



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISINDA LÖKOSİT VE MUTLAK NÖTROFİL SAYISININ YERİ

Dr. Yeşim ERÇETİN

Uzmanlık Tezi

ANTALYA 2005



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISINDA LÖKOSİT VE MUTLAK NÖTROFİL SAYISININ YERİ

Dr. Yeşim ERÇETİN

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yıldırım ÇETE

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

ANTALYA 2005

TEŞEKKÜR

**Hayatım boyunca haklarını asla ödeyemeyeceğim kutsal aileme,
Tanıştığım ilk günden beri her konuda yardım ve desteğini aldığım
hayat arkadaşım Dr. Tolga Özgürel'e,
Acil tıpa inanan, ileriye görüp geniş vizyonu ile bize yol gösteren Doç.
Dr. Oktay Eray'a,
Kendinden çok şey öğrendiğim, kendini bizim eğitimimize adayan Acil
Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Yıldırım Çete' ye ,
Tezimin tüm aşamalarında gayretini, yardımını ve desteğini
esirgemeyen Uzm. Dr. Cenker Eken' e ,
Her konuda emek, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, olağan dışı
çalışma biçim ve temposuyla destek olan Yard. Doç. Dr. Hayri Bozan,
Yard. Doç. Dr. Cem Oktay ve diğer acil tıp uzmanlarına ,
Son olarak da acil servisin heyecanını birlikte paylaştığım asistan
arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve personellerine,
Teşekkürü bir borç bilirim...**

Dr. Yeşim Erçetin

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Koroner arter hastalığı patofizyolojisi.....	3
2. 2. Akut Koroner Sendromların patofizyolojisi.....	5
2. 3. Koroner Risk Faktörleri.....	7
2. 4. Koroner kalp hastalığıyla lökosit arasındaki ilişki.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3. 1. Verilerin değerlendirilmesi.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	26
SONUÇLAR.....	29
ÖZET.....	30
KAYNAKLAR.....	31
EK 1. Tez formu	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.K.S.	Akut koroner sendrom
B.M.İ.	Vücut kitle indeksi
D.V.T.	Derin ven trombozu
H.D.L.	Yüksek dansiteli lipoprotein
I. C. A. M.	İntraselüler adezyon molekülü
K.A.H.	Koroner arter hastalığı
K.A.P.	Kararsız anjina pectoris
L.D.L.	Düşük dansiteli lipoprotein
M.İ.	Miyokard enfarktüsü
ST.Y.M.E.	ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsü
ST.Y.O.M.E.	ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü
V.C.A.M.	Vasküler hücre adezyon molekülü
V.W.F.	Von willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Hasta akış şeması (Sayfa: 18)

Şekil 4.2. Hastaların tanılarına göre lökosit sayıları ve alt grupları.(Sayfa: 22)

Şekil 4.3. AKS’li hastaların troponin düzeylerine göre lökosit sayıları ve alt grupları açısından karşılaştırılması (Sayfa: 22)

Şekil 4.4. Acil serviste ilk troponini normal olan AKS’li hastaların lökosit sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi. (Sayfa: 24)

Şekil 4.5. Acil serviste ilk troponini normal olan AKS’li hastaların nötrofil sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi. (Sayfa: 25)

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Acil servise tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastaların demografik özellikleri. (Sayfa: 17)

Çizelge 4.2. Acil serviser tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastaların lökosit sayıları ile alt gruplarının ortalama ve meydanları. (Sayfa: 19)

Çizelge 4.3. Demografik özelliklere göre lökosit sayısının karşılaştırılması. (Sayfa: 20)

Çizelge 4.4. AKS’li hastaların troponin düzeylerine göre lökosit sayıları ve alt grupları açısından karşılaştırılması. (Sayfa: 21)

1. GİRİŞ

Göğüs ağrısı acil servis başvurularının epigastrik ağrıdan sonraki en sık ikinci nedenidir (1). Bu hastaların üçte biri akut koroner sendrom (AKS) tanısı almaktadır (2). Göğüs ağrılı hastanın acil serviste değerlendirilmesi acil hekimleri için hala ciddi problem teşkil etmektedir. Göğüs ağrılı hastalara acil serviste en az altı saat EKG ve kardiyak enzim takibi yapılmasına rağmen, akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısı olan hastaların %2-5'i acil servislerden uygunsuz biçimde taburcu edilmektedir (3,4,5).

AMİ'li hastaların acil servisten uygunsuz taburculukları hem hastanın hayatı hem hekimin yasal sorumlulukları açısından ciddi riskler doğurmaktadır. Erken tanı koyulup uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde AKS'lerin mortalite ve morbidite oranı yüksektir. AKS'li hastaları acil serviste erken dönemde tanıyabilmek hemen her zaman mümkün değildir. Göğüs ağrısının tipi ve geleneksel risk faktörleri tanı koymada çok yardımcı değildirler. Göğüs ağrılı hastaların acil servisteki ilk değerlendirilmesinde hemen her zaman ilk basamağı oluşturan EKG, AMİ'li hastaların %63'ünde normaldir (6).

Miyokardiyal nekrozu belirlemede duyarlılığı ve seçiciliği çok yüksek bir kardiyak belirteç olan troponin tüm dünyada miyokard infarktüsü tanısının vazgeçilmez bir parçası, hatta gold standardıdır (7,8). Ayrıca troponinin AKS'li hastalarda ileride meydana gelecek istenmeyen kardiyak olayları belirlemedeki rolü net olarak tanımlanmıştır (9,10). Ancak troponinin tek dezavantajı miyokardiyal nekrozdan sonraki 4-6 saatte yükselmesidir. AMİ'yi erken dönemde tanımanın zorluğu, yeni koagülasyon ve inflamatuvar belirteçlerin araştırılmasına yol açmıştır. Şu ana kadar D-dimer, soluble fibrin, fibrinojen, CRP, vasküler cell adhezyon molekül 1 (VCAM-1), intracellüler adezyon molekül 1 (ICAM-1), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, lökosit myeloperoksidaz gibi bir çok koagülasyon ve inflamatuvar belirteçler AKS'li hastalarda çalışılmıştır. Bu belirteçlerden en popüler olanları ve en çok kabul görenleri D-dimer ile CRP'dir (11, 12). Ancak bu iki belirteç AKS'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmede oldukça yararlı olmalarına rağmen

erken dönemde bu hastalara tanı koymak için gerek duyulan duyarlılık ve seçiciliği karşılamaktan çok uzaktırlar.

Tüm bu olumsuzluklar günümüzde ölümlerin en sık nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların en sık görülen ve en sinsi formu olan aterosklerotik kalp hastalığının neden olduğu AKS'leri tanımada kullanılabilecek belirteçlerin keşfedilmesi için tüm dünyada hummalı bir çalışmanın olanca hızıyla devam etmesine yol açmaktadır (13,14,15).

Tam kan sayımı ve bunun mutlak bir parçası olan lökosit sayısı tüm dünyada kolayca erişilebilen, ucuz ve günlük tıp pratiğinin her alanda son derece sık olarak kullanılan ayrılmaz bir parçasıdır. Lökosit sayısı ve alt gruplarının özellikle mutlak nötrofil sayısının AKS'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları belirlemede ki prediktif değeri birçok çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen (16,17).AKS'li hastaların acil serviste erken dönemde tanınmasında ki değerliliği üzerine şu ana kadar yeterli sayıda ve kalitede çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve AKS düşünülen hastalara, acil serviste erken dönemde tanı koyulmasında lökosit sayısı ve alt gruplarının duyarlılık ve seçiciliklerini belirlemek ve bu hastaların bir aylık istenmeyen kardiyak olayları tahmindeki değerliliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Ateroskleroz orta ve büyük müsküler arterlerin intimasında plazmadan kaynaklanan atorojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir enflamatuvar ve fibroproliferatif cevaptır (18,19).

Aterosklerotik lezyonlar arterin i tabakalarından biri olan intimada gelişir. Büyüyen lezyonlar arter lümenini daraltır ve dokuya kan sunumundaki azalma sonucu iskemi ile nekroz gelişir.

Normal bir arterin luminal yüzü endotel ile, dış yüzü gevşek bağ dokusu ile kaplıdır. Endotel damarın kan hücreleri ile temas eden yüzeyidir ve bu hücrelerle etkileşir. Endotel hücrelerinin damar geçirgenliğini düzenleme, trombojenik olmayan bir yüzey sağlama (prostogladin I2 yapımı ve yüzeyin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaaktif maddelerin (endotelial relaxing faktör, endotelin), büyüme faktörlerinin ve bağ dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca yüzeyde, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), growth faktörler ve farmakolojik ajanlara ait reseptörler bulunur (20,21).

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artışı, pro ve anti trombotik faktörler, büyüme uyarıları ve inhibitörleri, ile vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel dengesizlikleri bu değişiklikler arasında sayabiliriz. Topluca endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu olaylar aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarında rol alır (22).

Aterosklerozun erken döneminde arterin intimasında yağlı çizgiler ileri dönemde de fibröz plaklar ve komplike lezyonlar görülür. Aterosklerozun en sık rastlanan lezyonları yağlı çizgilerdir. Bunlar primer olarak intima ile ilgilidir ve üç tip hücre içerir. Bu hücreler; kolesterol esterleri ile dolu makrofajlar (köpük hücreleri), T lenfositleri ve artan sayıda düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri kollojen elastik lif ve proteoglikan içeren bağ dokusu matriksinin yapımından sorumludur. Hiperlipidemi, endotel geçirgenliğinde artma, transsitozda artma, lipoproteinlerin intimada birikmesi ve ardından endotel aktivasyonu monosit ve T lenfosit toplanmasına yol açan VCAM-1'in (vasküler hücre adezyon molekülü 1)

fokal ekspresyonu ile ilişkilidir. İntimada monosit kökenli makrofajlar, kandan gelen LDL'leri oksidatif değişimden sonra çöpçü (scavenger) reseptörleri aracılığı ile alır ve lipitten zengin köpük hücrelerine dönüşürler (23). Yağlı çizgiler, lümen içine uzanmadığı için, damar lümeninde daralmaya neden olmazlar. Yağlı çizgilerin kaderi halen tartışılmakla beraber, yapılan çalışmalar serum kolesterol düzeyleri düşerse yağlı çizgilerin tamamen gerilediğini göstermiştir. Aynı anatomik bölgelerde (koroner arterler, karotis bifurkasyonları ve aorta) oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerden daha ileri lezyonların gelişebileceği kabul edilir (24). Lipitler hücre dışında birikmeye başladığı zaman aterogenez yağlı çizgi evresini geçmiştir olur.

Kandan köken alan aterojenik lipoprotein parçaları doğrudan proteoglikandan zengin ekstraselüler matriks tarafında tutulup birikebilirler. Buna ek olarak düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusu da birikerek oldukça heterojen plakların oluşumuna yol açar (25). Plak oluşumunda sırasıyla; köpük hücre, lipit çekirdek, fibröz başlık oluşumu ve immun mekanizmalar rol oynar. Olgun plaklarda, üzerine trombositlerin yapıştığı sıklıkla yüzeyel köpük hücre infiltrasyonuna bağlı sıyrık alanlar bulunur (26,27). Yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve bu plaktaki düz kas hücrelerden bağ doku matriks üretimini uyarırlar (14). VCAM-1 ve ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü 1) gibi lökosit adezyon moleküllerini eksprese eden ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili neovaskülarizasyon ileri plak formunda bulunur. Bu damarlar lökositlerin plaklara çekilmesinde önemli rol alır (28).

