



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ, 400 YATAKLI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST YÜKSELMEŞİZ MİYOKARD ENFARKTÜSLERİNDE SYNTAX II
SKORU İLE
NÖTROFİL/LENFOSİT İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DR. VEYSİ KAVALCI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ARİF SÜNER**

ADYAMAN-2020

TEŐEKKÖR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği geçen, tüm mesaisini kamu menfaatine ayırmış değerli büyüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Serdar TÜRKMEN'e, eğitimimin her aşamasında yanımda olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç. Dr. Arif SÜNER'E, tezimin her aşamasında bilgi ve becerisinden istifade ettiğim değerli arkadaşım Doç. Dr. Lütfü AŐKIN'a uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan Doktor Öğretim Üyesi Hakan KAYA ve Doktor Öğretim Üyesi Hakan TİBİLLİ'ye Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, teknisyenlerimize ve personellerimize teőekkör ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim bugünlerimin mimarı olan başta babam Sellahtin KAVALCI olmak üzere tüm aile bireylerime teőekkör ederim.

İçindekiler

KISALTMALAR.....	I
TABLolar.....	III
ŞEKİLLER	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Akut koroner sendromlar	2
2.1.1 Fizyopatoloji	3
2.1.2 Koroner arter hastalığı ve enflamatuvar süreç	5
2.1.3 İmmun sistemin hücresel elemanları ve inflamasyon belirteçleri.....	6
2.1.3.1 Nötrofiller.....	7
2.1.3.2 Lenfositler	7
2.1.3.3 Nötrofil/Lenfosit oranı	8
2.2 Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri	8
2.2.1 Yaş;	9
2.2.2 Cinsiyet;.....	9
2.2.3 Aile hikayesi;	9
2.2.4 Sigara;.....	9
2.2.5 Hipertansiyon;.....	10
2.2.6 Diabetes Mellitus;	10
2.2.7 Dislipidemi;.....	11
2.2.8 Obezite;	11
2.2.9 Fiziksel inaktivite;	12
2.3 TANI ARAÇLARI	12
2.3.1 Fizik muayene.....	12
2.3.2 Elektrokardiyogram.....	12
2.3.4 Biyokimyasal belirteçler	13
2.4 Görüntüleme	15
2.4.1 İnvaziv olmayan görüntüleme.....	15
2.4.2 İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)	15
2.5 SYNTAX skorumlama sistemi.....	16

2.6 SYNTAX II SKORLAMA SİSTEMİ.....	21
3.GEREÇLER VE YÖNTEM	22
3.1 Vaka Seçimi	22
3.2 Dışlama kriterleri:	22
3.3 Koroner anjiyografi ve primer perkütan girişim	23
3.4 SYNTAX II skor	23
3.5 İstatistiksel analiz	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7.KAYNAKLAR.....	36

KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Birliği

AHA: Amerikan Kalp Birliği

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut miyokard İnfarktüsü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C reaktif protein

CX: Sirkumflex arter

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

KABG: Koroner arter bypass cerrahisi

KAH: Koroner arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KVH: Kardiyo vasküler hastalık

LAD: Sol inen koroner arter

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI: Miyokard infarktüsü

MMP9: Matrik metalloproteinaz 9

NK: Öldürücü hücreler

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NSTEMI: ST yükselmesiz miyokart infarktüsü

PAH: Periferi arter hastalığı

PKG: peruktan girişim

RCA: Sağ koroner arter

STEMI: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri

TK: Total kolestrol

USAP: Unstabil anjina

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve puanlamaya katkıları

Tablo 2: ST segment elevasyonu olmayan hastalarda temel demografik ve klinik özellikler

Tablo 3: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsünün bağımsız belirleyicileri

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi

Şekil 2: Koroner arter segmentleri

Şekil 3: Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflaması

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde ve dünyada başta gelen ölüm nedenidir. ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ise biyolojik belirteçlerde artış olması ancak patolojik ST segment yükselmesinin görülmemesi ile karakterizedir. Koroner anjiyografiye dayanan; lezyonların kompleksliği, morfolojisi koroner arter sistemindeki yerine göre yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede anatomik bir skorlama sistemi olan SYNTAX skoru kullanılmaktadır. SYNTAX skoruna hesaplanmasından sonra 6 klinik değişken (yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kreatin klirensi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik arter hastalığı (PAH) eklendikten sonra SYNTAX II skoru hesaplanır. Nötrofil değerinin lenfosit oranına bölünmesiyle elde edilen nötrofil/lenfosit (NLR) değerinin akut koroner sendrom (AKS) ve stabil KAH' da kardiyak olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve NLR düzeyinin ateroskleroz yaygınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak NLR oranının klinik pratikte yerini almasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında, Adıyaman üniversitesi eğitim ve araştırma hastanesi kardiyoloji kliniğine başvuran 18 yaş üstü “Avrupa Kardiyoloji Derneği 2015 ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü kılavuzuna göre 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. SYNTAX ve SYNTAX II ile aterosklerozun ciddiyeti, yaygınlığı ve klinik değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalar SYNTAX II skoruna göre düşük SYNTAX II (n:59) ve yüksek SYNTAX II (n:41) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif olarak dizayn edildi. NLR oranı iki grup arasında kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya 100 hasta dahil edilmiş olup bu hastalar syntax skoruna göre grup 1 ve grup 2' ye ayrılmıştır. Grup 1 (Syntax II <23) 59 hastayı kapsamakta olup, grup 2 ise (Syntax II >32) ise 41 hastayı içermektedir. Grup 1' in yaş ortalaması 72.2 ± 7.2 iken, Grup 2' nin yaş ortalaması 75.0 ± 8.3 dur. Grup 1' de erkek hasta oranı 29 (%49.2) iken grup 2 nin erkek hasta oranı 19 (46.3)tür. Syntax skor, Syntax II, total kolesterol, beyaz küre sayısı, nötrofil,

lenfosit, NLR değerleri ise grup 2 de grup 1 e göre istatistiksel olarak belirgin farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Lojistik regresyon analizinde Syntax II (Relative risk (RR): 2.150; % 95 güven aralığı (GA): 1.539– 3.272; $p = 0.001$) ve NLR (RR: 1.836; % 95 GA: 0.888–2.324; $p = 0.005$), NSTEMİ’nin çok değişkenli bağımsız prediktörleri olarak belirlendi

Sonuç: Plazma NLR oranı Syntax skoru yüksek olan hasta grubunda Syntax skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. SYNTAX -II’ nin anatomik SYNTAX’ a göre belirgin üstünlüğü olup, bizim çalışmamızda yüksek NLR düzeyleri yüksek SYNTAX -II skoru ile paralellik göstermiştir. Sonuç olarak; NLR düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Ejeksiyon fraksiyonu, Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Nötrofil / lenfosit oranı, Periferik arter hastalığı, ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü, Syntax Skoru

ABSTRACT

Objective: Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in our country and the world. Myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) is characterized by an increase in biological markers without ST-segment elevation. Based on coronary angiography; SYNTAX score, which is an anatomical scoring system, is used to determine the complexity, morphology, and extent of lesions according to their location in the coronary artery system. Six clinical variables (age, gender, ejection fraction (EF), creatine clearance, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and peripheral artery disease (PAD)) are added to the SYNTAX score for calculating the SYNTAX II score. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is an independent risk factor for the acute coronary syndrome (ACS) and stable CAD and associated with the prevalence of atherosclerosis. The purpose of this study is to show the NLR ratio as a parameter of the prevalence of an inflammatory process, atherosclerosis, in clinical practice.

Materials and Methods: The study was performed between January 2018 and January 2019, and 100 patients were included in the study according to the European Society of Cardiology 2015 non-ST segment elevated myocardial infarction guideline, who applied to the cardiology clinic of Adiyaman University. The severity, extent, and clinical evaluation of atherosclerosis have been performed with SYNTAX and SYNTAX II. The patients were divided into two groups as low SYNTAX II (n: 59) and high SYNTAX II (n: 41) according to the SYNTAX II score. Our study was designed as a single-center, retrospectively. NLR ratio was compared between the two groups.

Results: 100 patients were included in the study and divided into group 1 and group 2 according to syntax score. Group 1 (Syntax II <23) comprised 59 patients, while group 2 (Syntax II > 32) comprised 41 patients. The average age of Group 1 was 72.2 ± 7.2 , and the average age of Group 2 was 75.0 ± 8.3 . The rate of male patients in group 1 is 29 (49.2%), and the rate of male patients in group 2 was 19 (46.3). Syntax score, Syntax II, total cholesterol, white blood cell count, neutrophil, lymphocyte, and NLR values showed a

statistically significant difference in group 2 compared to group 1 ($p < 0.05$). In logistic regression analysis, Syntax II and NLR were determined as multivariate independent predictors of NSTEMI (Relative risk (OR): 2.150; 95% confidence interval (CI): 1.539– 3.272; $p = 0.001$, OR: 1.836; 95% CI: 0.888–2.324; $p = 0.005$).

Conclusion: The plasma NLR ratio was found statistically significantly higher in the patient group with a high syntax score compared to the group with a low syntax score. SYNTAX -II has a distinct advantage over anatomical SYNTAX, and in our study, high NLR levels were in parallel with high SYNTAX -II score. As a result, NLR levels are predictive of the prevalence and severity of coronary artery disease.

Keywords: Acute coronary syndrome, Ejection fraction, Chronic obstructive pulmonary disease, Neutrophil/lymphocyte ratio, Peripheral artery disease, Myocardial infarction without ST-segment elevation, Syntax Score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde ve dünyada başta gelen ölüm sebebidir. Avrupada 75 yaş altı kadın ölümlerinin % 45 i, erkek ölümlerinin %38 inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur(1). Ülkemizde KAH ile ilgili yapılan en önemli çalışma Türk erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 45-74 yaş kohortunda 19,5 yılda KAH ölüm insidansı 5,6 bin kişi/yıl olarak tespit edilmiştir. KAH Türk halkında 1990 dan bu yana %6,4 hızında arttığı ve KAH prevalansında 1990'lara oranla 50 yaş üstünde %80 arttığı görülmektedir(2).

