir.

Aynı çalışmanın sonuçları incelendiğinde 20 yaş üzeri beyaz erkeklerin %4,4’ünün, siyah erkeklerin %3,9’unun, Hispanik erkeklerin %3,7’sinin, Asya kökenli erkeklerin %2,7’sinin MI geçirdiği görülmektedir. 20 yaş üzeri beyaz kadınların %2’si, siyah kadınların %2,3’ü, Hispanik kökenli kadınların %2,1’i ve Asya kökenli kadınların %0,7’si MI geçirmektedir. Bu sonuçlar göre KAH ve MI erkeklerde beyaz ırkta en sık gözlenirken kadınlarda siyah ırkta daha sık gözlenmektedir. Asya kökenliler cinsiyete bakılmaksızın en düşük KAH ve MI görülme oranlarına sahiptir.

2.5.2.6. Diyabet

Hipergliseminin aterosklerotik riski hangi mekanizmayla artırdığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır, ancak hem tip 1 hem de tip 2 Diabetes Mellitus’ta (DM) hipergliseminin şiddeti ile ateroskleroz riski arasındaki ilişkiler göz önüne alındığında, muhtemelen ateroskleroz gelişimini, ilerlemesini ve instabiliteyi doğrudan etkilemektedir. Hiperglisemiye bağlı başlıca vasküler bozukluklar arasında endotelial vazomotor disfonksiyon, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin vasküler etkileri, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin yan etkileri, artan sistemik inflamasyon ve protrombotik bir durum yer alır. Diyabetik vasküler hastalığın bir ayırt edici özelliği olan endotelial vazomotor disfonksiyon, artmış HT ve kötü KVH sonuçları ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan sayısız mekanizma arasında anormal nitrik oksit biyolojisi, artan dolaşımdaki endotelin ve anjiyotensin II ve azalmış prostasiklin (yani prostaglandin I₂) aktivitesi yer alır ve bunların tümü kan akışının düzenlenmesine katkıda bulunur. Lipid metabolizmasındaki anormallikler ayrıca diyabetle ilişkili artmış aterosklerotik riske katkıda bulunur. Yüksek trigliserit (TG) seviyeleri, düşük seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve

artan LDL partikülleri diyabetik dislipidemiye karakterize eder ve her biri aterosklerozun gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur.

AKS geçiren hastaların yaklaşık üçte biri önceden diyabet tanısı almıştır. Ek olarak, birçok hasta, diyabetin ilk komplikasyonu olarak bir AKS ile başvurur ayrıca AKS tanısı alan hastaların %20 ila %25 inde daha önce saptanmamış diyabet mevcuttur. Bu nedenle, NSTEMI tanısı alan tüm hastalar diyabet için taranmalıdır. Daha sonraki tedavi kararlarını etkileyeceğinden diyabet tanısının hastanede yatış esnasında erken dönemde konması önemlidir.

Diyabet, artmış KAH riski ile önemli ölçüde ilişkilidir ve diyabetik koroner arter hastalarının daha kötü sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Diyabetli kişilerde, diyabeti olmayan hastalara göre KAH daha genç yaşta görülme eğilimindedir. Diyabetik hastalarda, klinik olarak belirgin KAH'ın genel popülasyonda beklenenden 15 yıla kadar daha genç yaşta görüldüğü tahmin edilmektedir. KAH tanısı almış diyabetik kişilerde kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan MI, felç ve koroner stent trombozu riski daha yüksektir (52). MI'yi takip eden ilk 30 günde, diyabetik hastaların morbidite ve mortalite oranları diyabetik olmayanlara göre %58 ve bir yıllık mortaliteleri de yaklaşık % 50 daha yüksektir.

2.5.2.7. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite ile ilişkili KAH risk faktörleri arasında tip 2 DM, HT ve çeşitli dislipidemiler (yüksek serum TG seviyeleri, düşük serum HDL seviyeleri ve yüksek LDL) ve apoprotein B bulunur. Obezite ile ilişkili yeni KAH risk faktörleri arasında insülin direnci, hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, çeşitli inflamatuvar belirteçler ve çeşitli pro-trombotik faktörler (artmış serum fibrinojen seviyeleri, von Willebrand faktörü, plazminojen aktive edici faktör-1, VII-VIII pıhtılaşma faktörleri) bulunur.

Minimum bağıl ağırlığın, yaş, kolesterol seviyesi, sistolik kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi ve glukoz intoleransı gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak KKH ve inme için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Harris ve arkadaşları 597 erkek ve 1126 kadından oluşan bir çalışmada (yaş aralığı: 55-65 yaş, takip: 23 yıl), vücut kitle indeksi (VKİ) için "U" şeklinde bir ölüm eğrisi belirlemiştir.

2039 erkek ve 2871 kadından oluşan bir çalışmada (yaş aralığı: 35-70 yaş, takip: 24 yıl), Kannel ve arkadaşları KAH riskinin abdominal ve genel obezitesi olan hastalarda doğrusal bir şekilde ortaya çıktığını kaydetmiştir.

Bu çalışmanın güncellemesinde Kannel ve arkadaşları, 26 yıllık takip süresinden sonra, kilo artışının her bir standart sapmasının, erkeklerde % 15 ve kadınlarda % 22 oranında artmış bir KKH ve inme riski öngördüğünü bildirmiştir.

Bu çalışmada, KAH'den kaçınmak için optimal VKİ erkeklerde 22.6 kg / m² ve kadınlarda 21.1 kg / m² idi. Wilson ve arkadaşları, 44 yıla kadar takip edilen erkeklerde ve kadınlarda (yaş aralığı: 35-75 yaş) VKİ ile belirlenen obezitenin artmış KKH insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

2.5.2.8. Hipertansiyon

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterildiği gibi hem KAH hem de inme riski, 115/75 mmHg'nin üzerindeki kan basıncında artan artışlarla birlikte giderek artmaktadır.

Sistolik / diyastolik kan basıncındaki her 20/10 mmHg artış için, KAH ve felce bağlı ölüm oranı ikiye katlanmaktadır. Bununla birlikte, bu gözlemler nedensel bir ilişki olduğunu kanıtlamaz, çünkü artan kan basıncı, dislipidemi, glikoz intoleransı ve metabolik sendrom ile ilişkili vücut ağırlığının artması gibi diğer risk faktörleri için bir işaret olabilir. Kardiyovasküler komplikasyonlarda artan kan basıncının nedensel rolünün en iyi kanıtı, kan basıncı antihipertansif tedavi ile düşürüldüğünde, sonuçtaki iyileşmedir.

Kardiyovasküler riskteki artış esas olarak yaşlı erişkinlerde yüksek sistolik basınç ve genç bireylerde hem sistolik hem de diyastolik basınçta artış olarak tanımlanmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki fark olan ve esas olarak büyük arter sertliği ile belirlenen nabız basıncı da güçlü bir risk prediktörüdür. Tersine, diyastolik basıncın yükseldiği ancak sistolik basıncın normal olduğu izole diyastolik HT yaygın değildir ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili değildir.

Son 30 yılda gerçekleştirilen çok sayıda klinik çalışmadan elde edilen veriler kullanılarak, sistolik basınçta 10 ila 12 mmHg azalma ve diyastolik basınçta 5 ila 6

mmHg düşüşten kaynaklanan morbidite ve mortalitede beklenen azalma için tahminler yapılmıştır. Sebep ve sonucu kanıtlamasa da, kan basıncının bu derecede düşürülmesinin tahmini faydası, inme riskinde yüzde 38 ve KKH riskinde yüzde 16 azalma olmasıdır.

2.5.2.9. Sigara

Sigara, görünür bir doza bağımlı ilişki ile toplam aterosklerotik KVVH, KKH, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm için bağımsız bir ana risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir.

Yerleşik KKH varlığında sigara içmeye devam eden hastalar, artmış MI tekrar riski ve ani kardiyak ölüm dahil olmak üzere artmış ölüm riskine sahiptir. MI sonrası sigarayı bırakanlar arasında, tekrarlayan olaylar riski zamanla azalır.

Sigara içmek KKH için önemli ve geri döndürülebilir bir risk faktörüdür. 2016 yılında, ABD'deki 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık yüzde 15,5'inin sigara içtiği bildirilmiştir.

MI insidansı, hiç sigara içmemiş olanlara kıyasla, kadınlarda altı kat, günde en az 20 sigara içen erkeklerde üç kat artmıştır.

MI riski, hem erkeklerde hem de kadınlarda tütün tüketimiyle orantılıdır. INTERHEART çalışmasında, sigara içmek, popülasyona atfedilebilir ilk MI riskinin yüzde 36'sını oluşturduğu saptanmıştır.

MI geçiren sigara içicilerle yapılan bir çalışmada tekrarlayan enfarktüs riskinin, sigarayı bıraktıktan sonraki bir yıl içinde yüzde 50 azaldığı ve iki yıl içinde sigara içmeyenlerin seviyesine döndüğü tespit edilmiştir.

Sigara içmeye bağlı KAH riski, çok düşük dozlarda bile mevcuttur, günde beşten az sigara tüketenlerde akut MI gibi KAH olayları için yüksek risk vardır. Günde tek bir sigara içmenin, yaklaşık yüzde 50 artmış KKH riski ve yaklaşık yüzde 25 artmış inme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

27.089 katılımcının kullanıldığı bir vaka-kontrol çalışması olan 12.461 akut MI'li vaka, 14.637 kontrol) INTERHEART çalışmasında, günlük içilen sigara sayısı ile akut MI riski arasında net bir doz yanıtı olduğu saptanmıştır. İçilen her ilave sigara için MI geçirme ihtimali 1.056 olarak saptanmıştır. Günde 40 veya daha fazla sigara içenler arasında hiç sigara içmeyenlere kıyasla MI olasılığı dokuz kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

10.914 hastayı dahil edildiği ve üç yıllık bir süre boyunca ultrason ile karotis arterin intima-medial kalınlığını ölçüldüğü ARIC çalışmasında, mevcut sigara içimi aterosklerozun ilerleme hızında yüzde 50 artışla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, çevresel tütün dumanına maruz kalan hastalar (yani, ikinci el sigara dumanı), ikinci el dumana maruz kalmayan hastalara kıyasla yüzde 20 daha fazla ateroskleroz ilerleme hızına sahipti.

2.5.2.10. Dislipidemi

Başlıca kolesterol ve trigliseritler olmak üzere lipidler, kanda taşınmaları için daha büyük protein içeren ve lipoprotein adı verilen kompleksler gerektiren, suda çözünmeyen bileşiklerdir. Lipoprotein protein bileşenleri, apolipoproteinler veya apoproteinler olarak bilinir.

Dislipideminin bir tanımı, toplam kolesterol, LDL kolesterol, TG veya lipoprotein (a) seviyelerinin 90. persentilin üzerinde olması veya HDL kolesterolün veya apo A-1 seviyelerinin genel popülasyon için 10. persentilin altında olmasıdır.