Plaklardaki akut değişiklikler ve bu değişikliklere ikincil plak üzerinde trombus gelişimi koroner arter hastalığı zemininde gelişen akut koroner sendromların büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmaktadır (29,30,31). Plağın yırtılmaya hassas olmasında üç ana etken saptanmıştır: lipitten zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yıkımı ile oluşan inflamasyon, düz kas hücre eksikliği ile iyileşmenin bozulması. Hassas plağın yırtılmasıyla oluşan lümen trombozu ve/veya plakta kanama söz konusu olduğu zaman, komplike plak terimi kullanılır ve lezyon hızla ilerleyen bir özelliğe sahiptir (32). Plak yırtılmasına trombotik cevap dinamikdir; tromboz, tromboliz ve sıklıkla eşlik eden vazospazm eş zamanlı gelişir. Buna bağlı aralıklı akım kesilmeleri, distale embolizasyon ve tıkanıklık görülür (33).

Patogenezi etkileyen faktörler arasında; genler, lipoproteinler, sigara, hipertansiyon, diabetes, inflamasyon, enfeksiyon, homeostatik faktörler, homosistein, alkol, cinsiyet ve yaşlılık sayılabilir (34).

2.2. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Tüm coğrafik toplumlarda ölümler sonrası yapılan otopsilerde saptanan ortalama plak sayısı o toplumdaki iskemik kalp hastalığı prevalansını yansıtır (35,36,37).

Risk faktörleri bir ölçüde semptomlara yol açma potansiyeli yüksek plakların sayısını arttırarak işlev görürler. Bunu da endoteli hasara uğratarak yaparlar.

Klinik belirtilere üç majör mekanizma yol açar: birincisi trombozun koroner akımda ani azalmaya neden olması, ikincisi tromboz eşlik etmeden plak lümen çapının eforda akımı azaltacak düzeyde büyümesi, üçüncüsü ise vazomotor tonustaki kötü kontrol nedeniyle plak bölgesinde bulunan rezidü normal damar duvar segmentinde oluşan bölgesel spazmdir (38,39,40,41,42).

Üzerine yerleşmiş tıkalıcı olmayan bir trombus bulunan aterosklerotik plağın rüptür ya da erezyonu akut koroner sendromların en yaygın nedenidir. Akut koroner sendromlar; ST segment yüksekliği olan ve ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü ile kararsız anjina pectorisi (KAP) içerir. Ölümlerin büyük kısmında akut iskemiye başlatan majör etken arter lümenini tıkayan trombustür (41,43,44). Plak trombozunu tetikleyen faktörler ise; endotel erezyonu (%20-30), plak yırtılması (%70-80), yırtılma sonrası gelişen yanıt ve plak iyileşmesidir (38, 39, 40).

Lipitten zengin ve yumuşak plaklar kollojenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındır (41). Plağın yırtılmaya hassas olmasında üç ana etmen saptanmıştır: lipitten zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yıkımı, inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikliği ile iyileşmenin bozulmasıdır.

Koroner nekropsi çalışmalarında, lipit içeriği plak hacminin %50'sinden fazlasını oluşturan, başlıkları ince, makrofaj yoğunluğu yüksek ve düz kas hücre yoğunluğu az olan plakların rüptür eğilimi en fazla olan plaklar olduğunu saptamıştır (45). Yapılan çalışmalar kadınlarda, diabetiklerde ve sigara içen gençlerde plak yırtılmasından ziyade plak erezyonunun asıl sorumlu mekanizma olduğunu göstermiştir (46).

Rüptüre olmuş bir plakta trombositler primer hemeostaza aracılık ederler. İlk olarak trombositler glikoprotein 1b reseptörleri aracılığı ile endoteldeki Von Willebrand faktöre (VWF) bağlanırlar. Ardından trombosit aktivasyonu gelişir ve trombositler yüzey alanını artırarak trombin oluşumunu kolaylaştırırlar. Trombositlerin alfa ve yoğun granüllerinin degranülasyonu, tromboksan A2, serotonin ve diğer trombosit agregatörleri ile kemoatraktanların salınması ve trombosit yüzeyinde fibrinojenin bağlanmasını sağlayan glikoprotein 2b/3a reseptörlerinin ortaya çıkması ile sonuçlanır. Sonuçta trombosit agregasyonu olur ve bu da trombosit tıkaçıyla sonuçlanır. Fibrinojen ve VWF, trombositlerin glikoprotein 2b/3a reseptörüne bağlanıp iki trombositin birbirine bağlanmasını ve agregatın büyümesini sağlarlar (47). Trombosit tıkaçının oluşumuyla eş zamanlı olarak plazma koagülasyon sistemi aktive edilir. Ekstremsel yolda doku faktörü, faktör 7 ile birleşir ve bu kompleks faktör X-Xa dönüşümünü sağlar. Faktör Xa, protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Trombin fibrinojeni fibrine çevirir. Bu trombosit agregasyonu için ciddi bir stimulandır ve faktör 13'ü aktive eder. Çapraz bağlı fibrin degradasyonu oluşur ve koroner kan akımını daha da azaltır. Bundan sonra AKS dediğimiz klinik tablolar ortaya çıkar.

AKS'lerin patofizyolojileri birbirine benzerdir. Kararsız angina pectoris ve ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüslerinin majör nedeni, üzerine trombüs yerleşen plaktır. Fakat buradaki trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanıyacak düzeyde çözünmüştür, ara bir evrededir. ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsünde kardiyak enzimlerin yükselmesinin nedeni, tıkaçıcı olmayan trombüsten perifere atılan mikro embolilerdir. ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsünde ise trombüs koroner arteri %100 tıkar ve miyokardial nekroz gelişir (48).

2.3. Koroner Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı (KAH) özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık sorunu ve ölüm sebeplerinin önde gelen nedenlerindendir 1960 ve 1970'li yıllardan sonra koroner arter hastalıklarından olan ölümlerde azalma gözlenmiştir. Bunun nedeni bir yandan akut miyokard enfarktüsü tedavisindeki gelişmeler, diğer yandan da koroner arter hastalıklarının teşhisinin daha erken yapılabilmesidir. Bir diğer neden de, KAH risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik yapılan çalışmalardır. Risk

faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi, asemptomatik kişilerde KAH'nın önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi açısından gereklidir. KAH için tanımlanmış risk faktörleri:

- Değiştirilemeyen risk faktörleri
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Aile hikayesi
 - Sosyoekonomik durum
- Önlenebilir risk faktörleri
 - Dislipidemi
 - Sigara alışkanlığı
 - Hipertansiyon
 - Obezite
 - Egzersiz
 - Sedanter yaşam
- Diğer risk faktörleri
 - Alkol
 - Diabetes mellitus ve insulin direnci
 - Zihinsel stres faktörleri
 - Öströjenler
 - Enfeksiyonlar
 - Yeni risk faktörleri
 - Lipoprotein a
 - Homosistein
 - Fibrinojen
 - Fibrinolitik belirteçler
 - İnflamatuar belirteçler

2.3.1. Yaş

KAH sıklığı ve prevalansı yaş ile artar, bu durumda yaş en önemli risk faktörü olarak kabul edilebilir. Erkeklerde 45 yaş üstü, kadınlarda 55 yaş üstü (erken menapoz ve hormon tedavisi alanlar hariç) belirgin risk artışı ile birlikte dir.

2.3.2. Cinsiyet

Erkeklerdeki KAH sıklığı oranları 10 yaş daha yaşlı olan kadınlarla aynıdır (49). Menapozdan sonra risk eşitlenir.

2.3.3. Aile hikâyesi

Koroner hastalık için en güçlü aile hikâyesi, birinci derece akrabalarından birisinde erken yaşta KAH olmasıdır.

2.3.4. Sosyoekonomik durum

Son zamanlarda, düşük sosyoekonomik duruma sahip olan kişilerde KAH riski fazla bulunmuştur. Bunun nedeni olarak sigara, hipertansiyon, stres gibi risk faktörlerinin bu gruptaki kişilerde daha fazla görülmesidir (50).

2.3.5. Hiperlipidemi

Çeşitli kanıtlar LDL'nin primer atorojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin KAH riskini azalttığını göstermiştir. Yine yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) KAH'ta koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. HDL değerlerinin %35'in altında olması ise atorojenik özelliğe sahiptir. Total kolesterol düzeyleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (51). Dislipidemili bir hasta değerlendirilirken öncelikle dislipideminin genetikmi yoksa ikincil nedenlere mi bağlı olduğu değerlendirilmelidir. Ailevi hiperkolesterolemi, ailevi apo B-100 bozukluğu, ailevi Lp A hiperlipoproteinemi, A beta lipoproteinemi, lipoprotein lipaz eksikliği, ailevi hipertrigliseridemi gibi az gözlenen hastalıklar birincil dislipidemi nedenlerindendir. İkincil nedenler ise; renal hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, glomerulonefritler), karaciğer hastalıkları (siroz, tıkalı karaciğer hastalıkları), yaşam tarzı (obezite, alkol, doymuş yağlardan zengin diyet), ilaçlar (immünsüpresif ilaçlar, kortikosteroidler, anti retro viral ilaçlar, Beta blokörler), hormonlar (östrojenler, progesteron, büyüme hormonu, hipotroidi) ve metabolik nedenlerdir (diyabet, glikojen depo hastalıkları). Hiperlipideminin tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyetle başlar. Egzersiz artırılır ve günlük alacağı kalori ihtiyacının %30'dan azı

yağlardan karşılanacak şekilde kalori cetveli yapılır. Kolesterolü yüksek bütün hastalar ideal kiloya inmelidir. Yine sigara, alkol bıraktırılmalıdır. Hiperlipidemide diğer tedavi seçeneği ilaçlardır. Kullanılmakta olan ilaçlar; safra asidi bağlayıcı reçineler (kolestiramin ve kolestipol), statinler (fluvastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin), fibrik asit türevleri (clofibrat, gemfibrozil, ciprofibrat), nikotinic asit (niasin), balık yağlarıdır (eicosapentaenoic asit). Bu ilaçlardan en çok HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullanılırlar. Karaciğerde kolesterol sentezini azaltarak LDL azalması ve HDL artışına neden olurlar.