Koroner arter hastalığının stabil iskemik kalp hastalığından ani kardiyak ölüme uzanan spektrumu içerisinde yer alan, unstabil anjina pectoris (USAP), ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölüm akut koroner sendrom (AKS) olarak adlandırılır. USAP biyolojik belirteçlerin yükselmediği ve patolojik ST segment yükselmesinin olmadığı bir AKS tipidir. NSTEMI ise biyolojik belirteçlerde artış olması ancak patolojik ST segment yükselmesinin görülmemesi ile karakterizedir. STEMI ise ST segment yükselmesi ve biyolojik belirteçlerin artışı ile tanınır(3).

NSTEMI-AKS'nin tipik belirtisi sternumun arkasında hissedilen sol kolu tutan, boyun ve çeneye yayılabilen aralıklı olup birkaç dakika sürebilen yada kalıcı ağrı veya baskının hissedilmesidir. Bu şikayetlerle birlikte terleme, bulantı, nefes darlığı, karın ağrısı, senkop gibi başka belirtilerde görülebilmektedir. Atipik belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır tarzda ağrı, akciğer yangısı ile birlikte giderek artan nefes darlığı şeklinde olabilir. Atipik belirtiler daha çok yaşlılarda, kadınlarda, diyabetiklerde, kronik böbrek rahatsızlığı olanlarda, demanslılarda görülmektedir(4). NSTEMI-AKS' nin EKG'sinde ST depresyonu veya geçici elevasyonu ve/veya T dalgası anormallikleri görülür(5). İlk tıbbi temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilmeli ve uzman doktor tarafından değerlendirilmelidir(6).

AKS de erken dönemde tanının konulması ve tedavinin başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltacağı gibi ortaya çıkabilecek komplikasyonlarında daha kolay kontrolünü sağlayacaktır(7). Bu nedenle risk skrolama sistemleri ve biyokimyasal belirteçler hem erken tanı hem de kısa ve uzun dönem prognozun değerlendirilmesinde önemli olan faktörlerdir.

Koroner anjiyografiye dayanan; lezyonların kompleksliği, morfolojisi koroner arter sistemindeki yerine göre yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede anatomik bir skrolama sistemi olan SYNTAX I skoru kullanılmaktadır. SYNTAX I skoruna hesaplanmasından sonra bazı klinik özelliklerin eklenmesiyle SYNTAX II skoru oluşturulmaktadır.

Bu çalışmada ST elevasyonu olmayan myokard infarktüsli hastalarda, SYNTAX II skoru ile biyokimyasal belirteçlerden olan nötrofil/lenfosit arasındaki ilişkiyi gösterme amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut koroner sendromlar

Koroner arterde bulunan aterosklerotik plağın yırtılması sonrasında meydana gelen bir dizi tepkimeyle meydana gelen trombüsün koroner arter lümenini total ya da subtotal tıkanması sonucu oluşan, Akut koroner sendromlar, acil klinik oluşturan durumlardır(8, 9). Koroner arter hastalığı dünya genelinde başta gelen ölüm sebebidir. Toplumun giderek yaşlanması diyabet ve obezite gibi hastalıkların artışı gelecekte KAH'ın giderek artacağını göstermektedir. Hastane yatışlarından elde edilen veriler NSTEMI'nin STEMI'dan daha sık görüldüğünü göstermektedir(10). Yapılan izlemlerde görülen NSTEMI hastalarındaki ölüm oranının STEMI da görülenlerden daha sık olduğudur. Dördüncü yılın sonunda ise NSTEMI'de ölüm oranı STEMI'ye göre 2 kat daha fazladır(11).

2.1.1 Fizyopatoloji

Ateroskleroz, damar lümeninde dolaşan başta düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıkların sağlam ve/veya hasarlanmış vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması, okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik enflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır(12). inflamasyon hastalığın başlamasında ve progresyonuna olan etkisi yanında, plağın yırtılmasında ve trombüsün oluşumunda da önemli rolleri bulunmaktadır. AKS anjiyografik olarak değerlendirilen lezyonları, kısa bir lümen, ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, veya bunların birleşimi şeklindeki özelliklerin kombinasyonudur (13).

Ateroskleroz yağlı çizgilenmeyle çocukluk çağından başlayan bir hastalıktır. Yaşla paralel olarak aterosklerotik lezyon da ilerlemektedir(14-16). Lipid yüklü makrofajların (köpük hücresi) ve ekstra selüler matriksin damar intima tabakasına göçüyle oluşan fokal kalınlaşma aterosklerozun ilk evresidir (17). Plazma LDLkolesterol seviyesi artışıyla beraber LDL-kolesterol, endoteli geçip intimaya ulaşır. İntimada mevcut monosit kökenli makrofajlar, intimayı geçen ve oksidatif değışime uğrayan LDL'leri çöpçü reseptörleri vasıtasıyla içeri alıp lipitten zengin köpük hücresine dönüşürler. Köpük hücreleri erken ateromun en iyi göstergesidir., erken yağlı çizgi lezyonların esas kısmını bu enflamatuvar hücreler ve T hücreleri oluştururlar. Buda yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara dönüşmesinde önemlidirler (18).

İleri koroner lezyonun başlangıcı fibroaterom Lipitten zengin nekroze bir merkez ve etrafı fibroz dokuyla karakterize bir lezyondur. Lipit havuzu alanına makrofaj infiltrasyonu ve nekroz ile karakterizedir. Fibroateromun geç evrelerinde, ölü hücre parçalarının toplanması, serbest kolestrol artıklar ve tama yakın ekstrasellüler matriksin tükendiğı görülür. Fibroaterom, yüzey bozulması ve kalsifikasyon olsun olmasın kanama ataklarından sonra anlamlı derecede lümen daraltan bir lezyona dönüşebilir(17,19). Aterosklerotik plağın koruyucu kaplamasının bütünlüğünün bozulması sonucunda lümen içinde pıhtı oluşumu olduğı

düşünülmektedir. Plağın koruyucu kaplamasının bütünlüğünü yitirmesi plak rüptürü ve/veya plak erozyonu oluşturur. Bu bozulma kan ile plağın nekrotik merkezindeki çok trombojenik içeriklerin karşılaşmasına olanak verir ve luminal trombüs meydana gelir. Akut lümen içi trombüs değişken miktarda fibrin ve platelet birikimi, kırmızı kan hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Akut koroner trombozdan plak rüptürü, plak erozyonu ve kalsifiye nodül gibi patolojik mekanizmalar sorumludur(20, 21).



şekil 1: Ateroskleroz gelişimi

Koronerlerdeki aterosklerotik plaklar stabil değildir, yağlı çizgilenmelerin hepsi ileri lezyona dönüşmezken, bir kısmı progresyon gösterir. AHA vasküler lezyon sınıflamasına göre plak progresyonunu beş patolojik / klinik faza ayırmıştır(22).

- Faz 1 : Lezyonlar küçük, genelde erken yaşlarda izlenmekte ve üç sınıfa kategorize edilmektedir. Tip 1 lezyonlar, köpük hücresi içermektedir. Bunlar lipid damlacıkları içeren makrofajlardan oluşmuştur. Tip 2 lezyonlar,

makrofajların yanında hafif derecede hücre dışı lipit birikimi ve düz kas hücrelerini içerir. Tip 3 lezyonlar da ise, hücre dışı bağ dokusu, lipit birikimi ile çevrelenmiş düz kas hücreleri ve fibriller bulunmaktadır.

- Faz 2 : Lezyonlar genellikle darlığa neden olmasa da, yüksek lipit içermelerinden, artmış inflamasyonla ve ince fibröz kılıflarından dolayı yırtılmaya meyillidir. Bu plaklar morfolojik olarak iki tipte kategorize edilebilirler. Tip 4 lezyonlar, biraraya gelmiş hücrelerin, hücre dışı lipit birikiminin yoğun olduğu fibröz bir kılıfla karakterizedir. Tip 5a lezyonları hücre dışı lipit çekirdeği kapsayan fibröz kılıfı içermektedir. Faz 2 plakları akut olarak faz 3 ve 4 plaklarına dönüşebilmektedir.

- Faz 3 : Burdaki lezyonlar erode olmuş veya yırtılmış tip 4 veya 5a lezyonlarının oluşturduğu akut komplike tip 6 lezyonlarını kapsar. Buda mural, tıkayıcı olmayan trombüse yol açar ve genelde de sessizdir, ancak zaman zaman anjina görülebilmektedir(23).

- Faz 4 : Burdaki lezyonlar, fiks veya tekrarlayan tıkayıcı trombüsle karakterize komplike tip 6 lezyonları içermektedir. Bu durum genellikle AKS kliniği ile ilişkilidir. Yaklaşık AKS'ların üçte ikisinde tıkayıcı trombüs darlık oluşturmeyen plaklar üzerinde oluşmaktadır.

- Faz 5 : Burdaki lezyonlar, anjina oluşturan tip 5b (kalsifik) ve tip 5c (fibrotik) lezyonlarla karakterizedir. Bununla birlikte darlık veya iskemi ilişkili tıkanıklıklarda, miyokard kollateral dolaşımın etkisiyle korunabilmektedir. Bu nedenle böyle lezyonlar klinik olarak sessiz seyredebilmektedir(24).