Dislipidemi prevalansı, incelenen popülasyona göre değişir. Prevalans, erkeklerde 55 ila 60 yaşından önce ve kadınlarda 65 yaşından önce ortaya çıkması olarak tanımlanabilen erken KKH olan hastalarda en yüksektir. Dislipidemi prevalansı, KAH olmayan yaş eşleştirmeli kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık yüzde 40 ila 48'e kıyasla yüzde 75 ila 85 kadar yüksektir.

Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk genellikle aileseldir. Hastaların büyük çoğunluğunda, kalıtım poligeniktir ve dislipidemi, obezite (özellikle santral obezite / visceral adipozite) ve diyetin doymuş yağ ve kolesterol içeriği gibi faktörlerden güçlü bir şekilde etkilenir. Kuzey Amerika ve Avrupa ile karşılaştırıldığında doymuş yağ alımı ve obezite oranları düşük olan ülkelerde hem KKH insidansı hem de

dislipidemi prevalansı daha düşüktür. Bu poligenik dislipidemi tipi, aterosklerotik KVVH'nın ana kaynağıdır.

Monojenik olan daha az yaygın, ancak önemli bir grup ailesel bozukluk vardır. Bunların genç yaşta KKH riski yüksektir, bu da mümkün olduğunca erken teşhis edilmelerini gerektirir. Ailesel hiperkolesterolemi sendromu, LDL katabolizmasındaki monojenik, genellikle dominant genetik defektlerden kaynaklanan önde gelen klinik fenotiptir.

Aşağıdaki lipid ve lipoprotein anormallikleri artmış KKH riski ile ilişkilidir:

- Yüksek total kolesterol ve yüksek LDL kolesterol
- Düşük HDL kolesterol
- Hipertrigliseridemi
- Artmış non-HDL kolesterol
- Artmış Lp(a) (Lipoprotein a)
- Artmış Apolipoprotein C-III
- Küçük, yoğun LDL partikülleri
- Değişik genotiplerde Apolipoprotein E (apoE)

2.5.2.11. Diğer Risk Faktörleri

Önceki MI, anjina veya revaskülarizasyon, non steroidall anti enflamatuar ilaçların (aspirin hariç) veya siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin kullanımı, antineoplastik veya immünosupresif tedavi, periferik arter hastalığı varlığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, metabolik sendrom ve böbrek yetmezliği MI geçirme riskini artırmaktadır.

2.5.3. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Derecelendirilmesi

Göğüs ağrısı, ABD'deki acil servislere yıllık yaklaşık 7,6 milyon başvurudan sorumludur ve göğüs ağrısını en yaygın ikinci şikayet haline getirmektedir. Hastalar, göğüs ağrısının birçok potansiyel etiyolojisini yansıtan bir dizi belirti ve bulguyla başvurur. Kalp, aort, akciğerler, özefagus, mide, mediasten, plevra ve abdominal iç organ hastalıkları göğüs rahatsızlığına neden olabilir.

Acil hekimleri, göğüs ağrısının yaşamı tehdit eden nedenlerinin derhal tanınması ve dışlanmasına odaklanır. Göğüs ağrısı için yaşamı tehdit eden etiyolojileri olan hastalar aldatıcı bir şekilde iyi görünebilir ve yaşamsal bulgulara ve fizik bakıda anormallik saptanmayabilir.

KAH, gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki hastalar arasında AKS için 28 günlük vaka ölüm oranı yaklaşık yüzde 10'dur, ancak bu oran hastalığın şiddetine ve sağlanan tedaviye göre değişir. Acil servise travmatik olmayan göğüs ağrısı ile başvuran hastaların yüzde 15 ila 30'undan daha azında, MI ve kararsız anjinayı içeren AKS vardır.

Miyokardiyal iskeminin klinik prezentasyonu çoğunlukla akut göğüs ağrısıdır. Acil servis değerlendirmesinin amacı, bu tür bir rahatsızlığın veya diğer ilgili semptomların (örn. Nefes darlığı, halsizlik) nedenini belirlemek ve uygun tedaviyi derhal başlatmaktır. İlk değerlendirme ve yönetimin hızlı ancak metodik ve kanıta dayalı olması esastır.

Akut koroner ilişkili iskeminin tanısı, göğüs ağrısının özelliklerine (varsa), spesifik ilişkili semptomlara, EKG'deki anormalliklere ve kardiyak yaralanmanın serum belirteçlerinin seviyelerine bağlıdır. AKS şüphesi olan bir hasta hızla değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu nedenle, tanı konulmadan önce veya tanı sırasında ilk yönetim adımları gerçekleştirilmelidir.

Akut göğüs ağrısı olan hastalarda tanı ve medikal karar, iki önemli noktaya dayanır: EKG ve biyokimyasal testler. AKS deyimi kararsız angina pectoris, STEMI ve NSTEMI ve ani kardiyak ölümü içerir.

2.5.3.1. Biyokimyasal Belirteçler

Miyokardiyal hasar; troponin, kreatin kinaz, miyogloblin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein ve laktat dehidrojenaz gibi çeşitli biyolojik olarak aktif sitosolik ve yapısal proteinlerin hücre dışı boşluğuna geçmesiyle sonuçlanan normal kardiyak miyosit membran bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Yaralanma genellikle geri döndürülemez (hücre ölümü) olarak kabul edilir, ancak hücre ölümünün sürecin kaçınılmaz bir sonucu olduğuna dair kesin kanıt mevcut değildir. Veriler, çok kısa süreli, şiddetli miyokardiyal stresin kardiyak troponin salınımına yol açabileceğini göstermektedir. Deneysel çalışmalarda salınım, apoptotik hücre ölümüyle ilişkili görünmektedir.

Troponinin yaygın olarak benimsenmesinden önce MI teşhisi için en yaygın kullanılan serolojik testler, kreatin kinaz (CK) ve MB izoenzimi (CK-MB) idi. Kullanımları zamanla önemli ölçüde azaldı. Birçok kurum artık CK-MB testi sunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı klinisyenler, erken reinfarktüsün saptanması için CK-MB kullanımını tercih etse de, bu kılavuz önerilmemektedir. Bu uygulamaların her biri için cTn'nin kullanılabilirliğini destekleyen veriler vardır.

CK enzimi, M ve B zincirlerinin dimerleri olan izoenzimler olarak bulunur ve üç kombinasyon halindedir, MM, MB ve BB. Bu izoenzimler, sitozolde bulunur ve yüksek enerjili fosfatların mitokondriye girip çıkmasını kolaylaştırır. CK izoenzim aktivitesi, iskelet kası dahil birçok dokuya dağılmıştır, ancak kalpte daha fazla CK-MB fraksiyonu vardır. Çoğu kas, gram başına kalp dokusundan daha fazla CK'ye sahiptir. Bu nedenle, iskelet kası yıkımı plazmada CK-MB'de mutlak artışlara neden olabilir. Ek olarak, şiddetli egzersiz dahil olmak üzere organ hasarına yanıt olarak, iskelet kası liflerinde rejenerasyon ve ontogenez sırasında var olan proteinlerin yeniden ekspresyonu vardır, bu da B zinciri CK proteininin üretimini artmasına neden olur.

CK-MB tipik olarak enfarktüsün başlangıcından dört ila altı saat sonra yükselmeye başlar, ancak yaklaşık 12 saate kadar tüm hastalarda yükselmesi beklenmez.

Artmış bir CK-MB, özellikle iskelet kası hasarının olmadığı iskemik semptomları olan hastalarda miyokardiyal hasar için nispeten spesifiktir. Troponindeki yükselmelerin tersine, yükselmeler 36-48 saat içinde taban çizgisine döner, bu 10 ile 14 gün kadar uzun süre devam edebilir. Bu, troponinlerin aksine CK-MB'nin akut MI'nın

geç teşhisi için kullanılamayacağı, ancak seviyeler düştükten sonra tekrar yükselirse enfarktüsün yayılımını önermek için kullanılabileceği anlamına gelir.

CK-MB iskelet kasından salınabildiğinden, iskelet kası hasarı mevcut olduğunda tanısal kullanımı bozulur. Bazıları özgüllüğü iyileştirmek için CK-MB'nin toplam CK'ye oranının kullanılmasını önermiştir, ancak bu yaklaşım hassasiyeti önemli ölçüde azaltır.

Miyoglobin, küçük boyutu nedeniyle hasarlı dokudan hızla salınan, her yerde bulunan bir hem proteindir. Plazmadaki yarı ömrü dokuz dakika aralığındadır. Serumda erken ortaya çıkması nedeniyle, miyoglobinin MI erken teşhisi için troponin veya CK-MB'ye yararlı bir yardımcı olduğu varsayılmıştır. Ek olarak, miyoglobin ve / veya biyobelirteçlerin genel olarak reperfüzyon tespiti için önceki kullanımı artık yoktur, bu nedenle, bu işaretleyici artık kullanılmamalıdır.

Laktat dehidrojenaz (LDH), AMI teşhis etmek için geçmişte aspartat aminotransferaz (AST veya SGOT) ve CK-MB ile kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılmıştır. LDH aktivitesi, MI başlangıcından yaklaşık 10 saat sonra anormal seviyelere yükselir, 24 ila 48 saatte zirve yapar ve altı ila sekiz gün boyunca yüksek kalır. Bununla birlikte, troponinler LD 'den daha spesifik olduğundan ve 5 ila 10 gün boyunca yüksek kaldığından, mevcut öneriler LDH'nin artık MI tanısında bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Troponin kompleksi, üç farklı yapısal proteinden (troponin I, C ve T) oluşur ve miyosin ve aktinin kalsiyuma bağımlı etkileşimini düzenleyen, iskelet ve kalp kasındaki kontraktıl aygıtın ince flamenti üstünde bulunur. Troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları sadece kardiyak miyositlerinde eksprese olur. Bu yüzden, kardiyak troponin T ve I'nın belirlenmesi miyokard hasarına spesifik olup bu belirteçlere yeni altın standart rolünü kazandırır. Troponinler ağrının başlangıcından itibaren 3. saatte yükselmeye başlar, 12 – 24 saatte zirve düzeyine ulaşır ve 10 – 14 gün yüksek seyreder. MI ve ölüm bakımından kısa dönem (< 30 gün) sonlanım için tahmin etkeni olarak troponinler en iyi biyobelirteçlerdir. Pek çok çalışma troponin seviyelerinin girişimsel ve antitrombotik (düşük moleküler ağırlıklı heparin ve GPIIb/IIIa inhibitörleri gibi) tedavi stratejilerini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir.

Yüksek Hassasiyetli Troponinler

Kardiyak Troponin I ve T, miyokard yaralanmasının spesifik ve hassas biyobelirteçleridir. Şüpheli AMI olan hastaların değerlendirilmesi için tercih edilen serolojik testlerdir. Değişken hassasiyetli troponin deneyleri mevcuttur. "Yüksek hassasiyetli" troponin testleri, dünya genelinde klinik kullanım için mevcuttur ve hassas analizler için tercih edilir.

ESC'nin Dördüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımlaması önerildiği gibi, mevcut olduğunda yüksek hassasiyetli troponin ölçümlerini tercih ediyoruz. Yüksek hassasiyetli Troponin tahlili ilk olarak ABD'de 2017 yılında kullanım için onaylandı ve kullanılmaya devam etmektedir.