2.3.6. Hipertansiyon

Çeşitli majör prospektif çalışmalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile kan basıncının eşik risk seviyesi olmaksızın güçlü, pozitif, devamlı, ve kademeli bir ilişki saptanmıştır (52,53). Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluştundaki olası mekanizmalar; bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardial duvar stresi ve oksijen ihtiyacıdır. Hipertansiyon insulin direnci, glikoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (54). Mahon ve arkadaşlarının yaptığı 5500 hastayı inceleyen bir metaanalizde diyastolik kan basıncında her 7 mmHg'lik artışa karşılık KAH riskinde %27 ve inme riskinde %42 artış saptanmıştır (55). Collins ve arkadaşlarının bir çalışmasında da; diastolik kan basıncında 5-6mmHg'lik düşüş ile inme riskinde %35-40, KAH riskinde %20-25 azalma saptanmıştır (56). The Joint National Committee on Detection, Evalation, and Treatment of High Blood Pressure tedavi hedefini 140/90 mmHg'nın altında olarak belirlemiştir (53, 57).

2.3.7. Sigara alışkanlığı:

Her iki cinsiyette grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KAH arasındaki güçlü ilişki gösterilmiştir (58). Sigara içiciliği riski 2-3 kat arttırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigara içmeyenlerde yapılan bir metaanalizde, sigara dumanına maruz kalmanın riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir (59). Sigara aterojenik etkilerini şu

mekanizmalarla gösterir: LDL'yi artırır, HDL'nin kardioprotektif etkilerini ortadan kaldırır, karbonmonoksit ve nikotinin direkt etkileri ile endotel hasarı oluşturur, koroner spazm riskini artırır ve fibrinojen seviyelerini artırır (60,61).

2.3.8. Egzersiz ve Obezite:

Vücut kitle indeksi (BMI) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. İndeksi 25-29 arası kişiler fazla kilolu, BMI'sı 30 ve üstü olanlar obez olarak tanımlanır. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, yoğun LDL, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir (57).

Fletcher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düzenli egzersizin kalbin oksijen ihtiyacını azalttığını, egzersiz kapasitesini arttırdığını ve bunlara bağlı olarak da KAH riskini azalttığını gösterilmiştir (62). Düzenli fiziksel aktivite HDL kolesterolü yükseltir insülin rezistansını azaltır ve fibrinolitik sistemi uyarır.

2.3.9. Alkol

Yoğun alkol alımı artmış ölüm riski ile birliktedir ve majör bir halk sağlığı sorunudur. Bununla birlikte kesitsel, ileriye dönük, vaka kontrol çalışmaları hafif-orta dereceli alkol tüketiminin alkol almayanlar ile karşılaştırıldığında azalmış KAH oranları ile beraber olduğunu göstermektedir (63,64). Alkolün koruyucu etkilerinden birkaç mekanizma sorumludur; alkol alımı total HDL kolesterol seviyelerini yükseltir ve fibrinolitik fonksiyonlarda yararlı etkilere sahiptir (65,66,67,68).

2.3.10. Diyabet ve İnsülin Direnci

Diyabet KAH için bağımsız bir risk faktörü olup kadında ve erkekte riski sırasıyla 2 ile 4 kat artırır (69,70). Geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan hastaların %25'inde diyabet mevcuttur (70,71). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları; düşük HDL, yüksek LDL, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir.

İnsülin direnci sonucu; insüline bağlı glikoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülinemiye bağlı hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi,

düşük HDL, yüksek LDL, yüksek plazma fibrinojeni ve yüksek faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombotik durum ortaya çıkar (72,73). İnsulin direnci ile ilgili olan risk faktörlerinin modifikasyonu için yaşam tarzı değişikliklerine dayanan bir yaklaşım gerekmektedir.

2.3.11. Östrojenler

KAH premenopozal kadınlarda oldukça seyrek olarak gözlenir. İlerleyen yaş ve endojen östrojen seviyelerinde düşüş ile birlikte, kadınlarda 55 yaşından sonra KAH riskinde dramatik bir artış olur. Östrojen HDL'yi artırır, LDL ve fibrinojen seviyelerini düşürür, endotele bağımlı ve bağımsız koroner vazodilatasyonu artırır. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınların KAH riskinin almayanlara göre 35-40 kat azaldığı bildirilmiştir (74,75).

2.3.12. Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri:

Son zamanlarda ortaya çıkan yeni aterosklerotik risk faktörleri; lipoprotein a (LDL kolesterol gibi etki gösterir), fibrinojen ve enfeksiyonlardır (chlamydia pneumoniae, herpes virüsleri, helikobakter pylori vb.). Ayrıca son yıllarda üzerinde oldukça sık çalışılan bir takım fibrinolitik (D-Dimer, doku plazminojen aktivatörleri vb.) ve inflamatuvar belirteçler (c reaktif protein , Interlökin-6, ICAM-1) vardır.

2.4. Koroner Kalp Hastalığı ile Lökosit Arasındaki İlişki

İnflamasyon aterosklozun klinik manifestasyonunun ana belirteçidir. Lökositler de klinik pratikte yaygın olarak kullanılan inflamasyon göstergesidir. Hem KAH'ı olmayan sağlam bireylerde hem de stabil anjina pektoris, anstabil anjina pektoris ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan bireylerde, gelecekte olan kardiyovasküler olaylar için lökositozisin bağımsız bir belirleyici olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmalar vardır. Bu ilişki prospektif ve retrospektif kohort çalışmalarında ve vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiştir. Bu güçlü bir ilişkidir ve biyolojik olarak mantıklıdır. Bu ilişki KAH risk faktörlerinden (sigara da dahil) birçoğu düzeltildikten sonra da devam etmektedir. Eozinofil, nötrofil, ve monosit sayıları dahil olmak üzere, yüksek differensiyelli hücre sayıcıları da gelecekte KAH riskini tahmin edecektir (76).

Lökositöz KAH'ını, multiple patolojik mekanizmalar ile ilgilendirir. Bu mekanizmalar inflamasyonu mediate eder, endotelial hücrelere proteolitik ve oksidatif zarar verir, mikro damarları tıkar, hiperkoagubilityi indükler ve infarkt alanının genişlemesine katkıda bulunur.

Lökositler koroner arterler üzerindeki proteolitik ve oksidatif yıkıcı kabiliyetleri sayesinde koroner kalp hastalığına neden olabilirler. Nötrofillerden salınan proteolitik nötr proteazlar, endotelial hücrelerden ve damar duvarından trombositler ile subendotelial kollojen ve fibronektinin yapışmasını uyarır.

Kardiak mikrovasküler yapıların içinden geçen kan akımını etkileme yetenekleri ile lökositler koroner kalp hastalığı gelişmesine neden olabilirler (77,78). Çünkü lökositler kırmızı kan hücrelerinden ve trombositlerden daha büyükler ve küçük damarları tıkayabilirler. AMİ'li hastalarda nekrotik hasarı takiben lökositler mikrovasküler hasarlı alana göçüp burada minik damarları tıkayarak iskemiye agreve edip infarkt bölgesini büyütürler (79). AMİ'li hastalarda platelet lökosit etkileşimi sonucu Mac-1 ekspresyonu artar ve Mac-1'de faktör Xa oluşumunu artırarak prokoagulan etki gösterir (80). Ayrıca lökosit platelet adhezyonu nötrofil aktivasyonuna neden olur (81).

Monositler, lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi değişik inflamatuvar hücre tiplerinin KAH'da rol oynadığı gösterilmiştir (82,83). Endotelial yaralanmadan sonra monositler periferik kandan damar duvarındaki aterosklerotik lezyon içine çekilir. Bu monositler lipidleri fagosite eder ve metalloproteinaz enzimler (kollojenaz, elastaz) sekrete eden makrofajlara dönüşür (14, 84). Ek olarak degranüle olan proteazları sekrete eden veya indükleyen nötrofiller ve mast hücreleri plak içinde toplanır (85,86,87). Zamanla inflamatuvar hücrelerin toplanması plaktaki lipid ve inflamatuvar hücre miktarını artırır. Adventisya ve intimada yeni damar oluşumuna neden olur (88). Böylece aterosklerotik plak daha hassas hale gelir ve kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar.

KAH olmayan bireylerde yapılan prospektif çalışmalarda lökosit sayısı ve KAH riski arasında belli ve pozitif bir ilişki gösterilmiştir (89,90,91,92). Diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra bile bu korelasyon devam etmektedir (93,94,95). Özellikle sigara içen hastalarda bu korelasyonun güçlü olduğu gösterilmiş ancak yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada bu durumun tersi ortaya çıkmıştır (96).

The Evaluation of C 7 E 3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) çalışması elektif koroner perkutan girişim sonrası olan Mİ insidansı ve taban lökosit sayısı arasında bir korelasyon göstermiştir (94).

KAH olmayan bireylerde, Friedman ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında bireyler, cinsiyet, yaş ve risk için eşleştirilmiş; ortalama lökosit sayısı hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (97).

Yüksek lökosit sayısı için rölatif risk sigara içenlerde için sigara içmeyenlere göre daha yüksektir. Lökosit sayısı genelde sigara içenlerde daha yüksektir. Yinede sigaranın etkisi daha çok aditifdir.

Geçen 3 ay içerisinde geçirilmiş Mİ sonrası, stabil KAH olan hastalarda Schlant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lökosit sayısının hastaların prognozu ile güçlü bir ilişkili içinde olduğu bulunmuştur (98).

Anjiyografik olarak dökümente edilmiş koroner arter stenozu olan hastalarda yapılmış bir çalışmada, hem bazal lökosit hem de bazal nötrofil sayısı ile koroner stenozun sayısı, derecesi, ciddiyeti ve yaşam süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (99).

Connon ve arkadaşları AMİ ve yüksek riskli KAP'ı olan hastalarda 10000 üstü lökosit değeri olanlarının daha yüksek mortaliteye sahip olduğunu bulmuştur (100). Lökosit sayısının duyarlılık ve seçiciliğini ölçen bir çalışmada, ekokardiyografiye göre tanısız olmayan hastalarda bazal total CK, CKMB, lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısı prognostik belirteç olarak duyarlı (%39, %73, %35, %36, sırasıyla) değil ama seçici (%94, %93, %85, %86, sırasıyla) bulunmuştur (101).

Hiroshima ve Nagasaki erişkin sağlık çalışmasında yüksek eozinofil sayısının hastalık insidansını artırdığı bulunmuştur (82).

Yine Paris'te yapılan prospektif bir çalışmada, monosit sayısında her mm³'teki 100 hücre artışı kardiyak hastalık riskini 1,15 kat artırdığı saptanmıştır (83).

İngiltere'de yapılan diğer bir çalışmada ise, hastalık insidansı eozinofil ve nötrofil sayıları ile korele iken, lenfosit, monosit ve bazofil sayıları ile korele bulunmamıştır (102).

Lökosit sayısı, hem yatan hem de ayaktan takip edilen hastalarda ucuz, kolay ulaşılabilen, güvenli, yorumlanması kolay ve rutin olarak istenen bir parametredir.

Prognostik değeri yaygın olarak bilinmesi ve ispatlanmasına rağmen (89,90,91,92), KAH'da tanısal değeri yeterince bilinmemektedir.