2.1.2 Koroner arter hastalığı ve enflamatuvar süreç

Koroner arter hastalığı (KAH) inflamasyonun ilk aşamadan son plak rüptürü aşamasına kadar merkezi bir rol oynadığı çok faktörlü bir hastalıktır. Çeşitli temel bilimlerden elde edilen çok büyük kanıtlar, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, artmış inflamatuvar belirteç seviyelerinin, KAH hastalarında artmış kardiyak olay oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir(25, 26). Nötrofili sistemik enflamatuvar durumu yansıtır. Benzer şekilde, düşük bir lenfosit sayısı, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkilidir(27, 28). Prognostik değerine ek olarak, NLR

KAH'nın şiddetini de tahmin edebilir(29-32). İnflamasyon, aterotrombozun tüm evrelerini karakterize eder ve aterosklerotik lezyonundaki inflamasyon, plak oluşumunda ve akut rüptürde kritik bir patofizyolojik role sahiptir(33, 34). Beyaz kan hücresi alt tipleri, özellikle nötrofil / lenfosit oranı (NLR) prognostik bir belirteç olarak önerilmiş ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda daha kötü klinik sonuçlar veren proinflamatuvar bir durumla ilişkili görünmektedir (35).

2.1.3 İmmun sistemin hücresel elemanları ve inflamasyon belirteçleri

Kanın hücresel elemanları ortak bir pluripotent hematopoetik hücreden gelişir. Bu hücre progenitor hücredir ve mitotik bölünmeyle eritrosit, lökosit ve trombosit gibi majör kanın hücresel elemanlarının üretilmesini sağlar. Lökositlerden granulosit, lenfosit ve monosit serileri oluşur. Granulositik lökositler ayrıca alt gruplara bölünerek nötrofil, eozinofil, bazofil ve monositik- makrofaj serilerine ayrılır. Hangi hücresel elemanın ne zaman ne kadar üretileceği hematopoetik büyüme faktörleri (koloni-uyarıcı faktör...) ve interlökinler aracılığıyla düzenlenmektedir.

Sağlıklı erişkinlerde ve çocuklarda kandaki granulositik lökosit miktarı değişkenlik gösterebilmektedir. Her bir granulositik hücre tipi için normal aralık belirlenmiştir.

Normal erişkin popülasyonun referans lökosit miktarları;

<u>Hücre tipi</u>	<u>Referans aralık (%)</u>
Nötrofil	40 – 47
Eozinofil	1 – 4
Bazofil	0.5 – 1
Monosit	2 – 6
Lenfosit	34

2.1.3.1 Nötrofiller

Granulositik lökositlerin başında gelen nötrofillerin majör fonksiyonları fagositozdur. Fagositozu gerçekleştirmek için hedef bakterinin veya artıklarının tanınmasını gerekir. İmmünglobinlerin veya kompleman faktörler C3b'nin hedef hücre yüzeyine bağlanarak opsonize olmaktadır. Nötrofilde bulunan hedefin tanınmasına ve bağlanmasına olanak sağlayan C3b'nin ve IgG'nin Fc kısmının yüzey reseptörü ile opsonizasyon gerçekleşir. Oluşan hedef nötrofil granülleriyle kaynaşan bir fagositik vakuol içine alınır(36).

Nötrofillerin karakteristik görünümünü oluşturan granüller, nötrofil aktivasyonu ve öldürme sürecinde önemli görevler üstlenir. Birincil granüller asit hidrolaz, nötral proteazlar ve myeloperoksidaz gibi çok sayıda protein içerir. İkincil granüller de ise matriks değiştirici enzim, laktoferin, transkobalamin, kollejenaz ve jelatinaz içerir. Bu proteinler hedefin yıkılmasında aynı zamanda enflamasyon yerindeki bağ dokularının yıkılmasında görev alırlar. Bu yıkımlar tümörün mikroçevresinde katkıda bulunabilmektedir(37). Özellikle matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla güçlü anjiojenik aktiviteye sahiptirler(38).

2.1.3.2 Lenfositler

Lenfositler, özgül patojenlere cevap oluşturan ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturan, immün sistemin özgül olmasını sağlamakta ve uyarlanmış bir immün sistemin oluşmasını sağlayan immün sistemin merkezi konumundaki hücreleridir. B ve T lenfositler olmak üzere başlıca iki işlevsel sınıfa ayrılırlar. Periferik kandaki lenfositlerinin %80 - %90'ı T lenfositlerden, geri kalanın büyük kısmı B lenfositlerden, daha küçük bir kısmı ise doğal öldürücü hücrelerden (NK) oluşmaktadır(39).

B lenfositler, hücre yüzey immünoglobulinlerinin bulunmasıyla karakterizedir. Ana görevleri antijene özgül antikor üreterek antijenlere karşı humoral immün cevabta rol almaktır. İmmünglobulin genlerinin yeniden dizaynı ile her birinin kendine has antijeni olan immünglobulin molekülünün olduğu çok sayıda B lenfosit oluşumu gerçekleşmektedir. B lenfositler

olgunlaştıktan sonra kemik iliğinden lenfoid dokulara göç ederler ve CD19, CD20 ve CD21 gibi B lenfositlere özgü yüzey immünglobulinlerince kolayca tanınırlar. Antijenlerin hücre yüzey immünglobulinlerine bağlanan antijenler B lenfositleri aktifleştirebilir ve plazma hücresine dönüşerek antikor üretirler(40).

T lenfosit öncülleri kemik iliğinden timusa giderler ve burada olgun T lenfositler haline gelerek hücre sel immün cevapta rol alırlar. T lenfositler Timusta kendine özgü CD3, CD4 ve CD8 gibi hücre yüzey reseptörlerini kazanırlar. CD4 ve CD8 reseptörlerinden yalnızca birini kazanan hücreler iki ana gruba ayrılırlar. Bunlardan CD8+ olan hücreler; sitotoksik hücreler olup hedef hücrelerin öldürülmesi, immün işlevi baskılanmasında rol alırlar ve baskılayıcı T lenfositler olarak adlandırılırlar (17). CD4+ hücreler ise; B lenfositler ve makrofajlar gibi diğer immün hücreleri aktive ederler ve yardımcı T lenfositler diye adlandırılırlar. T lenfositler de kendine has antijenleri tanıyan benzersiz TCR moleküllerine sahiptirler. T lenfositler sadece hücre yüzeyinde MHC molekülü bulunan peptidlere tepki verirler(39).

2.1.3.3 Nötrofil/Lenfosit oranı

Nötrofil-Lenfosit oranı günümüzde sıkça karşılaştığımız, yüzlerde araştırma makalesinde ana konu olan bir parametredir. Bu parametre oranlanan substratları göz önüne aldığımızda enflamasyonu gösteren bir belirteçtir. Bu denli kullanımın amacı da günümüzde bu çok kolay ulaşılabilir, rutin olarak bakılan, ucuz bir parametre olmasındandır.

2.2 Koroner Arter Hastalığı İçin Risk Faktörleri

KAH patogenizinde yaş (kadınlarda 55 yaş üstü, erkeklerde 45 yaş üstü), erkek cinsiyet, aile hikayesi ve erken menapoz değiştirilemeyen risk faktörleridir, ilaçlarla modifiye edilebilen hiperlipidemi, hipertansiyon, DM ve yaşam tarzı değişikliğiyle modifiye edilebilen fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı ise değiştirilebilir risk faktörleridir(41-46). Ayrıca klasik risk faktörlerine dışında endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein ve C

reaktif protein (CRP) düzeylerindeki yüksekliklerde yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

2.2.1 Yaş; KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Erkeklerde her geçen 10 yılda, riskte artar ve erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlarda riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğinkiyle eşit olduğunu gösterir(47). AHA klavuzu erkekler için 45 yaş ve üstündekileri kadınlarda ise 55 yaş ve üstündekileri yaşından dolayı önemli bir risk faktörü olarak görmektedir.

2.2.2 Cinsiyet; Menapoz öncesi dönemdeki kadınlarda erkeklerden daha az koroner arter hastalığını görülmektedir. Bunun nedeni ise reproduktif dönemde kadınlardaki östrojenin koruyuculuğudur. postmenopozal dönemdeki 60 yaş ve üstündeki kadınların riski erkeklerle eşitlenmektedir. Bunun nedeni menopoz sonrası dönemde, östrojen üretiminin azalması, serum LDL düzeyi artarken HDL düzeyinin azalmasıdır. Diyabet varlığı premenapozal kadınlarda koruyuculuğu ortadan kaldırmaktadır(48).

2.2.3 Aile hikayesi; Bilinen bütün risk faktörleri göz önüne alındığında, aile öyküsünün koroner kalp hastalığı gelişmesi bakımından anlamlı bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Kişinin bir yakınında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsünün olması koroner arter hastalığı açısından en güçlü ailesel risk faktörüdür. Baba yada birinci derece erkek akrabalarında 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı bulunması, o kişide ateroskleroz gelişimini ve buna bağlı AKS geçirme riskini 1,3-1,6 kat yükseltmektedir(49). Elli iki ülkede gerçekleştirilen INTERHEART olgu-kontrol çalışmasının yakın zamanda yayınlanan bir analizinde, anne ya da babada geçirilmiş Mİ olması AKS için güçlü bir risk faktörü olarak belirtilmektedir(50).

2.2.4 Sigara: Gençlerde veya yaşlılarda, tüm ırklar için, her iki cinsiyette ve içilen sigara miktarı ile doğru orantılı olarak koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki bulunur. KAH için sigara değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. MI insidansı günde en az 20 adet sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre bayanlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat riski

artmıştır(51). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlere bakıldığında, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha sık koroner trombüsünün olduğu saptanmıştır(52). Aktif sigara içiciliğinin bilinen ciddi bir risk faktörü olmasının yanında, pasif içiciliğinin yani sigara dumanına çevresel olarak maruz kalmanında değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(53). Sigara içiciliğine son verilmesi, koroner kalp hastalığının görülmesinin düşüşü ile paraleldir. Sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması durumunda göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyesine bir yıldan daha az bir sürede iner. 35 yaşındaki bir kişinin sigarayı bırakması koroner kalp hastalığı görülme sıklığını azalttığını ve yaşam süresini de 3 ile 5 yıl uzattığı hesaplanmıştır(54).