Troponin, akut MI'dan şüphelenilen hastaların tanısal değerlendirilmesinde tercih edilen kan bazlı testtir.

Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) tahlillerinin çoğu için, 99. persentil URL değerleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Bazı çalışmalarda bu, tanısal etkinlikte bir fark yaratmıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, erkeklerde AMI'nin saptanmasında fayda göstermemiştir ve hatta bazılarında duyarlılıkta azalma göstermiştir. ABD ' deki cinsiyete özgü hs-cTn sınır değerleri önerisine katılıyoruz. Avrupa bu tavsiyeyi henüz kabul etmemiştir. Dördüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımlaması, kavramı desteklemiş, ancak tüm hs-cTn testleri için gerekli olmayabileceğini kaydetmiştir.

2.5.3.2. Enflamasyon Belirteçleri

Geçmiş yıllarda araştırılan çok sayıda enflamatuvar belirteçten en çok inceleneni CRP'dir. Kararsız koroner sendromlu hastalarda yüksek CRP düzeylerinin tam kaynağı hala bilinmemektedir. Miyokard hasarının da büyük bir inflamatuvar uyarı olduğu göz önüne alınırsa CRP yükselmesinin sadece troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda görüldüğünü belirtmek gerekir. Troponin negatif AKS'li hastalarda bile yüksek CRP düzeylerinin gelecekteki riski öngördüğüne ilişkin sağlam kanıtlar vardır. CAPTURE çalışmasında, ilk 72 saatlik dönem için sadece troponin T öngördürücüydü, fakat CRP ve troponin T altı aylık riskin bağımsız öngördürücüleri idi (109). Çalışmaların hepsinde CRP'nin öngörü değeri troponinden bağımsız ve troponine ilave idi. Tip 2

salgısal fosfolipaz A2 de aterosklerotik arteriyel duvarda biriken monositler üzerinde birkaç etkisi olan ve aterosklerotik plaklarda inflamasyon ile lipid birikimi arasında bir bağ kuran akut faz reaktanıdır. Endotel disfonksiyonunun yanısıra plak inflamasyon belirteci olarak da CRP ile benzer özellikler gösterir. Çözünülebilir CD40 ligandının, AKS'li hastalarda trombotik inflamatuvar aktivasyonun güçlü bir biyokimyasal belirteci olduğu gösterilmiştir. Bu durum, AKS'de inflamasyon ile trombotik aktivite arasındaki yakın ilişkiyi destekler.

2.5.3.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Kardiyovasküler Sistem

Koroner arterlerin inflamasyon sürecinde birçok kan hücresi rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde makrofajlar, monositler, nötrofiller, T lenfositler, trombositler yer alır. Lökositler bu süreçte en önemli role sahiptir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, AKS'li hastalarda sonuçları önceden tahmin etmede ve prognozu öngördürmede birçok farklı çalışmada inflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır.

WBC' nin bir alt grubu olarak nötrofiller, plak rüptürünün oluşumunda rol oynadığı gibi infarkt iyileşmesi ve reperfüzyon hasarında da rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt ile birlikte aktive olan nötrofiller, miyeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar. Nötrofillerin artmış infarkt alanı, artmış doku hasarı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

AMI olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni, artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres cevabı olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, düşük lenfosit sayısının AKS' da ortaya çıkabilecek kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu iki kan parametresini bir arada bağımsız bir gösterge olarak birleştiren ve kolay erişilebilen NLO ise koroner arterlerde inflamasyon sürecinin ve prognozun iyi bir göstergesi olarak ifade edilmiştir. Bu oran, SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) gibi sepsis skorlarıyla beraber değerlendirildiğinde hastalık şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur.

WBC, nötrofil sayısı, NLO gibi kan değerlerinin AKS’de prognozu, mortaliteyi, komplikasyonları ve hastanede kalış süresini öngörmeye değerli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca başka birçok geniş ölçekli çalışmada perkütan girişim yapılan hastalarda NLO’nun prognostik öngörü yeteneği araştırılmış ve pozitif korelasyon saptanmıştır. Artmış nötrofil sayısının STEMI de daha kötü anjiyografik sonuçlar, geniş enfarkt alanı, ve daha kötü kısa-dönem prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.



AMAÇ

Çalışmamızda Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Acil Servisi'nde 2018-2020 yıllarında başvurarak AKS tanısı alarak kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların başvuru anındaki yetmezlik seviyelerinin, tıkalı koroner arter sayısının ve tıkanan koroner arterin, hastaların özgeçmiş özelliklerinin, sonlanımlarının, hastane içinde ölümcül aritmi, kardiyojenik şok ve ölüm insidansı ve MI sonrası kalp yetmezliği gelişme insidansının acil servise başvuru anındaki NLO ile ilişkilerini tespit etmeyi amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ocak 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş tek merkezli retrospektif bir araştırmadır. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil Servisi'ne 01.01.2018 ile 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alarak kardiyoloji servisinde ya da koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören hastaların bilgileri geriye dönük incelendi. Üç araştırmacı anstabil angina pectoris (ICD kodu I20.0) ve akut miyokard enfarktüsü (ICD kodu I21, I22) tanısı alan hastaları tanımlamak üzere acil servis kayıtlarını, hastaneye yatış kayıtlarını ve kardiyak kateterizasyon laboratuvarı kayıtlarını Hastane İşletim Sistemi (HİS) üzerinden inceledi.

Helsinki Bildirgesi ile uyumlu olarak, Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı sonrasında başlatılmıştır. (19.08.2020 Karar No:1266). Çalışmanın popülasyonunu hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı, karın ağrısı, bayıla yazma, omuz ağrısı şikayetlerinden herhangi biri ile belirtilerin başlangıcından sonraki 12 saat içinde başvuran ve acil serviste akut koroner sendrom ön tanısı ile takip edilen ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ya da ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü tanısı alarak kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören hastalar oluşturmaktadır.

Hasta seçimi:

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak.
2. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na göre hastanemizde saklanan tıbbi verilerine ulaşım izni vermiş olmak.
3. Çalışmamıza katılmak için gönüllü olur onam formunu imzalamış olmak (hastane içinde ölen hastaların yasal mirasçılarına hastane sisteminde kayıtlı hasta yakını telefon numarasından ulaşılmıştır).
4. Acil servise başvuru öncesi 12 saat içinde başlayan iskemik göğüs ağrısı ya da 2018 yılında ESC tarafından yapılan "4. Evrensel miyokard enfarktüsü tanımı" kriterlerine göre iskemik göğüs ağrısı eşleniği belirtilerle başvurmuş olmak.

5. Acil serviste yapılan EKG ve kardiyak belirteç çalışmaları sonrasında miyokard enfarktüsü tanısı almak.
6. Kardiyoloji servisi yatışını takip eden 3 gün içerisinde anjiyografik görüntüleme yapılmış olmak.
7. Taburculuktan en az 6 ay sonra hastanemizin kardiyoloji polikliniğine kontrole gelmiş olmak.

Dışlama kriterleri:

1. Eşlik eden hematolojik bir hastalığı olmak,
2. Aktif enfeksiyonu olmak,
3. Aktif hepatobilyer hastalığı olmak,
4. Neoplastik bir hastalığı olmak,
5. Yakın zamanda majör cerrahi girişim ya da travma geçirmek,
6. Sistemik inflamatuvar bir durumu ya da otoimmün bir hastalığı olmak,

ST elevasyonlu ve ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü tanıları American College of Cardiology ve European Society of Cardiology güncel kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre yapıldı. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, başvuru anında 20 dakikadan daha uzun süren ve devam eden göğüs ağrısı ve/veya iskemik göğüs ağrısı eşleniği bulguları olması ve ST segmentinin J noktasında izo-elektrik hattan erkek hastalarda V2-V3 derivasyonlarında $\geq 2\text{mm}$ (0.2mV) ve kadınlarda en az 1,5 mm (0.15 mV) ve/veya diğer göğüs ya da ekstremitelerinde en az iki ardışık derivasyonda ardışık 1 mm'den (0.1 mV) daha fazla yükselmesi olarak tanımlanmıştır. ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü iki ardışık derivasyonda yeni, horizontal ya da aşağı eğimli (downsloping) ST segment depresyonu ya da belirgin R dalgası veya R/S oranının 1'den büyük olması ile birlikte T dalgası inversiyonu ve beraberinde en az bir biyo-belirteç yüksekliği olması olarak tanımlanmıştır.

Çalışma protokolü:

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kayıtları hastane işletim sisteminden dört bağımsız araştırmacı tarafından incelendi. Başvuru anında alınan tıbbi öykü ve fizik bakılarında elde edilen demografik verileri, risk faktörleri ve kan basıncı ve atım hızı

gibi hemodinamik özellikleri ve Killip sınıfı acil servis kayıtlarından elde edildi. Ayrıca başvuru anında alınan periferik kan örneklerinden yapılan tam kan sayımlarındaki beyaz kan hücresi, lenfosit ve nötrofil sayıları ve Troponin I seviyeleri kaydedildi. Hastaların koroner yoğun bakım ünitesi ve kardiyoloji servisi günlük gözlem kayıtlarından ve anjiyografi raporlarından tutulan damarlar ve tıkanıklık dereceleri ve hastane içi istenmeyen olaylar kaydedildi.

Hastane içi istenmeyen olay, yatış esnasında ölüm, ölümcül aritmi, kardiyojenik şok ve akciğer ödemi gelişmesi olarak tanımlandı. Yeni gelişen kalp yetmezliği tanısı için hastaların 6 ay sonraki NYHA efor kapasiteleri enfarktüs öncesi kapasiteleri ile karşılaştırıldı.

Başvuru anındaki nötrofil-lenfosit oranlarının, çoklu damar tutulumu, hastane içi istenmeyen olay ve miyokart enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği gelişmesi ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. NLR ölçümü için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

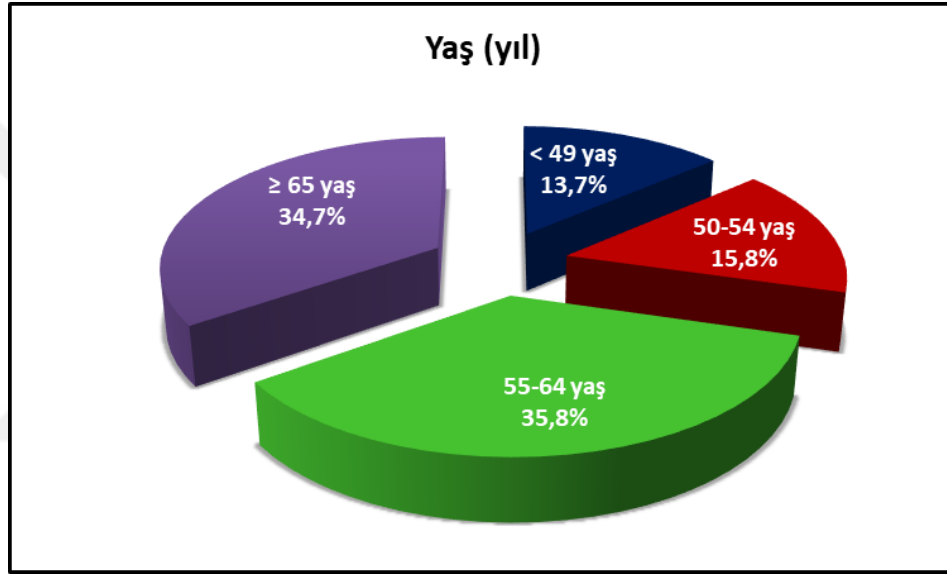
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil Servisi'ne 01.01.2018 ile 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alarak kardiyojji servisinde ya da koroner yoğun bakım ünitesinde yatarak primer perkütan koroner girişim uygulanan 123 hasta tespit edildi. On bir hasta aktif enfeksiyonu ya da onkolojik veya hematolojik hastalık tanını olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Dokuz hasta verilerinin kullanılmasına izin vermedi, 8 hastanın 6 ay ve daha sonrasında takip muayene kayıtları yoktu. Çalışmamız dahil edilme kriterlerini karşılayan 95 hasta incelendi. Hastaların %74,7'si (n=71) erkek, %25,3'ü (n=24) kadındı. Yaşları 38 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama $60,99 \pm 11,37$ yıldır; 3,7'si (n=13) 49 yaşın altında, %15,8'i (n=15) 50-54 yaş, %35,8'i (n=34) 55-64 yaş aralığında, %34,7'si (n=33) 65 yaş ve üzerindedir. (Tablo 1).