KAH için bir çok risk faktörleri bulunmasına rağmen, bunlar tüm hastalar için geçerli değildir. Bu nedenle günümüzde ek biyolojik belirteçler ve özellikle inflamatuvar belirteçler bulmak için yeni araştırmalar olanca hızıyla devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük randomize klinik çalışma 01.01.2005 ile 15.03.2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde gerçekleştirildi. Kliniğimizde yılda yaklaşık 50 000 erişkin hastaya hizmet verilmektedir. Bu çalışma, lökosit sayısı ve alt gruplarının acil serviste AKS tanısı koymada ek bir katkısı olup olmadığını ve bu hastaların bir aylık istenmeyen kardiyak olayları tahmindeki değerliliğini araştırmak amacıyla planlandı. Çalışma döneminde acil servise göğüs ağrısı ile başvuran tüm hastalara çalışma formu dolduruldu (Ek-1). Tipik göğüs ağrısı olan hastalar çalışma popülasyonunu oluştururken, atipik göğüs ağrılı hastaların çalışma formunun geri kalanı doldurulmadan acil servisteki çalışma kutusuna bırakıldı. Tipik göğüs ağrısının özellikleri: baskı tarzında, sıkıştırıcı ya da nefes darlığı şeklinde göğüs ağrısı veya sıkıntı hissi, göğüs ön duvarında, iyi lokalize edilemeyen sırta, boyna, kola ve epigastrik bölgeye yayılan ağrı, ağrının fizik egzersiz ve stresle ortaya çıkıp istirahatle veya nitrogliserin ile geçmesi, ağrı ile birlikte terleme, bulantı-kusma, senkop, hastanın (varsa) önceki KAH semptomlarına benzer semptomlar olması şeklinde tanımlandı. Atipik göğüs ağrısının özellikleri ise; plöretik tip göğüs ağrısı (bıçak saplanır tarzda, batıcı, inspirasyonla artan, pozisyonel ağrı), orta ve alt abdomene yerleşen ağrı, göğüs ön duvarı palpasyonu ile ağrının artması, birkaç saniye ya da saatlerce süren göğüs ağrısı, göğüs ön duvarında tek nokta ile lokalize edilebilen ağrı olarak tanımlandı. On sekiz yaşın altında olanlar, gebeler, malignensi tanısı olan hastalar, 38°C ve üzeri ateş veya bilinen aktif enfeksiyonu olanlar, bilinen DVT ve tromboembolik hastalığı olanlar, çoklu organ travması bulunan hastalar, böbrek hastalığı olanlar (Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği) ve karaciğer hastalığı olanlar (Akut karaciğer zedelenmesi, kronik karaciğer rahatsızlıkları) çalışmadan dışlandı.

Çalışma formu acil servis asistanları tarafından dolduruldu. Çalışma formuna hastaların demografik özellikleri, ağrının başlangıç saati, komorbid hastalıkları, EKG bulguları ve acil servisten çıkış tanıları kaydedildi. Tüm hastalar acil dört hafta sonra telefonla aranarak istenmeyen kardiyak olay sorgulandı. Ölüm ve tekrarlayan AMİ durumları istenmeyen kardiyak olay olarak kabul edildi.

Tipik göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalar kararlı angina pectoris ve AKS olmak üzere iki gruba ayrıldı. AKS grubuna giren hastalar ise KAP, ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (STYOMİ) ve ST segment yüksekliği olan miyokard infarktüsü (STYMI) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kararsız angina pectoris tanımında Braunwald klasifikasyonu kullanıldı. (103). AMİ tanısında ise, Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri ile Avrupa Kardiyoloji Derneği ile Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin oluşturduğu komitenin yaptığı tanımlamaları kullanıldı (104). Çalışmaya alınan tüm hastalara acil servisin günlük uygulamasında da var olan altı saatlik kardiyak enzim ve EKG takibi yapıldı. Hastaların troponin düzeyleri, lökosit sayıları, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit ve mutlak monosit sayıları kaydedildi.

Hastaların tam kan sayımı Beckham Coulter LH 750 cihazında çalışıldı. Troponin T ise, elektrokemilüminesans yöntemi ile Roche Elcys 2010 cihazında çalışıldı. Tr T düzeyleri için 0,1 ng/ml eşik değeri olarak kabul edildi.

3.1. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma süresince elde edilen veriler SPSS 10.0 programına yüklenilerek gerekli istatistiksel analizler yapıldı. Frekans veriler yüzde ve oran olarak ifade edilirken; sürekli veriler ise, hem ortalama ve standart sapma hem de medyan ve interquartile ratio (İR; %25-%75 yüzdeler arası) olarak ifade edildi. Lökosit değerleri hem sayısal olarak karşılaştırıldı, hem de <6650, 6650-10110 ve >10110 olmak üzere üç gruba ayrılarak kategorize edildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student-t testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Post-hoc analiz ise Tukey HSD testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için üç grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc analiz ise Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tüm hipotezler iki yönlü olarak kurgulandı ve alfa yanılma payı 0,05 olarak kabul edildi.

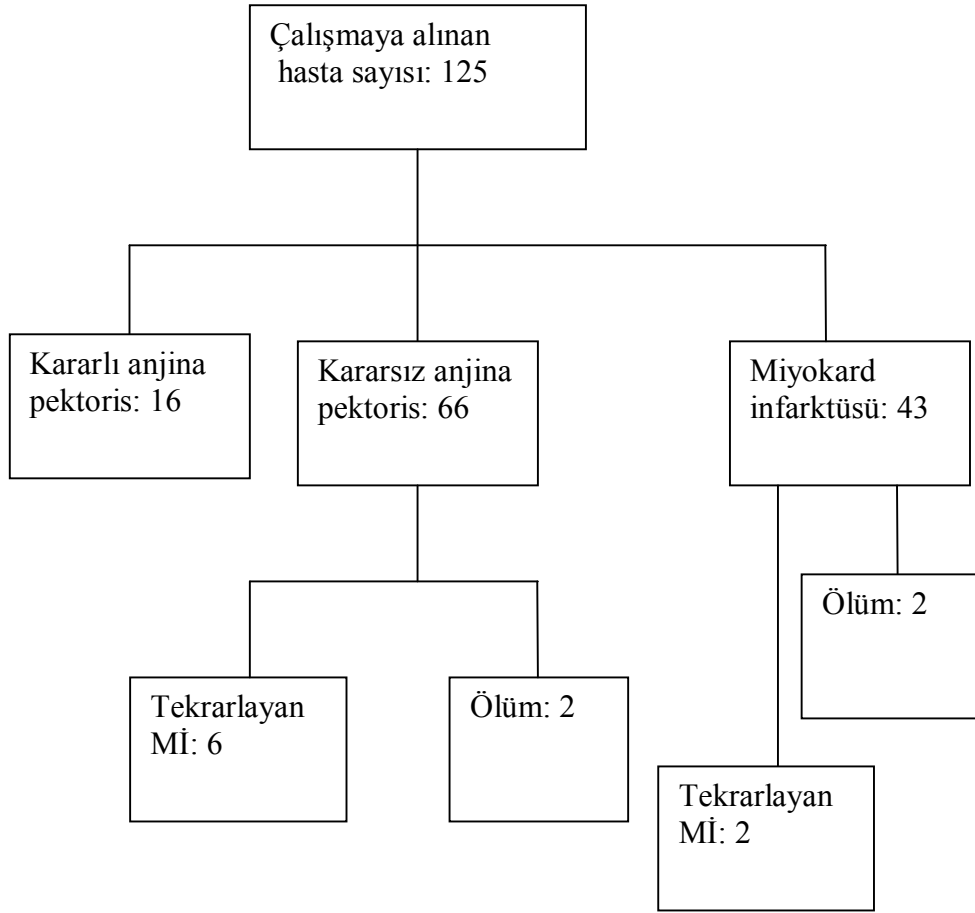
4. BULGULAR

Çalışman döneminde acil servise tipik göğüs ağrısı ile toplam 125 hasta başvurdu. Yüz yirmi beş hastanın 16'sı (%12,8) kararlı anjina pectoris, 66'sı (%52,8) KAP, 11'i (%8,8) STYOMİ ve 32'si (%25,6) STYMİ olarak sınıflandırıldı. Hasta akış şeması Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Hastaların 33'ü (%26,4) kadın, 92'si (%73,6) erkekti. Yaş ortalamaları $60,7 \pm 12,2$ yıl olarak saptandı. Hastaların ağrılarının kaçınıcı saatinde acil servise başvurdıkları incelendiğinde, ağrının başlangıcından itibaren geçen sürenin medyanı 3 saatti (İR: 1,5-7,5 saat). Hastaların 23'ünde (%18,4) diyabet, 50'sinde (%40) hipertansiyon ve 50'sinde (%40) KAH öyküsü mevcuttu. Ayrıca 28 (%22,4) hasta sigara kullanıcısıydı. 35 (%28) hasta taburcu edilirken, 87 (%69,6) hasta kardiyoloji servisine yatırıldı. Çalışmaya alınan tipik göğüs ağrılı hastaların demografik özellikleri Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Hastaların bir aylık istenmeyen kardiyak olay açısından yapılan takibinde, 8 (%6,4) hastada tekrarlayan Mİ, 4 (%3,2) hastada ise ani ölüm saptandı. Hasta akış şeması Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Acil servise tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastaların demografik özellikleri

Değişken	Hasta sayısı (n)	%
Yaş	$60,7 \pm 12,2$	
Erkek/Kadın	92/33	73,6/26,4
Diyabet	23	18,4
Hipertansiyon	50	40
KAH öyküsü	50	40
Sigara	28	22,4
Taburculuk/Yatış	35/87	28,7/71,3
	Medyan	İnterquartile ratio
Ağrının süresi	3	1,-7,5

Şekil 4.1. Hasta Akış Şeması



Hastalar demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında (kararlı anjina pektoris, KAP ve AMİ) yaş ($p=0,109$), cinsiyet ($p=0,177$), diyabet ($p=0,400$), hipertansiyon ($p=0,396$) ve sigara kullanımı ($p=0,243$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama lökosit sayısının 10036 ± 33361 , medyanının ise 9500 olduğu saptandı (İR: 7700-11100). Ortalama mutlak nötrofil sayısı 6581 ± 3207 , medyanı ise 6044 olarak tespit edildi (İR: 4599-7459). Ortalama mutlak monosit sayısı 687 ± 385 , medyanı ise 621'di (İR: 474-803). Ortalama lenfosit sayısı 2410 ± 1129 iken, medyanı da 2280 bulundu (İR: 1674-3045). Hastaların lökosit sayıları ile alt gruplarının ortalama ve medyanları Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Acil servise tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastaların lökosit sayıları ile alt gruplarının ortalama ve medyanları

Değişken	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (interquartile ratio)
Lökosit ($\times 10^3$)	10036 $\pm$ 33361	9500 (7700-11100)
Nötrofil ($\times 10^3$)	6581 $\pm$ 3207	6044 (4599 $\pm$ 7459)
Monosit	687 $\pm$ 385	621 (474-803)
Lenfosit ($\times 10^3$)	2410 $\pm$ 1129	2280 (1674-3045)

Hastalar demografik özelliklerine göre lökosit sayıları açısından karşılaştırıldığında sigara içen (medyan:10850, İR:9575-12400) ve içmeyen grup (medyan:9050, İR:7700-10650) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,008$), diğer demografik özellikler için anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların demografik özelliklerine göre lökosit sayısı açısından karşılaştırılması Çizelge 4.3.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Demografik özelliklere göre lökosit sayısının karşılaştırılması.