2.2.5 Hipertansiyon; Yüksek kan basıncı birçok epidemiyolojik çalışmada KAH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı (PAH), böbrek yetersizliği ve daha yakın zamanda atriyal fibrilasyonun (AF) bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(55, 56). Koroner kalp hastalığı, normotansiflerde hipertansiflere göre 2-3 kat daha azdır(44). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut koroner sendrom riskinin görülmesini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncındaki 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu diğer risk faktörlerinden bağımsız bir durumdur(57). Hayat boyunca hipertansiyonlu hastalarda KAH gelişme riski anlamlı derecede artmıştır. KAH olmayan, %20' sini hipertansiyon tedavisi alan 30 yaş ve üstü 1,25 milyon hastayla yapılan bir kohort çalışmada, hipertansiyonu olan hastaların hayat boyu KAH gelişme riski %63.3 iken normal kan basıncı olanların %46.1 olarak bulunmuştur(58). Ayrıca kan basıncı yüksekliği yanında nabız basıncı da önemli bir etkidir. Nabız basıncı, sistolik basınç ile diyastolik basınç arasındaki farktır. Özellikle yaşlılarda görülen izole sistolik hipertansiyon ve sıklıkla buna eşlik eden nabız basıncındaki artışın vasküler olayların görülmesinde ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(45).

2.2.6 Diabetes Mellitus; Kişide Diabetes mellitus olması koroner arter hastalığıyla eşdeğer olarak görülmektedir. Diyabet, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk etkenidir(46). Diyabetik hastalarda tüm ölümlerin %

60'ndan KVH'lar sorumludur. Tip-1 ya da tip-2 diyabeti olan insanlarda KVH riski iki-üç kat daha fazladır, bu risk kadınlarda orantısız bir şekilde daha da yüksektir(59). Diyabet, özellikle tip-2 diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı çok sayıdaki diğer KAH risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri dislipidemi, hipertansiyon, obezite, albüminüri, prokoagülasyon ve inflamasyon belirteçlerini içermektedir(60-62). Diabet, ateroskleroza hızlandırmıyorsa bile trombotik olayları teşvik ederek ateroskleroza bağlı olay riskini arttırabilir. Diabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri yükselir(63). Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC)'nin bir açıklamasında belirttiği gibi diyabet bir kardiyovasküler hastalıktır(48).

2.2.7 Dislipidemi; Aterosklerotik damar hastalığı patogeneğinde LDL kolesterölün öncü rol oynadığı birçok kaynaktaki gösterilmiştir(64-67). Yüksek serum LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız major risk faktörleridir(68). Total kolesteröl ve LDL düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir(69). Düşük yoğunluklu lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterölü uzaklaştırarak koruyucu etki göstermektedir. HDL ile ateroskleroz arasında ters yönde bir bağ vardır. HDL'deki her 1 mg/dl'lik düşüş durumunda koroner kalp hastalığı olayları riskinde %2 ile %3 arasında artış bildirilmektedir(70, 71). Plazma lipoprotein a yüksekliğinin genç yaşta olan iskemik serebrovasküler olay (SVO) ve AKS için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir(72).

Birçok randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanan sağlam ve gözardı edilemeyecek veriler total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol (LDL-K) düzeylerindeki düşmelerin kardiyovasküler hastalıkları önleyebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, TK ve LDL-K düzeylerinin düşürülmesi tedavinin birincil hedefleri olmayı sürdürmektedir(73).

2.2.8 Obezite; Obezite pek çok ülkede epidemik boyuta ulaşan ve prevelansı giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir(74). Obezite; diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, ve bazı kanserlerin görülme olasılığını ciddi bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir(75).

2.2.9 Fiziksel inaktivite; Fiziksel aktivite, kan basıncını düzenler, HDL-kolesterol düzeyini artırır, insülin rezistansını düzeltir ve vücut ağırlığını azaltır(76). Düzenli yapılan egzersizlerle, kişilerin ani ölüm riskinin azaldığı ancak hareketsiz kişilerin bir egzersiz programına başlamasıyla ani kardiyak ölüm riskinde bir artış olduğu belirtilmektedir. Aktif hareketli bir yaşam sürenlerin MI görülme riskinin, sedanter yaşayanlara göre % 35-55 daha az olduğu hesaplanmıştır.

2.3 Tanı Araçları

2.3.1 Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Üst ve alt ekstremitelerden bakılan kan basınçlarının farklı çıkması, düzensiz nabız, kalpte üfürüm duyulması, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı tariflenmesi ve karın içi kitleler NSTEMİ dışındaki tanıları düşündüren fiziksel bulgulardır(77).

2.3.2 Elektrokardiyogram

Elektrokardiyografi (EKG) akut koroner sendromların tanısında çok değerli bir tanısal araçtır. Ayrıca terapötik alternatiflerin tayin edilmesinde de yararlıdır. Acil servise başvuruda AKS olan hastalarda çekilen ilk EKG'nin %20 olasılıkla normal olabileceği unutulmamalıdır. 2013 tarihli son rehberlerde kapı-EKG zamanının 5 dk olması önerilmektedir. Hastalar seri EKG takipleri ile izlenmelidir. Daha önce çekilmiş bir EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir(78). NSTEMİ' in karakteristiği olan EKG bulguları, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişikliği şeklindedir(5).

Israrlı ST yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMİ'yi düşündürür. İlk çekilen EKG normal veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada

semptomlar geliştiğinde ilave EKG'leri çekilmelidir ve EKG kayıtları asemptomatik iken çekilenlerle karşılaştırılmalıdır(79). ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı, ST segment depresyonunun derinliği iskeminin yaygınlığı ve prognozuyla alakalı bilgi verebilir. İki veya daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment çökmesi; hastanın klinik değerlendirmesi ile uyumluysa, AKS'yi göstermede önemlidir ve prognostik değer taşır. Geçici ST elevasyonu varlığı yüksek risk göstergesidir. İzole T dalga negatifliği kötü prognozla ilişkili değildir. Ancak hızlı tanı ve tedaviyi tetikleyici etkisi olur(80).

EKG çekimleri ilk başvurudan sonra göğüs ağrısı veya semptomların tekrarı durumunda 3. 6. 9. ve 24. saatte, tekrar çekilmelidir. Normal bir EKG'nin varlığı NSTEMI AKS olasılığını dışlamadığı akılda bulundurulmalıdır. Çünkü yapılan çalışmalar normal EKG nedeniyle acil ünitelerinden taburcu edilen olguların %5' ine sonradan akut miyokard enfarktüsü (AMI) veya UAP tanısının konduğunu göstermiştir (81). Yine yapılan bir çalışmada, AMI hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'inde tanısız olmadığı ve yine hastaların %20'nde normal olduğu saptanmıştır(78).

NSTEMI AKS diyebilmenin en pratik yolu EKG çekilerek (EKG'de ısrarcı ST yüksekliğinin olmadığını görerek) ve diğer olası tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) bize NSTEMI ve kararsız anjinayı birbirlerinden ayırmamızda yardımcı olur. Görüntüleme teknikleri ise bize ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye almak için kullanılmaktadır. Tanı, bulgular ve risk sınıflandırması birbirleriyle yakından ilişkilidir.

2.3.4 Biyokimyasal belirteçler

Kardiyak troponinler, NSTEMI ile kararsız anjinanın ayırımında, tanıyı koymada ve risk sınıflandırmasını yapmakta önemli derecede olanak sağlamaktadır. Troponin değeri, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine kıyasla daha özgül ve duyarlı belirteçtir. Miyokart hücre hasarı var diyebilmek kardiyak troponin düzeylerinin yüksekliği ile sağlanabilmektedir. NSTEMI-AKS yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden oluşan zengin trombüslerin

distalde emboliler oluşturması sonucu meydana gelmektedir. Dolayısıyla troponin aktif trombüs oluşumunun göstergesi de olabilir(82). Miyokartta iskemi düşünöldüğünde (EKG değışiklikleri,göğüs ağrısı veya yeni oluştuğu düşünölen kalp duvarı hareket kusuru) troponin düzeylerinin artışı miyokart enfarktüsünün göstergesidir(83).

Miyokart enfarktüsü hastalarında bulguların ilk ortaya çıkımasından sonraki yaklaşık 4 saat içinde troponinler yükselmeğe başlar ve kontraktıl bileşenlerdeki proteoliz nedeniyle de kanda 2 hafta kadar yüksek düzeyde seyredebilir. NSTE-AKS'deki küçük çaptaki troponin yükselmeleri 48-72 saat içinde genelde kaybolmaktadır. Troponin T veya troponin I olması arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Çalışma verilerindeki farklılıkları örneklem kalıplarındaki değışkenlikler, çalışmaya katılma kriterleri çeşitliliği, farklı tanısal sınır değeri olan analizlerin kullanılmasına bağlanmaktadır.

Klinik tanıyı dışlamak (negatif öngördürücü değeri) veya doğru tanıyı koydurma yetisi yüksek olan bir test büyük önem taşımaktadır. Miyokart enfarktüsü için kardiyak troponinin tanı koydurucu sınır değeri, üst referans sınırdaki kesinsizlik (değışkenlik katsayısı) oranı $\leq$ % 10 olan bir analiz yöntemiyle ölçöldüğünde normal referans popülasyonunda 99. yüzdilik dilimi aşan (üst referans sınır) değerdır. Bu sınır değerin faydası birkaç çalışma ile kanıtlanmıştır(84, 85).

Yakın zamanda kullanıma sunulmuş yüksek veya çok yüksek duyarlıklı analizlerin alt ölçüm sınırları 10-100 kat daha aşağı çekilmiş olup analiz kesinliği gerekliliklerini karşılamaktadırlar. Bundan dolayı artık göğüs ağrısı olan kişilere miyokart enfarktüsü tanısı koymak daha sık ve daha erken dönemde olmaktadır. Hasta kabulde tek bir testin miyokart enfarktüsü için negatif öngördürücü değeri %95'den yüksek olup en azından önceki analizlerde bir dizi ölçümle ancak sağlanan yüksek bir orandır. Ancak çok erken safhada hasta gözden kaçabilmektedir. Başvurudan sonraki 3 saat içinde hastaya yapılan ikinci bir testle miyokart enfarktüsü için testin duyarlılığı % 100'e varmaktadır(86, 87).