Tablo 3: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

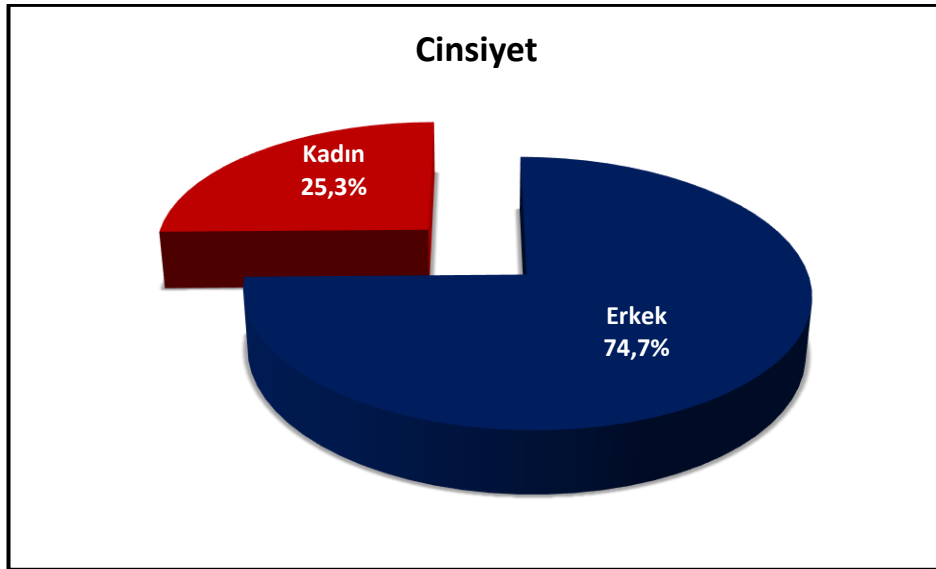
		n	%
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	38-88 (61)	
	<i>Ort±Ss</i>	60,99±11,37	
	< 49 yaş	13	13,7
	50-54 yaş	15	15,8
	55-64 yaş	34	35,8
	≥ 65 yaş	33	34,7
Cinsiyet	Erkek	71	74,7
	Kadın	24	25,3
Başvuru şikayeti	Göğüs ağrısı	80	84,2
	Karın ağrısı	5	5,3
	Omuz ağrısı	1	1,1
	Göğüs ağrısı+Karın ağrısı	2	2,1
	Göğüs ağrısı+Bayılma	2	2,1
	Göğüs ağrısı+Nefes darlığı	2	2,1
	Göğüs ağrısı+Bayılayazma	1	1,1
	Omuz ağrısı+Nefes darlığı	1	1,1
	Bayılma+Nöbet	1	1,1
Sigara kullanımı	Yok	58	61,1
	Var	37	38,9
HT	Yok	57	60,0
	Var	38	40,0
Hiperlipidemi	Yok	83	87,4
	Var	12	12,6
Diyabet	Yok	65	68,4
	Var	30	31,6
Aile öyküsü	Yok	66	69,5
	Var	29	30,5
Koroner kalp hastalığı öyküsü	Yok	69	72,6
	Var	26	27,4

%84,2'sinin başvuru şikayeti (n=80) göğüs ağrısı, %5,3'ünün (n=5) karın ağrısı, %1,1'inin (n=1) omuz ağrısı, %2,1'inin (n=2) göğüs ağrısı+karın ağrısı, %2,1'inin (n=2) göğüs ağrısı ve bayılma, %2,1'inin (n=2) göğüs ağrısı ve nefes darlığı, %1,1'inin (n=1) göğüs ağrısı ve bayılayazma, %1,1'inin (n=1) omuz ağrısı ve nefes darlığı, %1,1'inin (n=1) bayılma ve nöbet şikayetleri görülmektedir.

Hastaların %38,9'u (n=37) sigara içicisidir. Geçmiş hastalıkları incelendiğinde %40,0'ında (n=38) hipertansiyon, %12,6'sında (n=12) hiperlipidemi, %31,6'sında (n=30) diyabet, %30,5'inin (n=29) ailesinde koroner arter hastalığı öyküsü ve %27,4'ünün (n=26) tıbbi özgeçmişinde koroner arter hastalığı bulunmaktadır.



Şekil 5: Yaş Dağılımı.



Şekil 6: Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4: Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		n	%
Killip sınıflaması	1	88	92,6
	2	5	5,3
	3	2	2,1
MI Tipi	NONSTEMI	37	38,9
	STEMI	58	61,1
Tutulan Damar Sayısı	1 damar	24	25,3
	2 damar	37	38,9
	3 damar	33	34,7
	4 damar	1	1,1
Tek damar tutulumu olan hastaların etkilenen damarları (n=24)	LAD	11	45,8
	RCA	7	29,2
	Cx	6	25,0
Hasta sonlanım	Taburcu	89	93,7
	Ölüm	3	3,2
	CABG	2	2,1
	Damar açılmamış fakat tedaviyi reddetmiş	1	1,1
Reperfüzyon	Damar açılmış	89	93,7
	Damar açılmamış	6	6,3
Hastane içi istenmeyen olay	Yok	88	92,6
	Var	7	7,4
Enfarktüs öncesine göre yetmezlik seviyesinde artış	Yok	73	76,8
	Var	22	23,2
Prognoz	İyi prognoz	71	74,7
	Kötü prognoz	24	25,3

Hastaların %38,9'u (n=37) STEMI, %61,1'i (n=58) NONSTEMI tanısı ile tedavi edilmiştir.

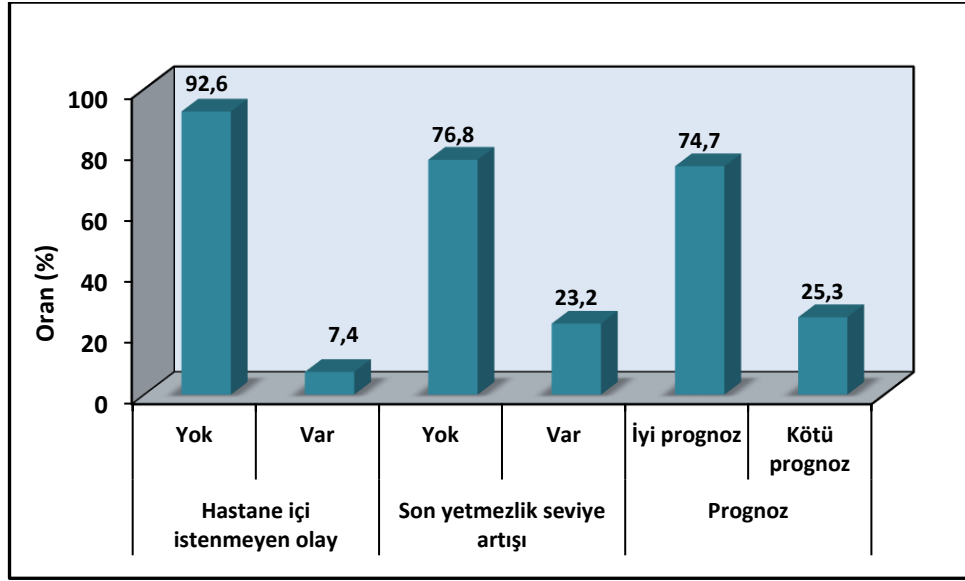
Başvuru esnasında hastaların %92,6'sının Killip sınıf 1, 5 hasta Killip sınıf 2 ve 3 hasta Killip sınıf 3 yetmezlik seviyesinde idi.

Hastaların %25,3'ünde (n=24) 1, %38,9'unda (n=37) 2, %34,7'sinde (n=33) 3 ve %1,1'inde (n=1) damar sayısı 4 damarda %50 den daha fazla tıkanıklık saptanmıştır. Tek damar tutulumu olan hastaların hangi damarlarının etkilendiğine bakıldığında; %45,8'inin (n=11) LAD, %29,2'sinin (n=7) RCA ve %25,0'inin (n=6) Cx damarında tıkanıklık tespit edilmiştir.

Hastaların sonuçları incelendiğinde; %93,7'sinin (n=89) anjiyografik girişim sonrası taburcu olduğu, %3,2'sinin (n=3) öldüğü, %2,1'inin (n=2) damarın açılmaması sonucu koroner arter bypass greftleme ameliyatı olduğu ve %1,1'inin (n=1) damarının açılmadığı fakat ameliyatı reddettiği saptanmıştır.

Olguların %93,7'sinde (n=89) reperfüzyon görülürken, %6,3'ünde (n=6) reperfüzyon sağlanamamıştır.

Olguların %7,4'ünde (n=7) hastane içi istenmeyen olay (3 hasta hastane içi ölüm 2 hastada anjiyografi sonrası ölümcül olabilecek aritmi ve 1 hastada kardiyojenik şok) görülmüş ve %23,2'sinin (n=22) 6 ay sonraki kontrollerinde kalp yetmezliği seviyelerinde artışı görülmüştür. Buna göre olguların %74,7'sinde (n=71) iyi, %25,3'ünde (n=24) kötü prognoz görülmektedir.