Demografik Özellik	Medyan lökosit değerleri (interquatile ratio)		P değeri
	Var	Yok	
Yaş ≥ 65	9200 (7700-10925)	9700 (7800-11175)	0,392
Diyabet	9300 (7600-11100)	9500 (7800-11100)	0,796
Hipertansiyon	9050 (7600-10800)	9900 (7800-11350)	0,203
Sigara	10850 (9575-12400)	9050 (7700-10650)	0,008
Erkek	9500	9400	0,742
Cinsiyet	(7800-10900)	(7700-11250)	

Çizelge 4.3.'de belirtilen demografik özellikler (65 yaş ve üstü olmak, diyabet, hipertansiyon, sigara, erkek cinsiyet) mutlak nötrofil sayısı ($p=0,336$, $p=0,735$, $p=0,614$, $p=0,061$ ve $p=0,710$, sırasıyla) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, mutlak monosit sayısı ($p=0,136$, $P=0,948$, $p=0,203$, $p=0,047$ ve $p=0,059$, sırasıyla) sigara içen ve içmeyen gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı. Ayrıca mutlak lenfosit sayısı ($p=0,001$, $p=0,702$, $p=0,677$, $p=0,459$ ve $p=0,545$, sırasıyla) açısından yaşlı ve genç hastalar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

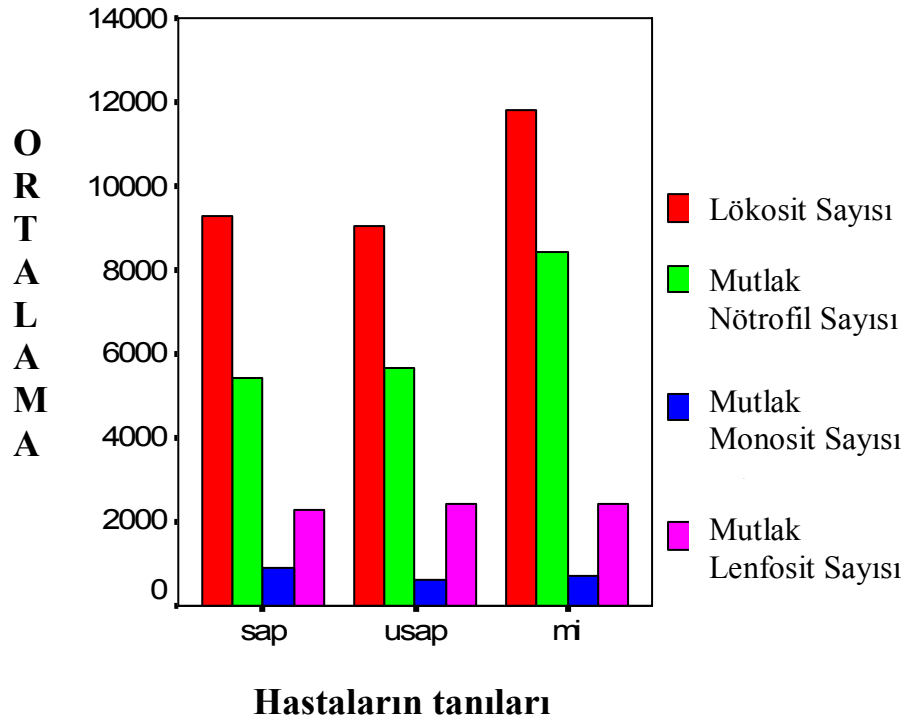
Kararlı anjina pektoris, KAP ve AMİ'li hastalar lökosit sayıları, mutlak nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarına göre karşılaştırıldığında, bu üç grup arasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,173$ ve $p=0,859$, sırasıyla). Bonferroni düzeltmesi kullanılarak yapılan çoklu karşılaştırmada, hem lökosit sayısı (kararlı AP vs KAP, $p=0,342$; kararlı AP vs AMİ, $p=0,015$; KAP vs AMİ, $p=0,000$) hem de mutlak nötrofil sayısı (kararlı AP vs KAP, $p=0,833$; kararlı AP vs AMİ, $p=0,008$; KAP vs AMİ, $p=0,000$) açısından farklılığın AMİ'li hastalardan kaynaklandığı saptandı. Ayrıca kategorize edilen lökosit sayıları temel alınarak karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan üç grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,006$).Yapılan çoklu karşılaştırmada farkın daha önceki karşılaştırmada da olduğu gibi AMİ'li hastalardan kaynaklandığı saptandı. Hastaların tanılarına göre elde edilen lökosit sayıları Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

Kararlı anjina pektorisli hastalar dışlandıktan sonra AKS'li hastalar arasında troponin düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalar lökosit sayılarına göre karşılaştırıldıklarında lökosit sayısı ($p=0,023$), gruplanmış lökosit sayısı ($p=0,027$), mutlak nötrofil sayısı ($p=0,001$) ve mutlak lenfosit sayıları ($p=0,000$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen, mutlak monosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,255$). Troponin düzeyi yüksek ve troponin düzeyi normal olan hastaların lökosit sayıları Çizelge 4.4. ve Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

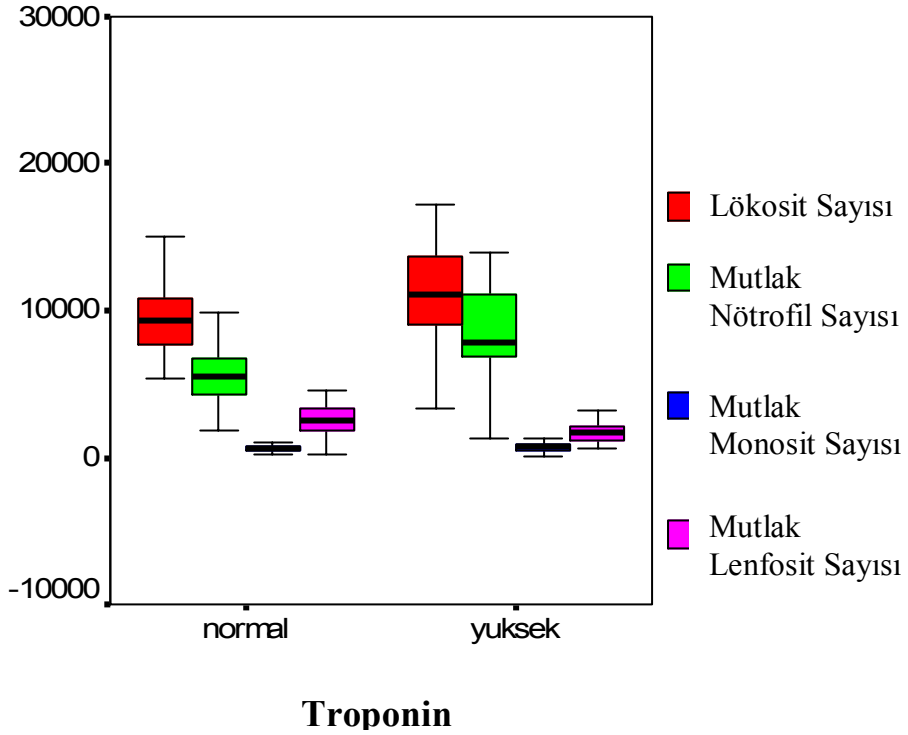
Çizelge 4.4. AKS'li hastaların troponin düzeylerine göre lökosit sayıları ve alt grupları açısından karşılaştırılması.

Değişken	Ortalama $\pm$ SS		Medyan (interquartile ratio)		P değeri
	Troponin Normal	Troponin Yüksek	Troponin Normal	Troponin Yüksek	
Lökosit ($\times 10^3$)	9,8 $\pm$ 3,3	11,3 $\pm$ 4,1	9,3 (7,7-10,9)	11,1 (9,1-13,1)	0,023
Nötrofil ($\times 10^3$)	6,2 $\pm$ 2,9	8,7 $\pm$ 3,9	5,5 (4,3-6,8)	7,8 (6,8-11,2)	0,001
Monosit	622 $\pm$ 241	786 $\pm$ 489	615 (460-765)	693 (466-873)	0,255
Lenfosit ($\times 10^3$)	2,6 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 0,7	2,4 (1,8-3,2)	1674 (1,1-2,1)	0,000

Şekil 4.2. Hastaların tanılarına göre lökosit sayıları ve alt grupları.



Şekil 4.3. AKS'lu hastaların troponin düzeylerine göre lökosit sayıları ve alt grupları açısından karşılaştırılması.

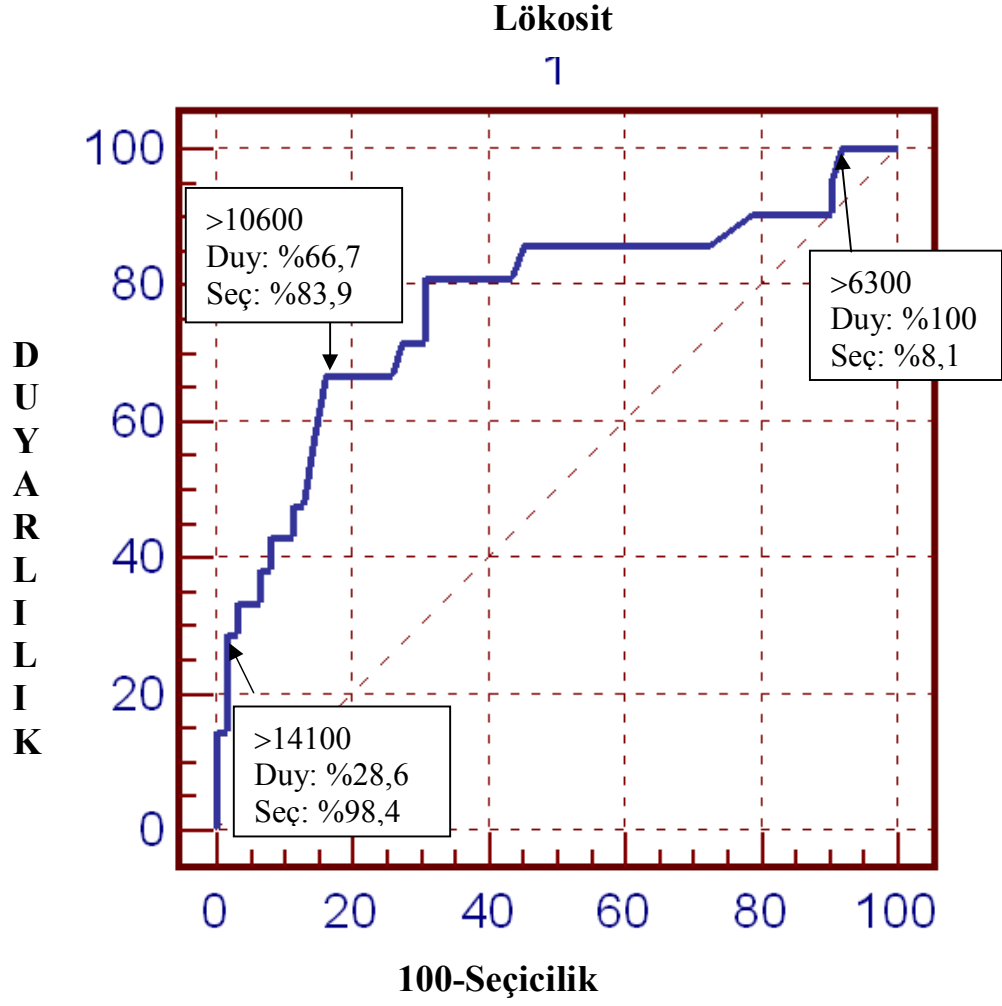


Hastalar istenmeyen kardiyak olay gelişimi açısından karşılaştırıldığı zaman lökosit sayısı, mutlak nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları açısından istatistiksel