2.4 Görüntüleme

2.4.1 İnvaziv olmayan görüntüleme

Ekokardiyografi İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde ulaşılabilirliğinin kolay olması nedeniyle koroner olaylarda en önemli görüntüleme seçeneğidir. KAH'ta Sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru bir biçimde değerlendirilebilmektedir. İskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi tecrübeli kişilerce yakalanabilmektedir. Dahası ekokardiyografi ile aort diseksiyonu, aort darlığı, perikard efüzyonu, hipertrofik kardiyomiyopati ve akciğer embolisi de tanımlanabilir(88).

Stres testi kararsız anjinalı hastalarda anstabil plak varlığında artmış kardiyak yük ile birlikte akut oklüzyon riskinin ortaya çıkma olasılığından dolayı kontraendike olarak görülmekle birlikte düşük ve orta riskli olan hastalardan en az 12-24 saat boyunca göğüs ağrısı ve kalp yetersizliği semptomları olmamış ise stres testi güvenle yapılabilir. Egzersiz yapamayacak hastalarda farmakolojik stres testi alternatif olarak düşünülebilir. Farmakolojik stres testi dobutamin veya bir vazodilatör ajan olan adenozin ile yapılabilir(89).

Günümüzde iskeminin belirlenmesi için multidedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı yaygın olarak kullanılmakta olup koroner anatominin doğrudan görüntülenmesini sağlamaktadır. Birçok çalışmada tarama testi olarak kullanılmış ve normal olması halinde yüksek negatif öngördürücü değerler ve mükemmel sonuçlar bildirilmiştir(90-94).

2.4.2 İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında bizlere eşsiz bilgiler sağlayan koroner anjiyografi görüntülemede altın standarttır. Hastanın, EKG bulguları ve ekokardiografisinde görülen bölgesel kalp duvarı hareket kusurları beraberliğinde yapılacak koroner anjiyografiyle suçlu lezyon sıklıkla tanımlanabilmektedir. Yüksek riski olan ve ayırıcı tanısı kesinleşmeyen hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir. Tanısal EKG değişikliklerinin olmadığı semptomları devam eden akut trombotik tıkanmaların ekarte edilmesinde de anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

Koroner arterlerde trombus varlığını düşündüren tipik anjiyografik görüntüler; düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi anormal görüntülerdir. Koroner lezyonlarda Şiddet derecesini değerlendirmenin zor olduğu durumlarda, tedavi stratejisinin kararlaştırılmasında, ilk başlangıcından 5 gün geçtikten sonraki zamanda uygulanan intravasküler ultrasonografi veya fraksiyonel akış rezervi çalışmaları yararlı olabilmektedir(95).

2.5 SYNTAX skorumlama sistemi

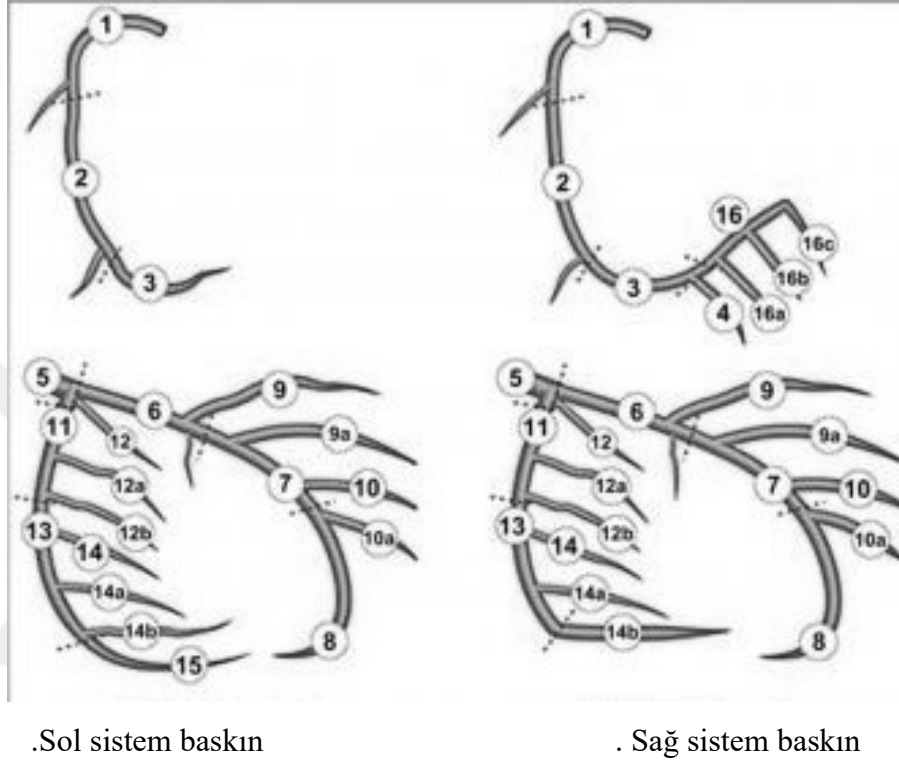
koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunan syntax skoru anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler gözönünde bulundurularak hazırlanmıştır(96). SYNTAX skorumlama sistemi, sol ana koroner arter lezyonu olan ve/veya üç damar hastalarında en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla klinisyenlere yardımcı olmak için geliştirilmiştir(97, 98). Uzun yıllar boyuncada, revaskülarizasyon seçenekleri arasında karar vermede önemli bir araç olarak görülmüştür(99, 100).

Syntax skoru aşağıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır;

1. AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin, ‘Arterial Revascularization Therapies Study’ (ARTS) çalışması için düzenlenmiş şekli
2. Leaman skoru
3. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Duke ve ‘International Classification for Patient Safety’ (ICPS) bifurkasyon sınıflama sistemi
6. Uzman görüşleri

Tüm bu sınıflamalar kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özellikleri saptamak için kullanılmaktadır. Syntax skorumlaması ise gerekli tüm bu değişkenlerin sınıflamaya dâhil edilerek kullanım alanı genişletilmiş ve daha doğru verilerin elde edilmesi sağlanmıştır.

Koroner damar segmentlerinin tanımlanması: Koroner damar segmentleri AHA tarafından belirlenen ,ARTS I ve ARTS II çalışmaları ile yeniden düzenlenen şekliyle tanımlanmıştır (101). Bu sistem ile koroner arter yatağı on altı segmente ayrılmış ve Syntax skorlama sistemine dahil edilmiştir (şekil 2).



Şekil2: koroner arter segmentleri

Leaman skoru: Lümen çapındaki darlığın ciddiyeti ve bu darlığın olduğu segmentin LV miyokard dokusunun beslenmesine olan katkısı gözönüne alınarak belirlenir(102). Sağ baskın bir sistemde, LV'ün % 16' sını sağ koroner arter (RCA), % 56'sını LAD ve % 28' ini sirkümfleks arter (CX) beslemektedir. Sol baskın bir sistemde ise RCA, LV'ü beslemez, bu nedenle LV'ün % 66' sını LAD, % 33' ünü ise CX besler. Bu oranlara dayanarak her bir segment için ağırlık faktörleri belirlenmiştir. Her bir koroner segmentin LV kan akımına katkısı (ağırlık faktörü) Leaman skorunun hesaplanması için çarpım faktörü olarak kullanılır. 1.5mm'den geniş damarlarda, lümen çapında % 50' den fazla daralmaya neden olan lezyonlar kritik olarak kabul edilirken buna uymayan lezyonlar syntax skorlamasına

dahil edilmemektedir. Bununla birlikte, skorlamaya alınan lezyonlar tam tıkanmaya (%100 darlık) neden olan ve olmayanlar (%50-99 darlık) olarak ikiye ayrılır. Tam tıkanmaya neden olan lezyonların çarpım faktörü 5, olmayanların 2'dir. Syntax skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve puanlamaya katkıları tabloda gösterilmiştir (tablo 1).



Özellikler	Puanlamaya katkısı
- Çap daralması - Tam tıkanma - Kritik lezyon (%50-99)	X 5 X 2
Tam tıkanma (TT) - Süre > 3 ay ya da bilinmiyor - Kör sonlanma - Köprüleme - TT sonrası görülen ilk segment - Yan dal (YD)	+ 1 + 1 + 1 + 1 / görünmeyen her segment için +1
Trifikasyon -1 hastalıklı Segment -2 hastalıklı Segment -3 hastalıklı Segment -4 hastalıklı Segment	+ 3 + 4 + 5 + 6
Bifürkasyon - Tip A, B, C - Tip D, E, F, G - Açılanma < 70 derece	+ 1 + 2 + 1
Aorta osteal darlık	+ 1
Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+ 2
Uzunluk > 20 mm	+ 1
Ciddi kalsifikasyon	+ 2
Trombüs	+ 1
Yaygın hastalık / küçük damarlar	+ 1 / her segment için

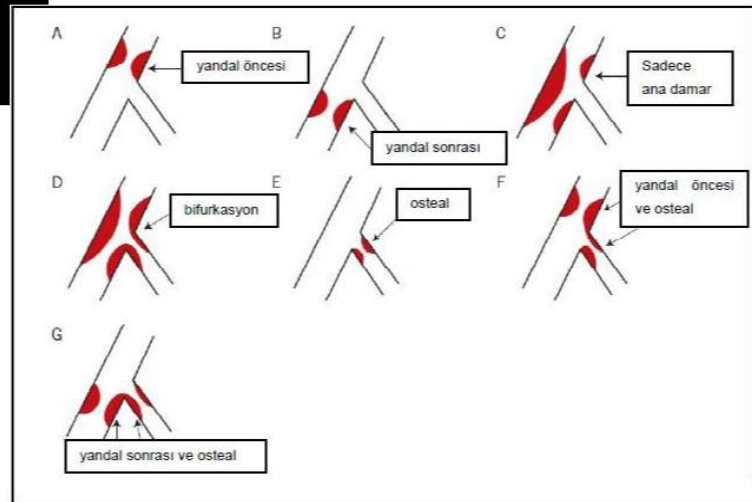
Tablo1: SYNTAX skorlamasında kullanılan lezyon özellikleri ve puanlamaya katkıları

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sisteminde, uzunluk, egzantrisite, açılanma, yan dal tutulumu, kalsifikasyon, darlığın ciddiyeti ve trombüs varlığı gibi parametreler yer almıştır(103).