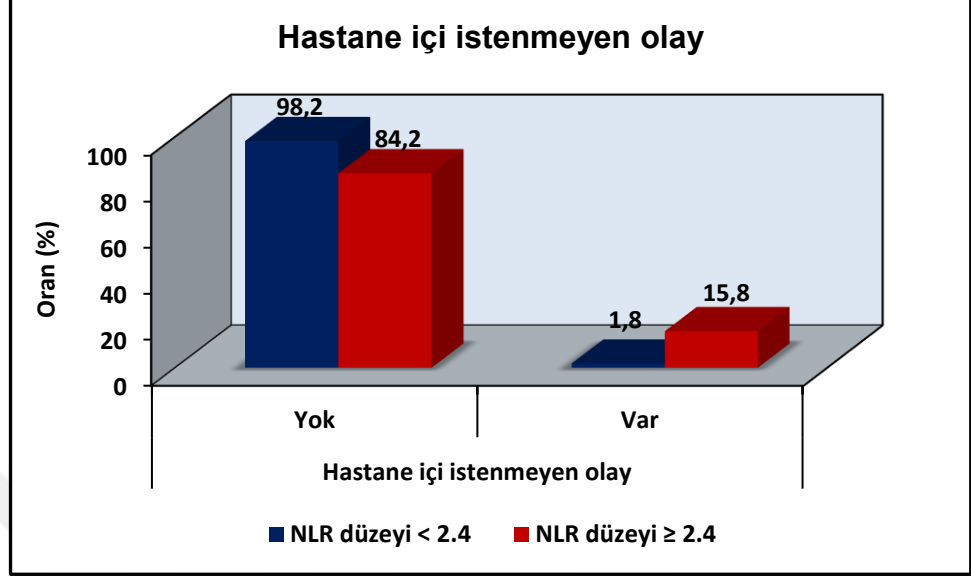
Şekil 7: Hastane İçi İstenmeyen Olay, Son Yetmezlik Seviyesinde Artış ve Prognoz Görülme Oranları Dağılımı.

Tablo 5: Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.

	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Nötrofil	1,5-16,3 (5,3)	5,92±2,52
Lenfosit	0,8-6,8 (2,5)	2,77±1,25
Nötrofil / lenfosit oranı	0,3-14,1 (2)	2,65±2,01
WBC	3,7-20,5 (9,8)	9,70±2,97

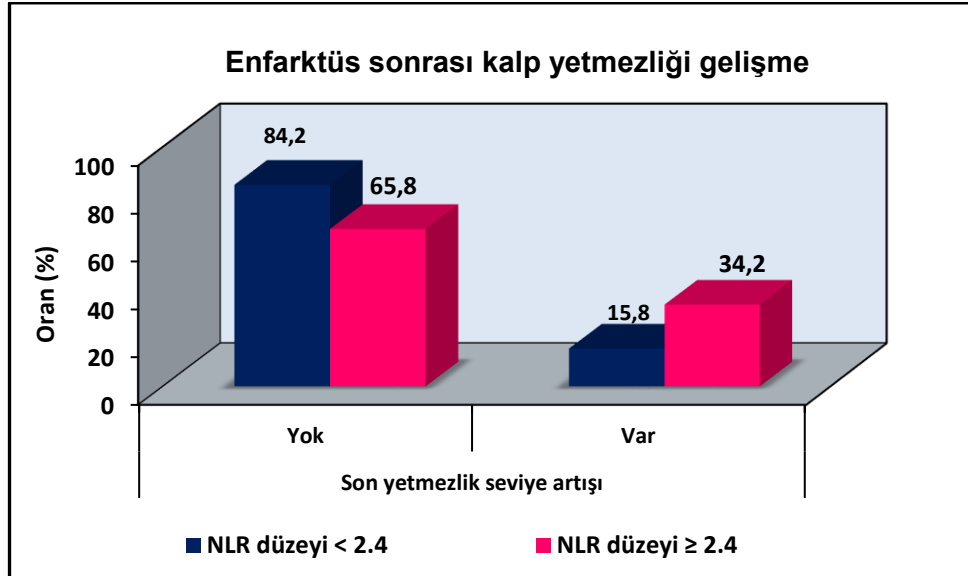
STEMI ve NONSTEMI tanısı alarak tedavi gören hastalar arasında NLO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ayrıca NLO eşik değerinin üzerinde ve altında olan grupta başvuru anında Killip sınıflamasına göre ölçülen kalp yetmezliği seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tek koroner arter ve birden fazla koroner arter tutulumu olan hastalar arasında da NLO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Anjiyografi sonrası reperfüzyon sağlanan ve sağlanamayan hastalar karşılaştırıldığında NLO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

NLO'ya göre hastane içi istenmeyen olay görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$); NLO ölçümü 2.4 ve üzeri olan olgularda hastane içi istenmeyen olay görülme oranı daha yüksektir.



Şekil 8: NLO'ya göre Hastane İçi İstenmeyen Olay Görülme Oranları Dağılımı

NLO ve enfarktüs sonrası kalp yetmezliği görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$); NLR 2.4 ve üzeri olan hastalarda kalp yetmezliği görülme oranı daha yüksek saptanmıştır.



Şekil 9: NLO'ya göre Enfarktüs Sonrası Kalp Yetmezliği Seviyesinde Artışı Görülme Oranları Dağılımı

Tablo 6: Hastalık Özelliklerine Göre NLO Değerlendirilmesi

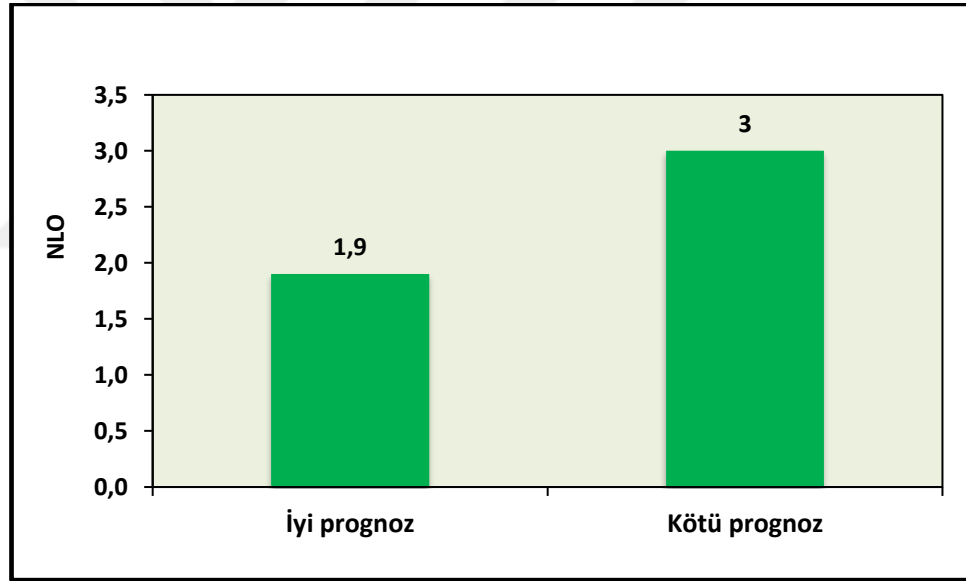
		NLO		<i>p</i>
		< 2.4 (n=57)	≥ 2.4 (n=38)	
Killip sınıflaması	1-2	53 (93,0)	35 (92,1)	^b 1,000
	>2	4 (7,0)	3 (7,9)	
Yatış tanısı	NONSTEMI	22 (38,6)	15 (39,5)	^a 0,932
	STEMI	35 (61,4)	23 (60,5)	
Damar sayısı	1 damar	18 (31,6)	6 (15,8)	^a 0,219
	2 damar	20 (35,1)	17 (44,7)	
	≥ 3 damar	19 (33,3)	15 (39,5)	
Tek damar tutulum (n=24)	LAD	8 (44,4)	3 (50,0)	^c 0,292
	RCA	4 (22,2)	3 (50,0)	
	Cx	6 (33,3)	0 (0)	
Reperfüzyon	Reperfüzyon (+)	55 (96,5)	34 (89,5)	^b 0,213
	Reperfüzyon (-)	2 (3,5)	4 (10,5)	
Hastane içi istenmeyen olay	Yok	56 (98,2)	32 (84,2)	^b 0,015*
	Var	1 (1,8)	6 (15,8)	
Kalp yetmezliği derecesinde artış	Yok	48 (84,2)	25 (65,8)	^a 0,037*
	Var	9 (15,8)	13 (34,2)	

Tablo 7: Prognoza Göre Nötrofil / Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi

		Prognoz		p
		İyi (n=71)	Kötü (n=24)	
NLO	Min-Mak	0,3-6 (1,9)	0,5-14 (3)	0,016*
	(Medyan)			
	Ort±Ss	2,25±1,22	3,81±3,16	

Prognoza göre olguların NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$; $p<0,05$); kötü prognoz görülenlerin NLO'ları daha yüksektir.

Bu anlamlılıktan yola çıkarak NLO için eşik noktası hesaplanması düşünüldü.



Şekil 10: Prognoza göre olguların NLO dağılımı.

Proгноza Göre NLO İçin Eşik Değer Belirleme

Tablo 8: Proгноza Göre NLO İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

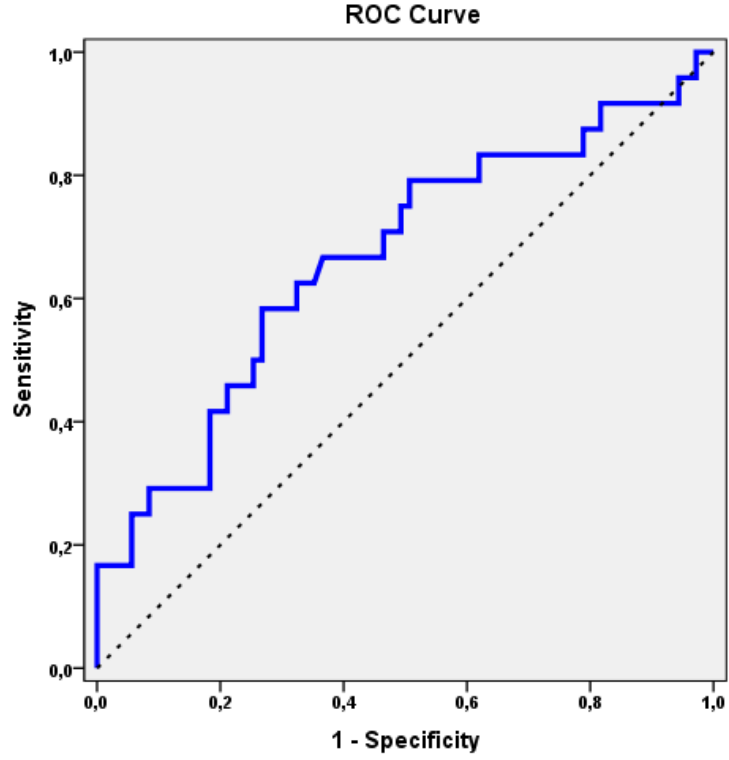
	Diagnostic Scan				ROC Curve			<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Predikti f Değer	Negatif Predikti f Değer	Alan	95% Güven Aralığı	
NLO	≥ 2.4	62,50	67,61	39,47	84,21	0,665	0,533-0,798	0,016*

Tablo 8a: Proгноz ile NLO (Eşik Değerleri) İlişkisi

		İyi prognoz		Kötü prognoz		<i>p</i>
		n	%	n	%	
NLO	< 2.4	48	67,6	9	37,5	0,009**
	≥ 2.4	23	32,4	15	62,5	