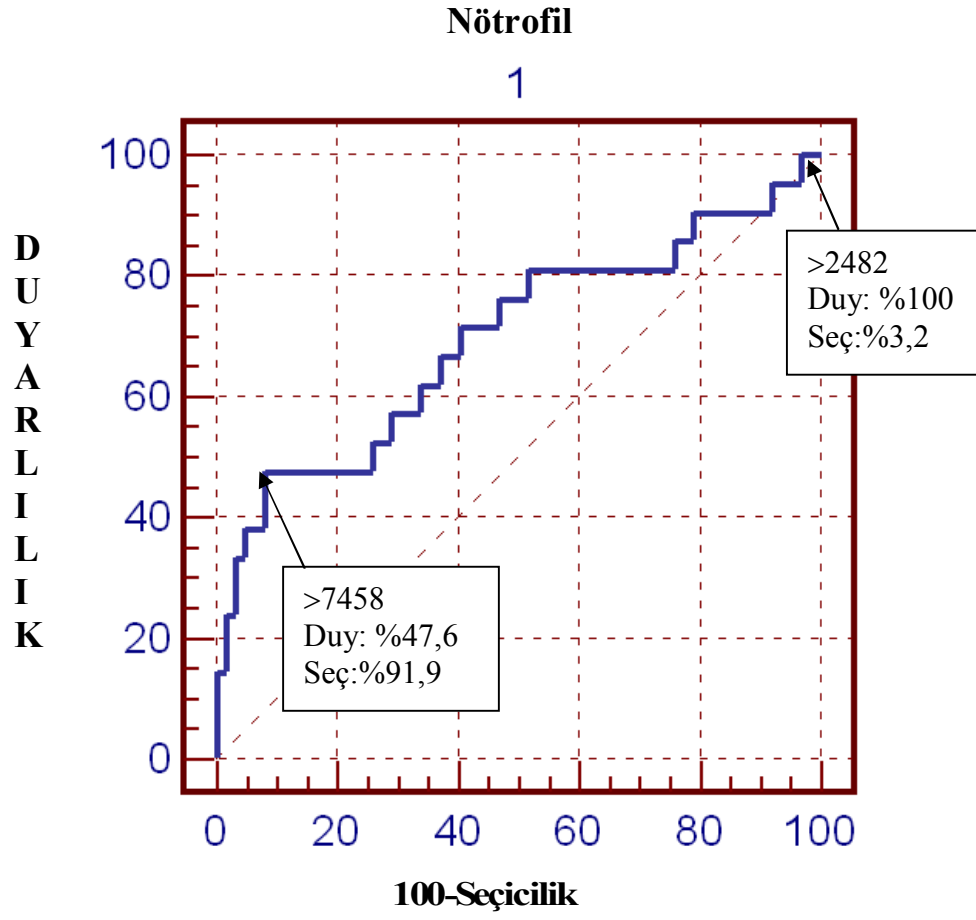
açından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,20$, $p=0,314$, $p=0,108$ ve $p=0,424$, sırayla ifade edilmiştir). Aynı şekilde istenmeyen kardiyak olaylar troponin düzeylerine göre karşılaştırıldığında, troponini yüksek ve normal olan hastalar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,271$). Univariate analizde istenmeyen kardiyak olayı tahmin etmede anlamlı herhangi bir değişken saptanamadığı için, bağımsız değişkenleri saptamamızı sağlayacak çoklu değişken analizi yapılamadı.

Acil servise geldiğinde troponin düzeyi normal olan AMİ hastalarını erken dönemde saptamada lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayılarının anlamlılığını saptamak için kararlı anjina pektorisler ve acil serviste çalışılan ilk troponini yüksek olan hastalar analiz dışı bırakıldı. Daha sonra lökosit sayılarına göre KAP (medyan:8200, İR: 7600-10125) ve ilk troponini normal olan AMİ'li (medyan:10900, İR:9700-14750) hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$). Bunun üzerine ROC eğrisi ile yapılan analizde, lökosit sayısı için eşik değeri 10600 olarak saptandı (duyarlılık: %66,7, seçicilik: %83,9, pozitif prediktif değer: %58, negatif prediktif değer: %88,1). Ayrıca 14100 için duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değer sırasıyla; %28,6, %98,4, %85,7 ve %80,3 saptanırken; 6300 için ise, aynı şekilde duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değer sırasıyla, %100, %8,1, %26,9 ve %100 olarak saptandı. Acil serviste ilk troponini normal olan AKS'li hastaların lökosit sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Mutlak nötrofil sayısına göre KAP (medyan: 5249, İR: 4074-6619) ve ilk troponin düzeyi normal olan AMİ'li (medyan: 6487, İR: 5317-11243) hastalar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,008$). Nötrofil sayısı için yapılan ROC eğrisi ile analizde eşik değeri 7458 olarak saptandı. 7458 için duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değer sırasıyla; %47,6, %91,9, %66,7 ve %83,8 olarak bulundu. Mutlak nötrofil sayısı 2482 olarak alındığında duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değer sırasıyla; %100, %3,2, %25,9 ve %100 olarak bulundu. Acil serviste ilk troponini normal olan AKS'li hastaların mutlak nötrofil sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi Şekil 4.4.'te gösterilmiştir.

Şekil 4.4. Acil serviste ilk troponin düzeyi normal olan AKS'li hastaların lökosit sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi.



Şekil 4.5. Acil serviste ilk troponin düzeyi normal olan AKS'li hastaların nötrofil sayılarına göre elde edilen ROC eğrisi.



5. TARTIŞMA

Tam kan sayımı, tüm dünyada kolayca ulaşılabilen, ucuz bir tetkik olup tıp pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Ek olarak neredeyse bütün hastalıklarda kullanılan bir değerlendirme yöntemidir. Şu ana kadar AKS'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmedeki rolü üzerine birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, AKS'li hastaları erken dönemde tanıma konusunda yeterince çalışma yapılmamıştır. Bunun nedeni lökositlerin birçok patolojik durumda yükselmesi olabilir. Şu ana kadar literatürde AKS'li hastalara acil serviste tanı koymada lökosit sayısının değeri üzerine yapılan sadece iki çalışma vardır (101,105). Her iki çalışmada da, AMİ tanısını koymada lökosit ve mutlak nötrofil sayılarının CK-MB'ye ek katkısı olduğu saptanmıştır. Green ve arkadaşları (101) artmış CK-MB ve lökosit değerlerinin AMİ tanısını koymadaki duyarlılığını %88, seçiciliğini de %99 bulmuşlardır. Basilli ve arkadaşları ise, tek başına CK-MB duyarlılığını %50 bulmuşlar, artmış mutlak nötrofil sayısını CK-MB'ye eklediklerinde duyarlılığın %70'e yükseldiğini tespit etmişlerdir (105). Ancak her iki çalışma da geriye dönük çalışmalardır ve lökosit sayısının birçok durumda yükselen bir parametre olmasından dolayı hastaların homojenizasyonunu sağlamak geriye dönük çalışmalarda zordur. Bu çalışma bu konuda yapılan literatürdeki ilk ileriye dönük çalışma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca lökosit ve mutlak nötrofil sayılarını yükseltebilecek patolojisi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır ki, bu durum lökosit ve mutlak nötrofil sayısının AKS tanısını koymadaki değeri üzerine çıkan sonuçları diğer iki çalışmaya göre daha güvenilir kılmaktadır.

Bu çalışma göstermiştir ki, acil serviste AMİ hastalarının lökosit ve mutlak nötrofil sayıları, KAP ve kararlı anjina pektorisli hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Bu sonuç Green ve Basilli'nin çalışmalarıyla da uyum göstermektedir. Ayrıca troponin yüksekliğinin lökosit ve mutlak nötrofil sayıları üzerine olan etkileri incelendiğinde, troponini yüksek ve normal olan AKS'li hastalar arasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları açısından fark saptandı. Bu sonuç, yukarıdaki sonuçla birebir örtüşmekle beraber, KAP'li hastalarda bu parametrelerin anlamlı olarak yükselmediği sonucunu doğurmaktadır. AKS'lerin patofizyolojisinde lökosit ve alt gruplarının yeri ile ilgili yapılan çalışmalar bize plak rüptürüne bağlı

lökosit ve trombosit etkileşimi olduğunu ve bunun da nötrofil aktivasyonuna neden olduğunu göstermektedir (106,107). Ancak bu çalışma plak rüptürüne bağlı lökosit, nötrofil ve monositlerde meydana gelen aktivasyonların kliniğe anlamlı bir artış şeklinde yansımadığını gösteriyor. Aksine miyokardiyal nekrozun lökosit sayısında çok daha anlamlı artışlara neden olduğunu kanıtlıyor. Lökosit alt grupları arasında özellikle nötrofil ve lenfositlerin iskemik alanda toplandığı da bu çalışmadan çıkan sonuçlardan birisidir. Bu bilgiler iskemik alanda lökositlerin biriktiğini gösteren çalışmalarla uyum göstermektedir (78). Lökosit ve mutlak nötrofil sayılarının AMİ tanısındaki değeri anlamlı çıkmasına rağmen aynı bulgu mutlak monosit ve lenfosit sayıları için geçerli değildir.

Günümüzde AMİ’li hastalara yaklaşımda hekimler için problem teşkil eden konulardan birisi de, bu hastalara hemen her zaman erken dönemde tanı koyulamamasıdır. Bu çalışma göstermiştir ki, acil serviste ilk troponin değeri normal olan hastalara tanı koyulmasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları anlamlı olarak katkı sağlayabilirler. Lökosit sayısı için 14100 eşik değer olarak kabul edildiğinde, duyarlılık ve seçicilik, sırasıyla; %28,6, %98,4 saptanırken; 6300 için ise, duyarlılık ve seçicilik sırasıyla, %100, %8,1, olarak saptandı. Mutlak nörofil sayısı için 7458 eşik değerinin duyarlılığı %47,6, seçiciliği ise %91,9; 2482 için de duyarlılık %100 ve seçicilik de %3,2 saptandı. Bu sonuçlar, lökosit sayısı 6300’ün ve mutlak nötrofil sayısı 2482’nin altında olan hastaların acil servisten güvenle taburcu edilebileceğini, lökosit sayısı 14100 ve mutlak nötrofil sayısı 7458’in üzerinde olan hastaların acil serviste daha fazla gözlenip enzim ve EKG takibi yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sigara içen hastalar ile içmeyenler arasında lökosit sayısı ve mutlak monosit sayısı açısından anlamlı fark çıkması daha önceki çalışmalarla uyumludur (17).Ancak gruplar arasında sigara kullanımı açısından fark yoktur. Bu da lökosit sayısı ile ilgili yapılan analizlerin sigaradan etkilenmesini önlemektedir.