Lezyonlar ise Tip A (yüksek başarı, düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı, yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. Bu şekilde belirtilen lezyon özellikleri syntax skorlama sistemine eklenmiştir (Tablo 1).

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akımın olmaması tam tıkanma olarak adlandırılmaktadır (104). Bununla birlikte tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı kollateraller ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (> 3 ay), tıkanıklığın uzunluğu, kör sonlanması, tıkanıklık bölgesinde yan dal varlığı ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme kollaterallerin olması gibi parametreler syntax skorlamasında kullanılmaktadır (Tablo 1).

Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi: Ana damar ve yan dalın ($>1.5\text{mm}$) birleşim noktasına bifurkasyon denmektedir. Sadece 5/6/11, 6/7/9, 7/8/10, 11/13/12a, 13/14/14a, 3/4/16 ve 13/14/15 numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları bifurkasyon olarak kabul edilmektedir(105). (Şekil 3)



Şekil3: Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflaması

Skorlama sistemindeki sorular esas olarak iki gruptan oluşmaktadır;

- İlk üç soru; baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısı sorgulamaktadır

- Son dokuz soruda ise lezyon özellikleri sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular tekrarlanmaktadır. Syntax skarlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam syntax skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Bilgisayar programı tarafından hesaplama algoritmasının tamamlanmasının ardından, her lezyonun özelliklerini, puanını ve toplam syntax skorunu belirten bir tablo kullanıcıya verilir.

Syntax skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir. Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu peruktan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu açısından değerlendirilir(99).

2.6 SYNTAX II Skarlama Sistemi

SYNTAX I skoru sadece koroner anatomiye inceleyerek oluşturulan bir skarlama sistemidir. Syntax II skoru, karmaşık koroner arter hastalığı olan hastaların uzun vadeli kişiselleştirilmiş bir risk değerlendirmesine izin vererek KABG ve PCI arasındaki karar vermeyi iyileştirmek için tasarlanmış SYNTAX I skorunun hesaplanmasının ardından, yaş, hastanın kreatinin klirensi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), ana koroner lezyonunun olup olmaması, cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve periferik arter hastalığı olup olmaması durumları hesaba katılarak yapılan skarlama sistemidir (106-108). Bu skarlama hastanın PKG veya KABG'ye gitmesi durumunda 4 yıllık tahmini mortaliteyi vermektedir(109).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Vaka Seçimi

Bu çalışma 01.01.2018 – 01.01.2019 tarihlerinde Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalında polikliniğe ve acil servise başvuran hastalar seçilerek yapılmıştır. Dışlama kriterlerinden sonra toplam 100 NSTEMI tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif olarak dizayn edildi.

Bu çalışma için 21.05.2019 tarihli gün ve 2019/4-4 karar sayısı ile Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından kabul edilmiştir. Bu çalışma, NSTEMİ tanısı olupta girişimsel işlem yapılmış hastalarda nötrofil/lenfosit oranının SYNTAX II ile ilişkisini inceleyen bir çalışmadır. NSTEMİ tanısı “İsrarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları 2015 ESC Kılavuzuna göre tanımlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların geriye yönelik kayıtları incelenerek NSTEMİ tanısı olanlar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların kardiyoloji yoğun bakıma yatışından sonraki bazal rutin kan tetkikleri geriye yönelik sistemden taranarak kaydedildi. Tam kan sayımında hemogram, hemotokrit, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayısı, absölü nötrofil, nötrofil / lenfosit yüzdesi ve platelet sayısı verileri elde edildi. Hastaların tam kan sayımı CELL-DYN Ruby cihazında, biyokimyasal parametreleri ise Abbott c1600 cihazında çalışılmıştır.

3.2 Dışlama kriterleri:

- a) Alkolik hastalar
- b) KC yetmezliği olan hastalar
- c) Böbrek yetmezliği tanısı olan veya GFR < 30 olan hastalar
- d) Sistemde verileri eksik veya verilerine ulaşamadığımız hastalar
- e) Malignitesi olanlar
- f) Kemoterapi alan immunsuprese hastalar
- g) Kemik iliği hastalığı olanlar, primer nötrofil hastalıkları, otoimmün hastalıklar
- h) Prostetik kapak hastaları

Tedavi alan ve / veya arteriyel kan basıncı > 140/90 olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus (DM), hastaların mevcut diyabetik ilaç kullanması ve / veya açlık kan şekeri seviyesi ≥ 126 mg / dL olarak tanımlandı. Hiperlipidemi (HL), kolesterol seviyesi > 200 mg / dL, trigliserit seviyesi > 150 mg / dL, dislipidemi öyküsü ve / veya anti-lipidemik tedavi kullanılarak tanımlandı. Aktif sigara içenler veya çalışmaya dahil edilmeden 1 ay öncesine kadar en az 1 paket / yıl sigara içme öyküsü olan hastalar olarak düşünüldü. Multivessel hastalığı, görüntülerde >% 50 daralması olan 2 veya daha fazla majör epikardiyal koroner arter kanıtı olduğunda tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg) kare yüksekliğe (m) bölünmesiyle ölçülmüş olup kaydedildi.

3.3 Koroner anjiyografi ve primer perkütan girişim

Selektif koroner anjiyografi, Judkins tekniği kullanılarak 30 kare/saniye çoklu açılı görüntülerde gerçekleştirilmiştir. Anjiyogramlar en az iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. Anlaşmazlık durumlarında, nihai karar oy birliği ile verilmiştir. İşlem sırasında aspirin (300 mg), klopidoğrel (600 mg'lık yükleme dozu ve 75 mg'lık bir idame dozu) ve fraksiyonlanmamış heparin (70 IU / kg bolus) uygulanmıştır. Tirofiban, PKG sırasında operatörün tercihinə göre uygulanmıştır. Çift antiplatelet tedavi, beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör bloker ve statin, tüm katılımcılar için idame tedavisi olarak uygulandı.

3.4 SYNTAX II Skor

PKG için SYNTAX II, daha önce tarif edildiği gibi hastaların temel klinik özelliklerinden türetilmiştir (107). SYNTAX II hesaplanarak puanlar, önceden tanımlanmış bir algoritmaya göre, 6 klinik değişken (yaş, cinsiyet, LVEF, CrCl, KOAH ve periferik arter hastalığı (PAH) dikkate alınarak eklenmiştir. Kreatin klirensi hesaplamak için Cockcroft ve Gault formülü kullanıldı (111). 2-boyutlu ekokardiyografide LVEF'i değerlendirmek için M-mod ekokardiyografi uygulanmıştır. EuroSCORE tanımına göre KOAH, akciğer bozukluklarına bağlı bronkodilatörlerin veya steroidlerin uzun süreli kullanımı olarak tanımlanmıştır (101). Periferik vasküler hastalık Arteriyel

Revaskularizasyon Tedavileri Çalışması Bölüm I (ARTS I) tanımına uygun olarak tanımlandı (112).

3.5 İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25" programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normalitesini belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standartile, kategorik değişkenler için ise % olarak belirtilmiştir. Normal dağılımlı sürekli değişkenler Student t testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler Ki kare testi veya Fischer Exact testi ile istatistiksel analizi yapılmıştır.

Bağımsız değişkenlerin biribiri arasındaki ilişkiyi tanımlamak için lineer regresyon analizi kullanılmıştır. P değeri $< 0,25$ olanlar lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde backward step yöntemi kullanılarak final modeline ulaşılmıştır. Lojistik regresyon analizinde anlamlı parametreler majör advers kardiyak olayların bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı "p" değeri ile yorumlanmıştır. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlıdır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 100 hasta dahil edilmiş olup bu hastalar syntax skoruna göre grup 1 ve grup 2' ye ayrılmıştır. Grup 1 (Syntax II <23) 59 hastayı kapsamakta olup, grup 2 ise (Syntax II >32) ise 41 hastayı içermektedir. Grup 1' in yaş ortalaması 72.2 ± 7.2 iken, Grup 2' nin yaş ortalaması 75.0 ± 8.3 dur. Grup 1' de erkek hasta oranı 29 (%49.2) iken grup 2 nin erkek hasta oranı 19 (46.3) tür. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). demografik verilerden DM, sigara, PAH, ve HL insidansı grup 2 de grup 1 den daha yüksek izlendi ($p < 0.001$).