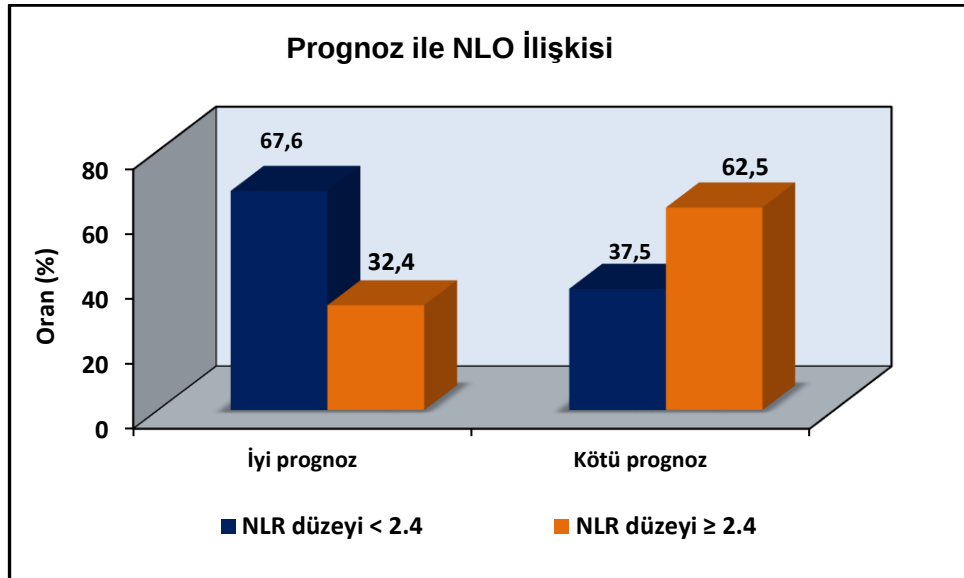
Proгноza göre NLO için eşik belirleme:

İyi ve kötü prognoz görülme durumuna göre NLO için eşik noktası 2.4 ve üzeri olarak saptanmıştır. NLO'nun 2.4 eşik değeri için; duyarlılık %62,50; özgüllük %67,61; pozitif kestirim değeri %39,47; negatif kestirim değeri %84,21 ve doğruluk %66,32'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %66,5 standart hatası %6,8 olarak saptanmıştır (Tablo 5).



Şekil 11: Prognoza göre NLO'ya ilişkin ROC eğrisi

Prognoz ile NLO 2.4 eşik değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). NLO 2.4 ve üzeri olan olgularda kötü prognoz görülme riski 3,478 kat fazladır. NLO için ODDS oranı 3,478 (%95 CI: 1,326-9,124)'dir (Tablo 5a).



Şekil 12 : Prognoz ile NLO ilişkisi.

5. TARTIŞMA

Tartışma:

Çalışmamızda acil servise son 12 saat içinde iskemik göğüs ağrısı ya da iskemik göğüs ağrısı eşleniği şikayetler ile başvurmuş ve MI tanısı alarak primer peruktan transkoroner anjiyoplasti uygulanan hastalardan, başvuru anında alınan tam kan sayımlarındaki nötrofil/lenfosit oranları 2,4 ve üzeri olanların hastane içinde ölümcül olabilecek aritmi, kardiyojenik şok ve ölüm oranlarının 2,4'ün altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, NLO'ları 2,4 ve üzerinde olan hasta grubunda MI sonrası kalp yetmezliği seviyeleri artan hastaların sayılarının 2,4 'ün altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde NLR düzeyi 2,4 ve üzerinde olan hastaların MI sonrası tam olarak iyileşememe ve eski kardiyak fonksiyon seviyelerini kazanamama riski 3,47 kat daha yüksekti.

Geçmiş çalışmalar lökosit sayısının MI hastalarında kısa dönem mortalitenin bağımsız bir kestiricisi olduğunu göstermiştir.

AKS hastalarında farklı lökosit alt tipleri prognoza dair farklı gösterimlerde bulunmaktadır. ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsli hastalarda Artmış nötrofil sayısı daha kötü anjiyografik sonuçlar daha geniş enfarkt alanı daha kötü kısa dönem prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Nötrofiller, akut miyokarda enfarktüsünde çeşitli biyokimyasal mekanizmalarla inflamatuvar yanıtı aracılık ederek doku hasarının artmasına neden olurlar. Bunlar araşidonik asit metabolitleri ve platellet agreve edici faktörler, sitotoksik oksijen türevi serbest radikaller, miyeloperoksidaz, elastaz ve asit fosfataz gibi çeşitli hidrolize edici enzimlerdir.

Akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda gözlenen rölatif lenfopeninin artmış endojen kortizol nedeniyle ortaya çıkan bir stres yanıtı olduğu kabul edilmiş ve akut miyokart enfarktüsünde erken bir belirteç olarak gösterilmiştir.

Blum ve ark. akut miyokart enfarktüsü hastalarında CD4+ sayılarında ve CD4+/CD8+ oranlarında bir düşüş göstermiştir. Ayrıca, en düşük CD+ sayısına sahip hastalar ve takip eden günlerde CD4 sayıları normale dönmeyenlerde hastane içinde enfarktüs geçirme ve ölüme yatkınlık daha yüksekti.

CD4+ gibi lenfosit alt grupları miyokart enfarktüsü sonrası düşer. Bu düşüş daha büyük enfarkt alanı ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Mor ve ark. doğal yollarla oluşan CD4+ ve CD25+ düzenleyici hücrelerin sayısının ve baskılayıcı fonksiyonlarının AKS sonrasında düştüğünü gösterdiler. Düzenleyici T hücreleri AKS'de anormal aktivite gösteren otoagresif T hücrelerinin aktivasyonunu modüle eden varsayımsal bir iletişim ağının komponentidir. Artmış NLO bu iki lökosit alt grubunun öngörücü riskini tek bir risk faktörü olarak birleştirmektedir.

Başvuru anındaki NLO'nun AKS'li hastalarda hastane içi mortalite için bağımsız bir kestirici olduğu gösterilmiştir. Suliman ve ark. acil serviste AKS tanısı alarak primer perkütan koroner girişim uygulanan 300 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların NLO'ları ve hastane içi mortalitelerini karşılaştırmışlar ve NLO'ları daha yüksek olan hasta grubunda daha yüksek mortalite oranları saptamışlardır. Böylece AKS'li hastalarda NLO'nun ek bir risk belirleme kriteri sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Getano ve ark. 2006 ile 2012 yılları arasında STEMI için primer perkütan koroner girişim (pPCI) uygulanan 1271 ardışık hastada NLO'nun başvuru anındaki ve girişimden 24 saat sonra elde edilen NLO'nun prediktif rolünü değerlendirmişler. Hem başvuru anındaki hem de 24. saatte alınan NLO prognoz ile ilişkili bulunmasına karşın 24. Saatte alınan NLO, kabul sırasındaki NLO'ya kıyasla prognoz ile daha yakından ilişkili saptanmış. NLO yüksek saptanan gruptaki hastalar daha yüksek Killip sınıfına, daha yüksek tepe CK değerlerine, daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna, daha yüksek kardiyojenik şok insidansına, daha düşük ST-rezolüsyon insidansına ve daha düşük TIMI son akışına sahipmiş (tümü $p < 0.01$). Hastane içi ve 30 günlük mortalite oranlarının da NLO yüksek olan grupta daha yüksek olduğunu bildirmişler.

Bununla birlikte Park ve ark. primer perkütan koroner girişim ile tedavi edilen STEMI'li 325 hastada, toplam ve diferansiyel lökosit sayıları, önce başvuru sırasında ve girişimden 24 saat sonra tekrar ölçmüşler. Başvuru anındaki NLO ile hastane içi mortalite arasında ilişki saptanmazken girişimden 24 saat sonra elde edilen ölçümlerdeki NLO ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış.

Zhang ve ark. AKS tanısı alarak primer perkütan koroner girişim ile tedavi edilen ve toplamda 10,245 hastanın dahil edildiği 14 çalışmayı kapsayan bir meta analizde NLO'nun hastane içi ve uzun dönem prognozu öngörebildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ölen hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile (3/95 hasta) hastane içi ölüm ile NLO arasındaki ilişki araştırılamamıştır.

Prognostik değerine ek olarak, NLO'nun KAH şiddetini öngörmedeki değerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır.

NLO anjiyografi uygulanan çeşitli hasta gruplarında etkilenen damarların sayısının bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir. Ayrıca iki çalışmada yüksek Gensini skoru ile ilişkilendirilmiştir.

Benzer şekilde NLO, SYNTAX skoru ile de diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Azab ve arkadaşları NSTEMİ hastalarında NLO ile yüksek CABG oranları arasında ilişki saptamışlardır. Bu sonuç da NLO ile KAH şiddeti arasındaki ilişkiyi gösterir gibi görünmektedir.

Misumida ve ark. NONSTEMI tanısı ile koroner anjiyografi yapılan 396 hastada NLO'yu sol ana damar tıkanıklığı ile üç damar hastalığını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar. Nötrofil lenfosit oranı 2,80'in üzerinde olan grupta üç damar hastalığı prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş. Aynı grupta hastane içi mortalite daha yüksek olmasına karşın bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bununla birlikte yüksek NLO grubunda hastane içi kardiyojenik şok görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmış. Bizim çalışmamızda tek damarı ya da birden fazla damarı %50 den fazla tıkalı olan hastaların NLO'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca tek damar tutulumu olan hastalarla yapılan alt grup analizlerinde de tutulan damar ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışma popülasyonumuzun literatürdeki diğer çalışmalara göre sınırlı sayıda olması olabilir.