İstenmeyen kardiyak olaylar açısından troponin de dahil hiçbir parametrenin anlamlı çıkmaması, bu sonuçların literatürle çeliştiği kanısını doğurabilir. Ancak bunun nedeni istenmeyen kardiyak olay gelişen 8 hastanın KAP olmasıdır. AMİ grubunda sadece 4 hasta vardır. KAP’li hastaların troponin düzeylerinin normal olması ile lökosit ve mutlak nötrofil sayılarında anlamlı bir artış olmaması bu sonucu

doğurmuştur. Normal durumlarda beklenen AMİ'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayın daha fazla olmasıdır. Bu çalışmada da AMİ'li hastalarda istenmeyen kardiyak olay fazla olsaydı tüm bu parametreler anlamlı bulunabilecekti. Bu çalışma daha fazla hasta sayısı ile yapılsaydı sonucun böyle çıkması muhtemeldi. Ancak bu çalışma lökosit ve mutlak nötrofil sayısının istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmedeki prediktif değerine araştırmak için, acil serviste AKS tanısını koymada ki değerliliklerini belirlemek için planlandı. Bu durumda daha az sayıda hasta ile yapılan bu çalışmada, doğal olarak güvenilir istatistiksel analizler yapabileceğimiz sayıda istenmeyen kardiyak olay rakamına ulaşamadı.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması hasta sayısının çok yüksek olmamasıdır. İleride daha fazla hastayla yapılacak çalışmalarla lökosit ve mutlak nötrofil sayısının AKS tanısı koymadaki değerliliği daha net tanımlanabilir.

Sonuç olarak lökosit ve mutlak nötrofil sayısı AMİ'li hastalarda kararlı anjina pectoris ve KAP'li hastalara göre anlamlı biçimde yüksektir. Özellikle acil serviste ilk troponin değeri normal olan AMİ'li hastaların tanınmasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları kullanılabilir.

SONUÇLAR

1. AMİ’li hastalarda lökosit ve mutlak nötrofil sayıları anlamlı olarak daha yüksektir.
2. Acil serviste ilk ölçülen kan troponin düzeyi normal olan AMİ’li hastaların tanınmasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları güvenle kullanılabilir.
3. Sigara lökosit ve mutlak monosit sayılarını, yaş ise mutlak lenfosit sayısını artıran birer faktörlerdir.
4. Plak rüptürüne bağlı meydana gelen lökosit, nötrofil ve monosit aktivasyonu AKS tanısını koymada kliniğe anlamlı biçimde yansımamasına rağmen, iskemik miyokardda oluşan lökosit tıkaçları kliniğe daha anlamlı olarak yansır.
5. Lökosit sayısı 6300’ün ve mutlak nötrofil sayısı 2482’nin altında olan hastaların acil servisten güvenle taburcu edilebilirken, lökosit sayısı 14100 ve mutlak nötrofil sayısı 7458’in üzerinde olan hastaların acil serviste daha fazla gözlenip enzim ve EKG takibi yapılması gereklidir.

ÖZET

Lökosit ve alt grupları AKS'lerin patofizyolojisinde aktif olarak rol alırlar. Lökosit sayısının AKS'li hastalarda istenmeyen kardiyak olayları tahmin etmedeki etkinliği kanıtlanmasına rağmen, acil serviste AKS tanısı koymadaki değerlilikleri henüz net değildir. Bu çalışma acil serviste AKS tanısını koymada lökosit ve mutlak nötrofil sayısının etkinliğini saptamak amacıyla planlandı.

01.01.2005-15.03.2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tümünden tam kan sayımı istendi ve 6 saatlik EKG ile kardiyak enzim takibi yapıldı. Bir ay sonunda çalışmaya alınan hastaların hepsi arandı ve istenmeyen kardiyak olay sorgulandı.

Çalışmaya toplam 125 hasta alındı. Hastaların 16'sı (%12,8) kararlı anjina pektoris, 66'sı (%52,8) KAP, 11'i (%8,8) STYOMİ ve 32'si (%25,6) STYMİ'di. Hasta grupları arasında demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Kararlı anjina pektoris, KAP ve AMİ'li hastalar arasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,000$, $p=0,000$, sırasıyla). Yapılan çoklu karşılaştırmada farkın AMİ grubundan kaynaklandığı saptandı. Kararlı anjina pektorisli hastalar dışlandıktan sonra AKS'li hastalar arasında troponin düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalar lokosit sayılarına göre karşılaştırıldıklarında, lokosit sayısı ($p=0,023$), mutlak nötrofil ($p=0,001$) ve mutlak lenfosit sayıları ($p=0,000$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Acil servise başvuru anında ilk ölçülen kan troponin düzeyi normal olan AMİ hastalarını erken dönemde saptamada lökosit ($p=0,000$) ve mutlak nötrofil sayılarının ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Sonuç olarak lökosit ve mutlak nötrofil sayısı AMİ'li hastalarda kararlı anjina pektoris ve KAP'li hastalara göre anlamlı biçimde yüksektir. Özellikle acil serviste ilk troponini normal olan AMİ'li hastaların tanınmasında lökosit ve mutlak nötrofil sayıları kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- 1) McCaig LF, Burd CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data*. 2004 Mar 18;(340):1-34.
- 2) Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, et al. Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. *Ital Heart J*. 2003 May;4(5):318-24.
- 3) Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
- 4) McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Sekler HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993 Mar; 22(3):579-82.
- 5) Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987 Aug 1;60(4):219-24.
- 6) Gibler WB, Young GP, Hedges JR, et al. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. The Emergency Medicine Cardiac Research Group. *Ann Emerg Med*. 1992 May;21(5):504-12.
- 7) Gerhardt W, Ljungdahl L, Herbert AK. Troponin-T and CK MB (mass) in early diagnosis of ischemic myocardial injury. The Helsingborg Study, 1992. *Clin Biochem*. 1993;26:231-40.
- 8) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G et al. Diagnostic Efficiency of Tr T Measurements in Acute Myocard Infarction. *Circulation* 1991;83:901-12.
- 9) Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G et al. Cardiac Troponin I as a Predictor of Major Cardiac Events in Emergency Department With Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14

- 10) Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW et al. Cardiac Troponin T Levels for Risk Stratification in Acute Myocardial Ischemia. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335:1333-41.
- 11) Bayes-Genis A. D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000;140:379-84.
- 12) Idrissia Abdelmoutaleb. C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
- 13) American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics- 2003 Update, American Heart Association , Dallas, TX (2002).
- 14) R. Ross, Atherosclerosis- an inflammatory disease, *N Engl J Med* 340 (1999), pp. 115-126.
- 15) Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke :The three main challenges.*Circulation* 1999; 99:1132-1137.
- 16) Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and Adverse Hospital Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:368-372.
- 17) Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship Between Baseline White Blood Cell Count and Degree of Coronary Artery Disease and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes. A TACTICS-TIMI 18 Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761-8.
- 18) Tamminen M, Mottino G, Qiao J H, et al.Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE- deficient mice.*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 847-853.
- 19) Williams KJ,Tabas I.The response-to- retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9: 471-474.
- 20) Ross R.The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* .1986; 314:488.
- 21) Ross R. Glomset JA : The pathogenesis of atherosclerosis.*N Engl Med* .1976;295:369-378.

- 22) Di Corleto PE, Gimbrone MA. Vascular endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol E J, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease, vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996 :387-399.
- 23) Hansson G K . Immune responses in atherosclerosis. In: G K Hansson, P Libby, eds: Immune Functions of the Vessel Wall. Harwood Academic; 1996.
- 24) Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the committee on Vascular lesions of the council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
- 25) Davies M J. Atlas of Coronary Artery Disease. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- 26) Davies M J , Woolf N. Atherosclerosis: What is it and why does it occur? *Br Heart J* 1993; 69: 3-11.
- 27) Burrig K- F. The endothelium of advanced atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol* 1995; 75: 5-11.
- 28) Falk E, Fernandez-ortiz Z A . Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol* 1995; 75: 5-11.
- 29) Antman E M , Braunwald E. Acute myocardial infarction. In : Braunwald E , Zipes DP, Libby P eds al. Heart Disease, 6 th ed . WB Saunders 2001; 1117-1118.
- 30) Lee RT, Libby P. The unstable atheroma . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1859-1867.
- 31) Fuster V. 50 th anniversary article: Acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1854-1856.
- 32) Maan J, Davies M J. Mechanism of progression in native coronary artery disease: Role of healed plaque disruption . *Heart* 1999; 82: 265-268.
- 33) Falk E, Fuster V, Shah P K. Interrelationship between atherosclerosis and thrombosis . In: Verstraete M, Fuster V, Topol E J eds. Cardiovascular thrombosis: Thrombocardiology and Thrombo neurology. Philadelphia: Lippincott-Raven ; 1998: 45.

- 34) Solbery LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions : A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-198.
- 35) Adams M, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2127-2134.
- 36) Mc Gill HC .The Geographic Pathology of Atherosclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins; 1968: 38.
- 37) Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth: Autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 1995; 310: 37-41.
- 38) Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis : Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50: 127-134.
- 39) Davies M J. The composition of coronary- artery plaques . *N Engl Med* 1997;336: 1312-1314.
- 40) Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-272.
- 41) Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-272.
- 42) Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5-11.
- 43) Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250 and 310-318.
- 44) Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999; 353(suppl II): 5-9.
- 45) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques : Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.

- 46) Folk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- 47) Braunwald 6 th edition, Unstable Angina Chapter 36: 1232-1264: 2001.
- 48) Braunwald E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction . 2000;36: 978-1062.
- 49) Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease : The Framingam study. *Am J Med* 1984; 76: 4-13.
- 50) Caplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovasculr disease: A review of the litarature. *Circulation* 1999; 88: 1973-1995.
- 51) National Cholesterol Education Program. Second repoth of the Expert Panel on Detection, Evalation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation* 1994; 89: 1333-1342.
- 52) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure:Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lanset* 1990; 335: 765-774.
- 53) Joint National Committee on Prevention, Evalation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997.
- 54) Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor; Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1597.
- 55) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure:Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lanset* 1990; 335: 765-774.
- 56) Colins R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: II. Shortterm reductions in blood pressure: overwiev of randomised drug trials in their epidemiological contex. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- 57) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective

- observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765 – 779.
- 58) US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease- A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office; 1983.
 - 59) He J, Vupputuri S, Allen K, ET AL. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-931.
 - 60) Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133-151.
 - 61) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potential reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2166.
 - 62) Fletcher GF et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 340-344.
 - 63) Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease: A review. *Medicine Baltimore* 1986; 65: 242-262.
 - 64) Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464 – 478.
 - 65) Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 910-930.
 - 66) Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1829 – 1842.