KOAH ve HT açısından ise gruplar arası farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$). Önceki PKG öyküsü ve aile öyküsü grup 2 hastalarında daha yüksek oranda görülmesine rağmen ($p < 0.05$), geçirilmiş inme öyküsü gruplar arasında benzerlik gösterdi ($p > 0.05$). VKİ, kalp atım hızı, glukoz değeri, kreatin değeri, trigliserit değeri, HDL, LDL, EF, hemoglobin ve platelet değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Syntax skor, Syntax II, total kolestrol, beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, NLR değerleri ise grup 2 de grup 1'e göre istatistiksel olarak belirgin farklılık göstermiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Değişkenler	Grup 1 Syntax II <23 (n= 59)	Grup 2 Syntax II >32 (n= 41)	P değeri
Yaş, yıl	72.2±7.2	75.0±8.3	0.646
Cinsiyet, n, erkek, %	29 (49.2)	19 (46.3)	0.782
DM (%)	2.4	2.8	0.035
Sigara, n, %	10 (16.9)	23 (56.0)	< 0.001
HT, n, %	15 (25)	18 (43)	0.354
HL, n, %	9 (15)	17 (41)	< 0.001
KOAH, n, %	4 (6)	6 (14)	0.512
PAH, n, %	3 (5)	8 (19)	< 0.001
Önceki PKİ öyküsü, n, %	7 (11)	12 (29)	0.012
Geçmiş inme öyküsü, n, %	3 (5)	5 (12)	0.344
Aile hikayesi, n, %	7 (11)	15 (36)	< 0.001
Kalp hızı (atım/dk)	76.3±6.6	79.1±7.3	0.580
VKİ (kg/m ²)	26.2±4.0	24.9±4.2	0.084
Syntax skor	13.7±5.3	30.6±5.0	< 0.001
Syntax II skor	22.3±5.7	30.3±5.4	< 0.001
SVEF (%)	58.5±2.8	57.3±3.1	0.053
Glukoz (mg/dL)	116.2±54.6	118.9±59.1	0.817
Kreatin (mg/dL)	0.9±0.3	0.8±0.2	0.173
Kreatin Klirens (ml/min)	62.6±25.1	74.6±36.1	0.070
Total kolesterol (mg/dl)	166.4±40.1	183.6±39.0	0.034
Trigliserit (mg/dl)	155.6±63.7	160.1±45.8	0.351
HDL (mg/dl)	32.0±9.0	31.0±8.2	0.678
LDL (mg/dl)	110.6±30.0	106.6±28.5	0.498
Beyaz küre sayısı (10 ³ × µL)	10.3±3.0	15.9±3.3	< 0.001
Nötrofil (/ml)	8.5±3.8	10.2±5.4	0.024
Lenfosit (/ml)	1,8±0.7	1.4±0.7	0.022
NLR	5.5± 4.2	8.5±7.3	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.2±1.7	15.8±2.7	0.342
Platelet (10 ³ × µL)	239.5±61.9	237.7±70.3	0.895

DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PAH: periferik arter hastalığı, PKİ: peruktan koroner işlem, MAKO: majör advers kardiyak olay, VKİ: vücut kitle indeksi, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, YYL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, DYL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 2. ST segment elevasyonu olmayan hastalarda temel demografik ve klinik özellikler

Lojistik regresyon analizinde Syntax II (Relative risk (RR): 2.150; %95 güven aralığı (GA): 1.539– 3.272; p = 0.001) ve NLR (RR: 1.836; %95 GA: 0.888–2.324; p = 0.005), NSTEMİ’nin çok değişkenli bağımsız prediktörleri olarak belirlendi (Tablo 2).

	Çok değişkenli RR, 95% GA	Çok değişkenli p değeri
SYNTAX II skor	2.150 (1.539-3.272)	0.001
EF	1.008 (0.800-1.271)	0.945
LDL	1.006 (0.981-1.031)	0.638
NLR	1.836 (0.888-2.324)	0.005
* lojistik regresyon analizi EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GA: güven aralığı, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, NLR: nötrofil/lenfosit oranı, RR: rölatif risk		

Tablo 3. ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsünün bağımsız belirleyicileri

5.TARTIŞMA

Halen kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde başlıca mortalite nedenleri arasında olup, koroner girişimsel işlemler dahil tüm medikal yöntemlerle mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu hastalıklar arasında AKS sık görülen nedenlerden olup, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. AKS, sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız ve ani ölüm tablosuyla karşımıza çıkabilir. Göğüs ağrısı ile gelen hastalar, tıbbi ülkemizde acil kliniğine başvuran hastalın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çok yaygın görülen göğüs ağrısı yakınması ile AKS hastalarının ayrımı önem arz etmektedir. Tıbbi olarak AKS' ye yaklaşımda büyük mesafeler katetmemize rağmen, hastaneye başvurular yinede yüksek seviyelerdedir.

NSTEMİ tanısı alan ve girişimsel tedavi uygulanan hastalarda nötrofil / lenfosit oranının, koroner arter hastalığı şiddet ve yaygınlığını ölçen Syntax II ile ilişkisini inceleyen çalışmamızın sonuçları diğer literatür bilgileri ile uyumluluk göstermiştir. Henüz güncel çalışmalarda yeterli seviyeye ulaşamayan Syntax II ile ilgili çalışmalar dikkate alındığında çalışmamızın güncel literatüre faydalı bir şekilde ek bilgiler sağlayacağını düşünüyoruz.

Syntax II, PKG ile ilgili SYNTAX puanının karar verme gücüne katkıda bulunmak için geliştirilmiştir. Anatomik ve klinik değişkenlerin birleştirilmesiyle oluşturulan yeni skorlama sistemi, orijinal, tamamen anatomik SYNTAX' a göre mutlak bir üstünlük gösterir (107). Girasis ve ark. (113), SIRTAX (Koroner Revaskülarizasyon için Paklitaksel-Eluting Stentleri) çalışmasında anatomik SYNTAX' ı yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu ile konbine ederek, STEMİ hastalarında olayları tahmin etmek için yararlı bulmuşlardır. Anatomik SYNTAX ile karşılaştırıldığında, klinik SYNTAX 5 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede daha güçlü bir ayırt edici güç göstermiştir (108). Benzer şekilde, ARTS II çalışmasında (Arteriyel Revaskülarizasyon Tedavileri II Çalışma), klinik SYNTAX 5 yıllık bir süre boyunca hem mortaliteyi hem de kompozit iskemik sonlanım noktalarını önemli ölçüde yordamıştır (114).

Rencuzogullari ve ark. (115), tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, kontrast kaynaklı nefropatisi olan hastalar daha yaşlı olup başvuru sırasında tahmini artmış GFR, düşük LVEF ve artmış PAD insidansı mevcuttu. Bu nedenle, SYNTAX -II değeri yüksek olan hastalarda kontrast kaynaklı nefropati insidansı da artar. Farooq ve ark. (116) SYNTAX' ye önemli klinik değişkenlerin eklenmesiyle daha iyi ve daha spesifik hasta kategorizasyon sonuçlarının elde edilebileceğini bildirmiştir. EuroSCORE ve SYNTAX kombinasyonu, KAH hastalarında yalnızca SYNTAX ile karşılaştırıldığında advers olaylar için gelişmiş bir risk tahmin yeteneği göstermiştir (117,118). SYNTAX- II, PKG uygulanan STEMİ hastalarında MACE'yi tahmin etmek için üstün bir araçtır (119).

Rencuzogullari ve ark. (120), KAH şiddeti ile yeni başlayan atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkiyi SYNTAX ve SYNTAX- II skorlarını kullanarak kapsamlı bir şekilde değerlendirdi. Yüksek SYNTAX- II ve AF arasında güçlü bir korelasyon vardı ve AF'li hastaların çalışmalarında uzun dönem takiplerinde daha kötü prognoz vardı. Başka bir çalışmada, Rencuzogullari ve ark. (115), PKG ile tedavi edilen STEMİ hastalarında SYNTAX- II ve kardiyak rüptür arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. SYNTAX- II'nin STEMİ hastalarında kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Karakoyun ve ark. (121), hemoglobin A1c ve SYNTAX-II arasındaki ilişkinin orijinal SYNTAX ile olandan daha güçlü olduğunu bildirmiştir.

Bilindiği gibi yıllardan beri nötrofillerin, iskemi ve reperfüzyon sonrası miyokard hasarındaki potansiyel zararlı etkileri gösterilmiştir. Bugün artan verilerin ışığında bu hücrelerin doku hasarına yol açan akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olmasıyla beraber, direkt olarak miyokardiyal doku hasarını gösterebilir. AKS'da bu hücreler fonksiyonel olarak aktiftirler. Nötrofillerin sorumlu plaklardaki lokal infiltrasyonu bize bunların, plak destabilizasyonunda önemli rollerinin olduğunu göstermektedir (122). Nötrofiller ile plateletlerin birlikteliği yara iyileşmesi sırasında nötrofiller klasik iyileşme kaskadını başlatırken, plateletler endotel hücrelerine adezyonunu artırır (123). Aynı zamanda nötrofillerden salınan çeşitli

mikromoleküller koagülasyonu hızlandırıp trombüs oluşumunu sürdürür. Nötrofiller, plateletleri aktive ederler ve platelet P-selektin ekspresyonunu artırır (124).

Nötrofiller akut miyokard infarktüsünde (AMI) inflamatuvar cevabın oluşmasında elastaz, miyeloperoksidaz, serbest oksijen radikalleri ve çeşitli hidrolitik enzimler (ör: asid fosfataz) gibi pek çok mediyatörleri sekrete ederler. Bu mediyatörler doku hasarı ve plak rüptürü ile ilişkilendirilmektedir (125). AMI’de artmış nötrofil sayısı, no reflow fenomenine yol açan mikrosirkülasyonda oluşan lökosit platelet agregasyonu (126), artmış infarkt sahası (127), olumsuz anjiyografik sonuçlar (128) ve hem NSTEMI (129) hem de STEMI’da kısa dönem prognozla (130) ilişkili bulunmuştur.

Lenfositler aterosklerozda inflamatuvar cevabın düzenleyicisi olarak görev alırlar (131). Lenfosit apoptozisin artışı da inflamatuvar süreçte lenfopeniye yol açar (132). Apoptotik hücrelerin zayıf fagositozuna bağlı oluşan apoptotik hücrelerin zayıf klerensi, nekrozu indükleyen sekonder proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) salgılanmasına yol açar. Aynı zamanda lenfositlerin özellikle CD 4 T lenfosit sayısı immün sistemin düzenleyicisi olarak karşımıza çıkar ve AMI sonrası düşük lenfosit sayıları kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir. AMI’de görülen lenfopeni, akut strese verilen cevapta artmış endojen kortizol sekresyonu ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (133). Blum ve ark. AMI hastalarında CD4 ve CD4/CD8 oranının azaldığını biliyorlardı (134). CD4 sayısı düşük olan ve günler içinde CD4 sayısında düzelme olmayan hastalarda, infarkt ve ölüm gelişme ihtimali daha ileri düzeydedir.