Artmış nötrofil sayısının AKS'de daha kötü sonuçları ön gördüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda düşük lenfosit sayısı da AKS'li hastalarda istenmeyen sonuçlar mekanik komplikasyonlar, düşük ejeksiyon fraksiyonu, yüksek nekroz derecesi ve mortalite ile ilişkilidir. NLO bu iki lökosit alt tipinin etkilerini birbirine bağlar. Erkol ve arkadaşları akut STEMI sonrası pPKG uygulanan 1625 hastanın kayıtları üzerinde retrospektif

olarak düzenledikleri çalışmada NLO yüksek olan hastalarda primer VT/VF, yüksek dereceli atriyoventriküler blok, yeni başlayan konjestif kalp yetmezliği ve ölüm oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlar. Aherrera ve ark. ortalama yaşı 60 olan ve akut koroner sendrom için ortalama 1 ile 4 arasında risk faktörü barındıran, AKS tanısı almış 117 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastane içi ölüm olasılığının düşük-orta NLO'ya sahip olanlara göre 5,71 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir [OR 5,71 (1,53-21,23, p 0,009)]. Yüksek bir NLR ayrıca KKY [OR 4,75 (1,47 - 15,3, p 0,009), şok [OR 5,0 (1,97 - 12,67, p 0,001)], yeniden enfarktüs [OR 6,26 (1,91 - 20,53, p 0.002)], önemli aritmilerin gelişimi [OR 4.12 (1.45 - 11.7, p 0.008)] ve herhangi bir advers kardiyovasküler sonucun gelişimi [OR 6.46 (1.40 - 29.8, p 0.017)] açısından önemli bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da NLO ile hastane içi istenmeyen olay (yatış esnasında ölüm, ölümcül aritmi, kardiyojenik şok ve akciğer ödemi gelişmesi) görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (; $p < 0,05$); NLO 2.4 ve üzeri olan olgularda hastane içi istenmeyen olay görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. [(OR 3,478 (1,326-9,124 p 0,015)]. İleriye dönük bir kohort çalışmasında, primer PKG uygulanan STEMI'li 625 ardışık hastayı izledikleri çalışmada Machado ve arkadaşları işlemle ilgili komplikasyonların, mortalitenin ve önemli olumsuz kardiyovasküler olayların NLO ve MPV ile ilişkisini araştırmışlar. Çok değişkenli analizlerde, NLO hastane içi kardiyak olayların bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu saptanmışlar ($p = 0.01$ ve $RR = 2.68$; % 95 CI = 1.40–5.10; $p < 0.01$). Hastane içi MACE için EAA, NLO için 0,57 (% 95 CI = 0,53-0,60; $p = 0,03$) ve MPV için 0,56 (% 95 CI = 0,52-0,60; $p = 0,07$) . NLO'nun, damarda yeniden akım sağlanamaması için için 96,7 ve hastane içi istenmeyen kardiyak olaylar için 89,0'luk mükemmel bir negatif öngörü değerine (NPV) sahip olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda üç hastada yatış esnasında kardiyak arrest, 2 hastada anjiyografi sonrası ölümcül olabilecek aritmi (1 hastada AV tam blok ve 1 hastada ventrikül taşikardisi) ve 1 hastada kardiyojenik şok görülmüştür ve NLO 2,4 olarak alınan kestirim değerine göre yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmektedir (tüm hastaların NLO 2,4'ün üzerinde idi). Yüksek NLO'nun hastane içi istenmeyen olayları öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğu savımız literatür ile de uyumludur.

MI esnasında miyokard kanlanması ve sonrasında reperfüzyonu dokunun metabolik ihtiyaçlarına ve iskeminin süresine bağlı olarak miyokart hasarına

neden olmaktadır. Bu hasarın sonucunda sistemik ve miyokard hasarı ve yeniden modellenmede önemli olan lokal enflamasyon tetiklenebilmektedir. Bu nedenle enflamatuvar belirteçlerin miyokard disfonksiyonu ve miyokard hasarının derecesini öngörmedeki başarısı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Enflamatuvar belirteçlerin ve özellikle de nötrofilinin miyokart enfarktüsü sonrası miyokardın yeniden şekillenmesi ve özellikle de kalp yetmezliği gelişmesi ile ilişkisi uzun süredir tartışma konusu olmaktadır. 1979 ve 2002 yılları arasında miyokart enfarktüsü geçiren, 732 hastanın incelendiği çalışmada Arruda ve ark. nötrofili ile MI sonrası kardiyak disfonksiyon arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Mutlak nötrofil sayıları yüksek olan grubun Framingham sınıflamasına göre daha yüksek derecede kalp yetmezliği geliştirdiklerini ortaya koymuşlar.

Hastaların acil serviste alınan anamnezlerinden elde edilen, New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflamasına göre derecelendirilen kalp yetmezliği seviyeleri ile 6 ay sonraki kalp yetmezliği seviyeleri karşılaştırıldığında, 22 hastanın (%23,2) 6 ay sonraki kontrollerinde kalp yetmezliği seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Gavade ve ark Haziran 2014'ten Mayıs 2015'e kadar kardiyoloji servisine başvuran 456 AKS hastalasının (hem STEMI hem de NSTEMI) verilerini prospektif olarak toplamışlar. Yüksek NLO'ya sahip hastalarda kötü prognoz ve ölümle sonuçlanan sistolik disfonksiyon saptamışlar.

Bekler ve ark. çalışmamıza benzer bir tasarımla gerçekleştirdikleri ve 435 hastayı dahil ettikleri çalışmada NLO 3,2 ve üzeri olmasının AKS sonrası kardiyak disfonksiyonun önemli bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların acil servise başvuru esnasında alınan NLO'ları ile enfarktüs sonrası kalp yetmezliği gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$); NLO 2.4 ve üzeri olan hastalarda kalp yetmezliği görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Dragu ve ark. 1037 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada MI geçiren hastaların acil servise başvuru anındaki kan sayımlarından elde edilen lökosit alt tiplerinin oranları ile uzun dönem hasta sonuçlarını prospektif olarak karşılaştırmışlar ve 6 ay içindeki mortalite ve sol ventrikül disfonksiyonu ile başvuru anındaki nötrofili, lenfopeni ve HsCRP yüksekliğinin çok değişkenli analizlerde anlamlı derecede ilişkili olduğunu

bildirmişler. Bu çalışmanın sonuçlarına göre başvuru anındaki nötrofili, rölatif lenfopeni ve CRP yüksekliğinin uzun dönem prognozun bağımsız bir belirteci olduğunu bildirmişler. Bizim çalışmamızda da hastaların başvuru anındaki NLO'larının 2.4 eşik değeri ile 6 aylık prognozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). NLO 2.4 ve üzeri olan hastalarda altı ay içinde majör kardiyak istenmeyen olay ve mortalite ya da ventriküler disfonksiyon görülme riski 3,478 kat fazladır. Sonuç olarak AKS geçiren hastaların acil serviste başvuru anında alınan kan sayımlarındaki NLO'nun 2,4'ün üzerinde olması %62,5 duyarlılık ve %67,6 özgüllük ile kötü prognozun bir göstergesidir.

Çalışmamız retrospektif tasarıma sahip çalışmaların klasik kısıtlılıklarını taşımaktadır. Dahil edilen hasta grubunda dosyalarından gerekli verilerin sağlanamadığı ve kontrol ziyaretlerine gelmeyen hastaların sayısının çokluğu nedeni ile seçim yanlılığına neden olmuş olabilir. AKS sonrası hastane içinde ölen hastaların sayısının çok düşük olması nedeni ile (3 hasta) NLO'nun hastane içi mortaliteye etkisi ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca popülasyonumuzun küçüklüğü ve pPKG sonrası damar açıklığı sağlanamayan ya da hastane içi majör kardiyak olay görülen düşük olması sonuçları etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

AKS tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen yüksek oranlarda ölümcül olabilmektedir. Tedavi yöntemlerinin daha erken uygulanabilmesi amacıyla ölümün ve majör kardiyak olayların öngörülebilmesi için uyarıcı olabilecek yöntemlerin kullanılması ve geliştirilmesi önemlidir. Hemogram sonuçlarından elde edilebilen ucuz ve basit bir yöntem olan NLO'nun hastane içi majör kardiyak olayların görülmesi, MI sonrası kalp yetmezliği ortaya çıkması ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Daha geniş hasta popülasyonları ile yapılan çok merkezli çalışmalar bu konuda daha değerli veriler sağlayabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update Circulation. 2021;143(8): e254-e743
2. Mitchell RN, Halushka MK Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Elsevier 2021 s: 485-525
3. Schwenke DC, Carev TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1990;(9): 908-18
4. Hibbert B, Nathan H J , Simard T, O'Brien ER. Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia, Elsevier 2018, s:80-93
5. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology, Elsevier 2021, 187-209
6. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature.2011;473:317-325
7. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. 2002: 22-27
8. Williams KJ, Tabas L. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. Curr Opin Lipidol 1998;(9): 471-4.
9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54(23):2129-2138.
- 10 Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. Circulation Research. 2012;110(6):875-88.
11. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. Archives of Cardiovascular Diseases. 2016;109(12):708-715.
12. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S ve ark Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. Nature Medicine. 2006;12(2):178-8015.
13. Sage AP, Mallat Z. Multiple potential roles for B cells in atherosclerosis. Annals of Medicine;46(5):297-303.

14. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G ve ark. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
15. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.
16. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P ve ark. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(9):578-89.
17. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circulatory Research*. 2016;118(1):145-56.
18. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910-23.
19. Dababneh E, Goldstein S. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality. 2020 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29939525.
20. Crain D, Bhat A. Current treatment options in smoking cessation. *Hospital Practice* (1995). 2010;38(1):53-61
21. Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for stable patients: is there any benefit beyond symptom relief? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009;93(2):196-9
22. Kereiakes DJ. Ischemia is the critical determinant of revascularization benefit: an interventionalist's perspective of the COURAGE trial. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2009;10 Suppl 2:S45-52. PMID: 19898281.
23. Medi C, Chew DP, Amerena J, ve ark. An invasive management strategy is associated with improved outcomes in high-risk acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Internal Medicine Journal*. 2011;41(10):743-50.
24. Prasad A, Rihal C, Holmes DR. The COURAGE trial in perspective. *Catheter Cardiovascular Intervention*. 2008;72(1):54-9.

25. Deedwania, PC, Carbajal, EV. Silent myocardial ischemia — A clinical perspective. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151:2373-2382.
26. Kannel, WB. Detection and management of patients with silent myocardial ischemia. *American Heart Journal* 1989;117:221-226.
27. Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Küçükduymaz Z, Kaya Z, Bulur S, Erbilin E, Tuncer M. TEKHARF 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2007;35(3):149-153.
28. Zègre-Hemsey JK, Asafu-Adjei J, Fernandez A, Brice J. Characteristics of Prehospital Electrocardiogram Use in North Carolina Using a Novel Linkage of Emergency Medical Services and Emergency Department Data. *Prehospital Emergency Care*. 2019;23(6):772-779.
29. Alomari M, Bratton H, Musmar A, Al Momani LA, Young M. Ticagrelor-induced Diarrhea in a Patient with Acute Coronary Syndrome Requiring Percutaneous Coronary Artery Intervention. *Cureus*. 2019;11(1):e3874
30. Kerneis M, Nafee T, Yee MK, Kazmi HA, Datta S, Zeitouni M, Afzal MK, Jafarizade M, Walia SS, Qamar I, Pitliya A, Kalayci A, Al Khalfan F, Gibson CM. Most Promising Therapies in Interventional Cardiology. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(4):26.
31. Voudris KV, Kavinsky CJ. Advances in Management of Stable Coronary Artery Disease: the Role of Revascularization? *Current Treatment Options Cardiovascular Medicine*. 2019;21(3):15.
32. Pop C, Matei C, Petris A. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome: Review of Major Therapeutic Advances. *American Journal of Therapy*. 2019;26(2):e184-e197
33. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2000;21:1502-1513
34. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358: 1533-1538

35. Hayes SN ve ark.: Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-e557.
36. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA ve ark. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360: 743 -751
37. Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN ve ark. : Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. *American Journal of Medicine*. 2015;128(6):582-90.
38. Hamm CW ve ark: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011; 32(23):2999-3054.
39. Thygesen K ve ark: Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 72(18):2231-64, 2018.
40. Hayes SN ve ark. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 137(19):e523-57, 2018
41. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR ve ark.. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125:3092–3098.
42. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Baker A, Palsson A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491–1493. doi: 10.1126/science.1142842
43. Palomaki GE, Melillo S, Bradley LA. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:648–656.

doi: 10.1001/jama.2010.118

44. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015;47:1121–1130. doi: 10.1038/ng.3396

45. Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, Zeng L, Ntalla I, Lai FY, Hopewell JC, et al; EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2017;49:1385– 1391. doi: 10.1038/ng.3913

46. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR ve ark. ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*;177(7):955-965

47. Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M ve ark. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994 to 2006: data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*.2012; 5:791-797.

48. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y ve ark. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 2014;168:466-470 e1.

49. Roffi M, Patrono C, Collet JP ve ark. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016; 37: 267-315.

50. Ryden L, Grant PJ, Anker SD ve ark. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2013;34: 3035-3087

51. Booth GL ve ark. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36
52. Wiviott SD ve ark. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in myocardial infarction . *Circulation* 2008; 118:1626-1636
53. Miettinen H ve ark. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75
54. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes* 2015; 6: 1246-1258
55. Poirier P, Giles TD, Bray GA ve ark. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918
56. Koliaki C, Liatis S, and Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2019; 92: 98-107
57. Jahangir E, DeSchutter A, Lavie CJ: The relation between obesity and coronary artery disease. *Translational Research* 2014; 164:336-344
58. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio S ve ark. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377: 1085-1095.
59. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144: 199-209
60. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. September 14-15, 1995. *Journal of American College of Cardiology* 1996; 27: 957

61. Harris T, Cook F, Garrison R ve ark. Body mass index and mortality among nonsmoking older persons. The Framingham Heart Study. JAMA 1998; 259: 1520-1524
62. Kannel W, Cupples L, Ramaswami R ve ark. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. J Clin Epidemiol 1991; 44: 183-190
63. Kannel W, D Agostino R, and Cobb J: Effect of weight on cardiovascular disease. American Journal of Clinical Nutrition 1996; 63: 419-421
64. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, and Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Archieves of Internal Medicine 2002; 162:1867-1872
65. Son JS, Choi S, Kim K ve ark. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. JAMA. 2018;320(17):1783
66. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D ve ark. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. JAMA. 2018;320(17):1774
67. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Lewis CE ve ark. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. Annals of Internal Medicine. 2008;149(2):91
68. Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. American Journal of Cardiology 2013;112(2):266-71.
69. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F ve ark. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, BMJ. 2013;347:f5680.

70. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG ve ark. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207):865.
71. McEvoy JW, Daya N, Rahman F ve ark. Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline With Incident Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2020;323(4):329
72. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T ve ark. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, *BMJ*. 2008;336(7653):1121
73. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA*. 1999;282(22):2149
74. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Davies G, Davis VG, Braunwald E. Comparison of long-term outcome after acute myocardial infarction in patients never graduated from high school with that in more educated patients. Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size (MILIS). *American Journal of Cardiology* 1993 ;71(12):1031-5.
75. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC ve ark. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(6):494
76. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A ve ark. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528..
77. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450.

78. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043
79. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S ve ark. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study *Lancet*. 2004;364(9438):937
80. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet*. 1975;1(7904):415.
81. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S ve ark. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855.
82. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL ve ark. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279(2):119
83. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR ve ark. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025
84. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B ve ark. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation*. 1992;85(6):2065.
85. Launbjerg J, Fruergaard P, Hesse B ve ark. Long-term risk of death, cardiac events and recurrent chest pain in patients with acute chest pain of different origin. *Cardiology* 1996; 87:60.
86. Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D ve ark. The Internet Tracking Registry of Acute Coronary Syndromes (i*trACS): a multicenter registry of patients with suspicion of acute coronary syndromes reported using the standardized reporting guidelines for emergency department chest pain studies. *Annals of Emergency Medicine* 2006; 48:666.
87. Turer AT, Addo TA, Martin JL ve ark. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a

coronary sinus sampling study. *Journal of American College of Cardiology*. 2011;57(24):2398

88. Weil BR, Young RF, Shen X, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Translational Science*. 2017;2(2):105.

89. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM Jr. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *Journal of American College of Cardiology*. 2018;71(25):2906.

90. Alvin MD, Jaffe AS, Ziegelstein RC, Trost JC. Eliminating Creatine Kinase-Myocardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome: A Value-Based Quality Improvement. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(10):1508

91. Saenger AK, Jaffe AS. Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*. 2008;118(21):2200.

92. Jaffe AS, Lindahl B, Giannitsis E et al. ESC Study Group on Cardiac Biomarkers of the Association for Acute CardioVascular Care: A fond farewell at the retirement of CKMB. *European Heart Journal*. 2021; Jan 22;ehaa1079.

93. Bessman SP, Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annual Reviews of Biochemistry*. 1985;54:831

94. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE *American Journal of Cardiology*. 1975;36(4):433.

95. Trask RV, Billadello JJ Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990;1049(2):182.

96. Regulation of expression of M, B, and mitochondrial creatine kinase mRNAs in the left ventricle after pressure overload in rats. Fontanet HL, Trask RV, Haas RC, Strauss AW, Abendschein DR, Billadello JJ *Circ Res*. 1991;68(4):1007. Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO

97. Wolf PL Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1991;95(3):293.

98. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R ve ark. Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation*. 1990;82(3):759.
99. Puleo PR, Meyer D, Wathen C ve ark. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1994;331(9):561.
100. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA ve ark. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1996;42(11):1770.
101. Hollander JE, Levitt MA, Young GP ve ark. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 1998;135(2 Pt 1):245.
102. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, Tomlanovich MC, Jacobsen G, Weaver WD. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation*. 2001;104(13):1483
103. Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C ve ark. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *Journal of American College of Cardiology* 2007;50(21):2061
104. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS ve ark. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551.
105. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR ve ark. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of American College of Cardiology* 2018;72(18):2231.

106. Kaur S. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *Annals of Clinical Biochemistry* 2015 Sep;52(Pt 5):622.
107. Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiology* 2016;1(8):912
108. Eggers KM, Lindahl B. Impact of Sex on Cardiac Troponin Concentrations-A Critical Appraisal. *Clinical Chemistry*. 2017;63(9):1457.
109. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of Creactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *Journal of American College of Cardiology*. 2000; 35(6):1535-42
110. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: The NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Annals of Epidemiology* 2005;15(4):266–71.
111. Horne BD, Anderson JL, John JM ve ark. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal of American College of Cardiology* 2005;45(10):1638–43.
112. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM ve ark. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89(10):1200–4
113. Reichlin T, Socrates T, Egli P ve ark. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical Chemistry* 2010;56:944-951
114. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Review* 2006;17:225-233.
115. Kirtane AJ, Bui A, Murphy S ve ark. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2004;93(5):532–6

116. Dogan I, Karaman K, Sonmez B ve ark. Relationship between serum neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Nuclear Medicine Communications* 2009;30(10):797–801
117. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1997;79(6):812–4
118. Aghdaii N, Ferasatkish R, Mohammadzadeh Jouryabi A, Hamidi SH. Significance of preoperative total lymphocyte count as a prognostic criterion in adult cardiac surgery. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2014;4(3):e20331
119. Núñez J, Sanchis J, Bodí V ve ark. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *European Journal of Internal Medicine* 2009;20(8):768–74
120. Muhammed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA ve ark. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Archives of Medical Research* 2010;41(8):618–22.
121. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V ve ark. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology* 2006;97:993-6
122. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA ve ark. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2004;93:532-6.
123. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E ve ark. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2004;97:155-6
124. Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J ve ark. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Revista Portuguesa Cardiologia* 2004;23:1387-96

125. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J ve ark. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1996;78:945–948.
126. Furman MI, Gore JM, Anderson FA ve ark. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American Heart Journal* 2004;147:42–48.
127. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in STelevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2004;93:532–536.
128. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872–1885.
129. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T ve ark. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108: 1440–1445.
130. Mehta J, Dinerman J, Mehta P ve ark. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549 –556.
131. Chavan V, Patil N, Karnik ND. Study of leukocytic hydrolytic enzymes in patients with acute stage of coronary heart disease. *Indian Journal of Medical Sciences* 2007;61:73– 82.
132. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA ve ark. 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;122:335–341.
134. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 1994;127:1226 –1230
135. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2006 Nov;27(21):2530-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl222. Epub 2006 Sep 5. PMID: 16954132.

136. De Ferrari G, Cornara S, Somaschini A ve ark. The Neutrophil To Lymphocyte Ratio is an Independent Predictor of Short- And Long-Term Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(12): 254
137. Park JJ, Jang HJ, Oh IJ ve ark. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Presenting With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention *American Journal of Cardiology* 2013;111(5): 636-642
138. Zhang S, Diao J, Qi C, Jin J ve ark. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2018;18(1):75
139. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M ve ark. Neutrophil/ lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis* 2012;225: 456–60.
140. Sahin DY, Elbasan Z, GürM, Yıldız A ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2013;64:423–9.
141. Chen J, Chen M-H, Li S, Guo Y-L ve ark. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini Score Assessment. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2014;21:1271–82.
142. Altun B, Turkon H, Tasolar H ve ark. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX Score. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation* 2014;74:108–15.
143. Misumida N, Kobayashi A, Saeed M, Fox JT, Kanei Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions* 2015 ;16(6):331-5

144. Erkol A, Oduncu V, Turan B ve ark. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The American Journal of the Medical Sciences 2014; 348(1): 39-42
145. Aherrera JAM, Chiong L, Reganit P, Punzalan F, Association of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) with outcomes in patients admitted for an acute coronary syndrome, Journal of the American College of Cardiology 2014;64 (16):135-136,
146. Machado PG, Araujo GN, Carpes CK ve ark. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the prediction of adverse events after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. Atherosclerosis 2018; 274: 212-217
147. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. Nature Reviews Immunology 2015;15:117–29.3. ,
148. Ruparel N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. National Reviews of Cardiology 2017;14:133–44
149. Karakas MS, Korucuk N, Tosun V ve ark. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of Saudi Heart Association 2016;28:152–8.
150. H. Wada, T. Dohi, K. Miyauchi ve ark. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease, Atherosclerosis 2017;265:35–40.
151. Bursi F, Weston SA, Killian JM, Gabriel SE, Jacobsen SJ, Roger VL. C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. Am J Med. 2007;120:616–622.
152. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes. 2009;2(6):656-662.

153. Study of association of neutrophil lymphocyte ratio with prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) Sachin Rajaram Gavade, Ganesh Patil, Ajay Mahajan and Pratap Nathani Indian Heart Journal, 2015;19

154. Bekler A, Erbag, G, Sen H ve ark. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome, Pakistani Journal of Medical Sciences 2015;31: 159–163

155. Dragu R, Huri S, Zukermann R ve ark. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. Atherosclerosis 2008;196(1):405-412.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı	İstemi Sıddıka Oğraş
Çalıştığı Kurum	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi- Acil Tıp A.D. 2018-
Eğitim Aldığı Kurumlar	Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi 2002-2006 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2012 Dr. Lütfi Kırdar EAH Acil Tıp A.D. Tıpta Uzmanlık Eğitimi 2016-2018 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi- Acil Tıp A.D. Tıpta Uzmanlık Eğitimi 2018-
Bildiği Yabancı Diller	İngilizce (İyi)
Katıldığı Kurslar	Temel ve İleri USG Kursu-2018 Temel ve İleri EKG Kursu-2018