- 67) Ridker PM, Vague DE, Stampfer MJ, et al. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 1994; 272: 229 – 235.
- 68) Hendriks HF, Veenstra J, Velthuis-te Wierk EJ, et al. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. BMJ 1994; 308: 1003 – 1030.
- 69) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229 – 246.
- 70) Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134 – 1150.
- 71) National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel II). Circulation 1994; 89: 1333 – 1349.
- 72) Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of Insulin Resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595 – 1603.
- 73) Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. J Intern Med 1994; 236: 13 – 21.
- 74) Grodstein F et al. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. Prog Cardiovas Dis 1995; 38: 199 – 210.
- 75) Grady D et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016-1037.
- 76) Mohammed Madjid, Imran Awan, James T Willerson, S. Ward Cassells, Leukocyte count and coronary heart disease, Journal of the American College of Cardiology 44(2004), P 1945-1956.
- 77) U. Bagge, R. Skalak and R. Attefors, Granulocyte rheology: experimental studies in an in vitro microflow system, Adv Microcirc 7 (1977), pp. 29-49.
- 78) Y Shoenfeld and J. Pinkhas, Leukopenia and low incidence of myocardial infarction, N Engl J Med 304 (1981), p. 1606.

- 79) Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol.* 1983 Apr;111(1):98-111.
- 80) Neumann FJ, Zohlnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A. Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade on Platelet-Leukocyte Interaction and Surface Expression of the Leukocyte Integrin Mac-1 in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1420–6.
- 81) Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmit M, Schomig A. Increased Neutrophil-Platelet Adhesion in Patients with Unstable Angina. *Circulation.* 1996;94:1239-1246.
- 82) R.L. Prentice, T.P. Szatrowski, T. Fijukura, H. Kato, M.W. Mason and H.H. Hamilton, Leukocyte counts and coronary heart disease in Japanese cohort, *Am J Epidemiol* 116 (1982), pp. 456-509.
- 83) R. Olivares, P. Ducimetiere and J.R. Claude, Monocyte count: A risk factor for coronary heart disease, *Am Journal Epidemiol* 137 (1993), pp. 49-53.
- 84) K. Takahashi, M. Takeya and N. Sakashita, Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals, *Med Electron Microsc* 35 (2002), pp. 179-203.
- 85) T. Naruko, M. Ueda and K. Haze et al., Neutrophil infiltration culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 106 (2002), pp. 2894-2900.
- 86) M. Kaartinen, A. C. Van der wal and C.M van der Loos et al., Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture, *J Am Coll Cardiol* 32 (1998), pp. 606-612.
- 87) P. Laine, M. Kaartinen, A. Pentilla, P. Panula, T. Paavonen and P.T. Kovanen, Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct related coronary artery, *Circulation* 99 (1999) pp. 361-369.
- 88) P. K. Shah, Mechanism of plaque vulnerability and rupture, *J Am Coll Cardiol* 41 (2003) pp. 15-22.
- 89) J.B. Zolotar, J.L. Richard and J.R. Claude, Leukocyte count , smoking and myocardial infarction, *N Engl J Med* 304 (1985), pp. 455-465.

- 90) R.H. Grimm Jr., J.D. Neaton and W. Ludwig, Prognostic importance of the white blood cell count for coronary cancer, and all-cause mortality, JAMA 254 (1985) pp. 1932-1937.
- 91) A.N. Phillips, J.D. Neaton, D.G. Cook, R.H. Grimm and A.G. Shaper, Leukocyte counts and risk of major coronary heart disease events, Am J epidemiol 136 (1992) pp. 59-70.
- 92) W.B. Kannel, K. Anderson and P. W. Wilson, White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study, JAMA 267 (1992), pp. 1253-1256.
- 93) R.F. Gillum, D.D. Ingram and D.M. Makuc, White blood cell count, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study, Am Heart J 125 (1993) pp. 855-863.
- 94) A.R. Folsom, K.K. Wu, W.D. Rosamond, A.R. Sharrett and L.E. Chambless, Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, Circulation 96 (1997), pp. 1102-1108.
- 95) C.D. Lee, A.R. Folsom, F.J. Nieto, L.E. Chambless, E. Sharar and D.A. Wolfe, White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study, Am J Epidemiol 154 (2001) pp. 758-764.
- 96) D.W. Brown, W.H. Giles and J.B. Croft, White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort, J. Clin Epidemiol 54 (2001) pp. 316-322.
- 97) M.P. Weijenberg, E.J. Feskens and D. Kromhout, White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men, Arterioscler Thromb Vasc Biol 16 (1996), pp. 499-503.
- 98) Aronow H.D. Quinn MJ, Gurm HS, et al., Preprocedure inflammatory state predicts periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention: and EPIC substudy. Am J Cardiol 2003;41 Suppl A:17A.

- 99) G.D. Friedman, A.L. Klatsky and A.B. Siegelau, The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction, *N Engl J Med* 290 (1974), pp. 1275-1278.
- 100) R.C. Schlant, S. Forman, J. Stamler and P.L. Canner, The natural history of coronary heart disease: prognostic factors after recovery from myocardial infarction in 2789 men: the 5-year findings of the coronary drug projects, *Circulation* 66 (1982), pp. 401-414.
- 101) C.P. Cannon, C.H. McCabe, R.G. Wilcox, J.H. Bentley, E. Braunwald and the OPUS-TIMI 16 Investigators, association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris, *Am J Cardiol* 87 (2001), pp. 636-639.
- 102) S.M. Green, J. Vowels, B. Waterman, S.G. Rothrock and G. Kuniyoshi, Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction, *Acad Emerg Med* 3 (1996), pp. 1034-1041.
- 103) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. 2000;36:978-1062.
- 104) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69
- 105) Basilli S, Di Francoi M, Rosa A, Ferroni P, Diurni V, Scarpellini MG, et al. Absolute neutrophil counts and fibrinogen levels as an aid in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Cardiol*. 2004;59:135-40.
- 106) Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmit M, Schomig A. Increased Neutrophil-Platelet Adhesion in Patients with Unstable Angina. *Circulation*. 1996;94:1239-1246.
- 107)** Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schömig A. Procoagulant Inflammatory Responses of Monocytes After Direct Balloon Angioplasty in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1998;82:938-942.

EK-1

Akut Koroner Sendromların Tanısında Lökosit ve Mutlak Nötrofil Sayısının Yeri

Çalışma formu

Hasta Adı-soyadı:	Yaş:	Cinsiyet:
Dosya/Protokol numarası:		
Acil servise geliş tarihi:	Telefon ev:	
Acil servise geliş saati:	Telefon cep:	

Ağrının başlangıç saati ve süresi:

Ağrı özelliği (Tablo 1'e bakınız):

- ☐ Tipik göğüs ağrısı (anjina)  Çalışmaya Alınacak hastalar, devam ediniz.
- ☐ Atipik göğüs ağrısı  Çalışma formunu acil servisteki kutusuna koyunuz.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Lütfen dışlama kriterlerini aşağıda işaretleyiniz)

- ☐ Çalışmaya katılmayı reddetme
- ☐ 18 yaşın altında olan hastalar
- ☐ Gebe olan hastalar
- ☐ Malignensi olan hastalar
- ☐ 38°C ve üzeri ateş veya bilinen aktif enfeksiyonu olan hastalar
- ☐ Bilinen DVT ve tromboembolik hastalığı olanlar
- ☐ Çoklu organ travması bulunan hastalar
- ☐ Böbrek hastalığı olanlar (Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği)
- ☐ Karaciğer hastalığı olanlar (Akut karaciğer zedelenmesi, kronik karaciğer rahatsızlıkları)

Tablo 1. Göğüs ağrısının değerlendirilmesi

Tipik anjina özellikleri
❖ Baskı tarzında, sıkıştırıcı yada nefes darlığı şeklinde göğüs ağrısı yada sıkıntı hissi
❖ Göğüs ön duvarında, iyi lokalize edilemeyen sırta, boyna, kola ve epigastrik bölgeye yayılan ağrı
❖ Ağrının fizik egzersiz ve stresle ortaya çıkıp istirahatle veya nitrogliserin ile geçmesi
❖ Ağrı ile birlikte terleme, bulantı-kusma, senkop
❖ Hastanın (varsa) önceki dokümanite KAH semptomlarına benzer semptomlar
Atipik anjina özellikleri
❖ Plöretik tip göğüs ağrısı (bıçak saplanır tarzda, batıcı, inspirasyonla artan, pozisyonel ağrı)
❖ Orta ve alt abdomene yerleşen ağrı
❖ Göğüs ön duvarı palpasyonu ile ağrının artması
❖ Birkaç saniye yada saatlerce süren göğüs ağrısı
❖ Göğüs ön duvarında tek nokta ile lokalize edilebilen ağrı

Çalışmaya alınan hastalar için doldurulacaktır HASTA NO:

Hastanın Bilinen Hastalıkları:

☐ DM ☐ HT ☐ KAH ☐ Ailede KAH ☐ Sigara ☐ Diğer (.....)

Acil servise geliş EKG'si:

- ☐ Normal EKG
- ☐ ST segment yüksekliği var (.....)
- ☐ Diğer iskemik değişiklikler (.....)
- ☐ Ritim (.....)
- ☐ Tanı (.....)

Hastanın Acil Servis Çıkış Tanısı (Tablo 2):

- ☐ ST yüksekliği olan MI
- ☐ ST yüksekliği olmayan MI
- ☐ Anstabil anjina pectoris
- ☐ Stabil anjina pectoris
- ☐ Nonkardiyak göğüs ağrısı

Tablo 2: Akut Koroner Sendrom Tanımı

- 1. ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (WHO kriterleri):**
 - a. 20 dakikadan uzun süreli retrosternal, sıkıştırıcı/baskı tarzında göğüs ağrısı
 - b. En az ardışık 2 derivasyonda ≥ 1 mm tipik ST segment yüksekliği (V1-V3 göğüs derivasyonları için ≥ 2 mm) bulunması
- 2. ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (WHO kriterleri):**
 - a. Braunwald kriterlerine göre anstabil anjina pektoris tanısı alan
 - b. ST segment yüksekliği olmayan (normal ya da tipik ST segment yüksekliği olmayan) tüm anormal EKG'ler
 - c. Kardiyak belirteçlerin yüksek olması
- 3. Anstabil anjina pektoris (Braunwald Kriterleri):**
 - a. İstirahatte gelen 20 dakikadan uzun süreli tipik karakterli göğüs ağrısı
 - b. Kreşendo (artan) karakterde olması
 - c. Yeni başlangıçlı olması (son 2 ay içinde)
- 4. Stabil anjina pektoris**
 - a. WHO kriterlerine göre AMI tanısı konamayan
 - b. Braunwald Kriterlerine göre anstabil anjina pektoris tanısı konamayan
 - c. Eforla gelen ve dinlenmekle ya da nitrat alımı ile geçen restrosternal, sıkıştırıcı/baskı tarzında tipik göğüs ağrısı
 - d. İskemik kalp hastalığı olan bireyler
- 5. Nonkardiyak göğüs ağrısı**
 - a. Yukarıdaki kriterlerin hiçbirine uymayan hastalar

Şekil 3.1: İş Akış Şeması