İyi bilinmektedir ki, nötrofiller infarkt sahasına en erken gelen hücrelerdir ve 1-3 gün içinde en ağır infiltrasyonu yapmaktadırlar. infarktın iyileşme sürecinden ve fibrozisin ana sorumlusudurlar. Hayvan modellerinde baz alınan aterosklerotik plaklarda (135) ve AKS geçiren hastaların sorumlu plaklarında nötrofil invazyonu gösterilmiştir (122). Kapiller endotele

adezyonu sonrasında, Nötrofiller büyük ve sert hücreler olması, koroner iskemiyi takiben kapiller reperfüzyonu engelliyor olabilir. nötrofillerin aynı zamanda vazokonstrüktör etkileri olan tromboxan-B2 ve lökotrien-B4 gibi mediyatörlerin salgılanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Nötrofiller iskemik ve reperfüze alanlarda proteolitik enzimler ve reaktif oksijen radikalleri salgılayarak miyosit hasarını ağırlaştırır (131). Hatta no-reflow fenomeni direkt nötrofil lokalizasyonu ile ilişkili olabilir.

Nötrofil sayısının artışı kan vizkozitesini ve hiperkoagülobilitenin artışı ile de ilişkilidir (136). Artan nötrofil sayısı STEMI'da (137) ve periferel arter hastalığında (138) da yüksek kardiyak olay ile ilişkilidir. Özellikle artmış nötrofil sayısı STEMI hastalarında geniş infarkt sahasının bir göstergesidir (137). Genel olarak çalışmaların gösterdiği WBC sayısının prognoz açısından AKS ve kronik koroner arter hastalığında, hem kısa dönem hem de uzun dönemde anlamının sınırlı olduğudur. Neden olarakta yapılan çalışmalarda ortalama yaşın ileri olması ve yaşla birlikte genel olarak kemik iliği baskılanmasıdır. WBC sayısı genelde yaşla birlikte azalır ve AKS gibi akut stres durumlarında beklenen artışı sağlamayabilir (139). Bundandır ki WBC sayısı daha az güvenilir bir parametredir. Pek çok çalışma NLR ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

NLR değerinin kardiyak olaylar açısından AKS ve stabil KAH'da bağımsız bir risk faktörü olduğunu, KABG operasyonu sonrası ise düşük survey ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışmadan sonra, Kaya H ve ark. (140) NLR düzeyi ile ateroskleroz yaygınlığı arasındaki ilişkiyi saptadı. NLR 2,5 ve üzerinde sensitivitesi % 62, spesifitesi % 69'du ve NLR yaygın ateroskleroz grubunda, hafif ateroskleroz ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırası ile 4.1 ± 3.0 , 2.4 ± 1.2 ve 1.9 ± 1.2). CAPRGE (141) (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) ve SOLVD (142) (Studies of left ventrikular dysfunction) çalışmaları, özellikle nötrofiller olmak üzere total WBC sayısının kardiyovasküler olaylarda artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tamhane ve ark. (143) ise yüksek NLR'nin hastane içi ve 6 aylık takip sonunda hem mortalite hem de reinfarktüs açısından anlamlı oluşuyla birlikte, yine hem hastane içi hem de 6 ayın

sonunda inme insidansını da yüksek saptadılar. Aynı zamanda NLR yüksek olan hastalar, hastane içi majör kanama oranları açısından daha yüksek risk taşıyordu.

Azab ve ark. (125) yaptığı bir başka çalışmada ise, NSTEMi geçiren hastalarda kısa ve uzun dönemde $NLR > 4,7$ ve üzerinde anlamlı öngördürücü olduğu ancak çalışma hangi NLR'nin daha önemli olduğu sorgulanıyordu. (Ör: başlangıcı, sonuncu, maksimum veya ortalaması). Çünkü bilindiği üzere, nötrofillerin dolaşımında yaklaşık 7 saat kadar kısa bir ömürleri vardı. Beklenenin tersine, tüm NLR ölçümleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Yine Azab B. ve ark. yaptığı çalışma bilinen KAH olmayan diyabetik hastalarda NLR'nin kardiyak olaylar açısından prediktif değerini gösterdi (144). NLR hakkındaki asıl bilmemiz gereken hangi aralıkları normal kabul edeceğimiz ve hangi orandan sonra prognostik değer taşıdığıdır.

Genel olarak yapılan çalışmalarda 2,5 ile 5,0 oranı üstünde anlamlı prognostik değerler bildirilmiştir. Ancak 2,5,,tan 11'e kadar aralıklarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin G.K. Lee ve ark (145) yayınladıkları bir makalede sınır değerler araştırılmış ve 5,0 ve üstündeki oranların anlamlı olduğu bulunmuştur. Akpek ve ark. (146) akut miyokard infarktüsü sonrası hastane içi mortalite ile koroner akım ve NLR arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda NLR ve primer PCI sonrası TIMI akımı ile majör kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda CRP ile NLR ilişkiliydi ve korelasyon gösteriyordu. Başvuruda ölçülen hs-CRP değeri $> 5,3\text{mg/L}$ üzerinde olan hastalarda, hs-CRP no-reflow fenomeni ile ilişkisi bakımından % 84 sensitivite, % 83 spesifite gösteriyordu. Aynı zamanda NLR, $> 3,3$ üstünde % 74 sensitiviteye % 83 spesifiteye sahipti. Hastalar NLR $> 3,3$ değerine göre ikiye ayrıldıklarında, çok damar hastalığı ve no-reflow fenomeni NLR yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hastane içi majör kardiyak olaylar da NLR'nin yüksek olduğu grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

PCI sonrası, prosedürel takip boyunca salınan serbest oksijen radikalleri ile nötrofil fonksiyonlarında tutarlı değişiklikler olduğu ve hücre

yüzeyindeki $\beta 2$ integrin Mac-1 upregülasyonu gözlenmiştir (147,148). Koroner arter balon hasarı sonrası restenoz nötrofil infiltrasyonu ile ilişkilidir (149) ve farklı tip stentleme farklı nötrofil yanıtları oluşturur. Mac-1'in aktivasyonunun çıplak metal stent implantasyonundan 24-48 saat sonrası hızlandığı görüldü ve özellikle restenoz gelişen hastalarda bu daha çok belirgindi (150). Aksine ilaç kaplı (sirolimus) stent implantasyonu sonrası Mac-1 aktivasyonunun baskılandığı görüldü (151). Bilindiği üzere stent içi restenozda pek çok faktör rol oynar (151).

Altta yatan nedenlerin araştırmakla beraber, inflamasyonun restenoz için en önemli bir risk faktörü olduğu görülmektedir (152). Genel olarak inflamasyon, iki mekanizma ile stent içi restenoza yol açar. Birincisi stent implantasyonu sonrası mekanik hasara bağlı gelişen lokal vasküler inflamasyon, ikincisi ise işlem öncesi mevcut olan sistemik inflamatuvar durumdur. Turak M ve ark yaptığı çalışmada, işlem öncesi yüksek NLR'nin, stabil ve unstabil hastalarda, çıplak metal stent implantasyonu sonrası restenoz riskinde kuvvetli ve bağımsız bir tahmin öngörücüsü olarak vurgulamıştır (153).

Gibson ve ark. yaptıkları çalışma gösterdi ki, NLR'nin hem pre-operatif, hem de post operatif yüksekliği atriyal fibrilasyon gelişiminde anlamlı bir öngördürücüydü. Ancak aksine CRP düzeyleri NLR ile uyumlu değildi ve CRP'nin ne pre-operatif ne de post-operatif yüksekliği, yeni atriyal fibrilasyon gelişimi ile anlamlı ilişki göstermiyordu (154). Granülositlerin adrenerjik reseptörlere, lenfositler ise kolinerjik reseptörlere sahip olması WBC subgruplarının dağılımında otonomik sinir sisteminin de katkısının olduğunu düşündürmüştür (155). Sonuç olarak yüksek NLR'nin yüksek sempatik / parasempatik oranını göstermektedir. Artmış sempatik cevap yüksek oksijen tüketimini tetiklemekte, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa yol açar (156).

KAH tanılı hastalarda serum demirinin rolü ise hala tartışmalıdır. inflamatuvar cevap duodenal demir emilimini azaltarak demir dengesine etki edebilir. Makrofajlarda demir tutulumunun artması serum demir konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanır (157). Özellikle yapılan iki

çalışmada gösterildi ki, düşük serum demiri KAH tanılı hastalarda pro inflamatuvar etki ile ilişkiliydi (158) ve ileri yaşta artmış mortalite riski doğuruyordu (159). Bu bulgular ışığında Papa A ve ark. (160) yaptıkları çalışmada düşük serum demir düzeylerinin kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu saptadılar. Çalışma, NLR ile CRP, serum demir ve HDL'yi kapsayan kardiyak ölümle ilişkili belirteçleri içeriyordu ve yüksek CRP, düşük serum demiri ile düşük HDL düzeyleri NLR yüksekliği ile korelasyon gösteriyordu. Çalışmanın sonuçlarından biri de, her ne kadar diğer çalışmalarla örtüşmese de WBC'nin kardiyak ölümlerdeki prediktif değerini kaybettiğini gösterdi. Kardiyak mortalite daha çok NLR ile ilişkiliydi.

Bilindiği gibi SYNTAX skoru anjiyografik bulguları baz alan bir skorlama sistemi olup, KAH'ın ciddiyetini ve kompleks lezyonları derecelendirmemizi sağlar (96). Gahin D.Y. ve ark yaptığı çalışmada iki önemli bulgu saptadılar. Bunlardan birincisi SS, diyabet, yaş ve EF'ye ek olarak NLR ile de bağımsız olarak uyumluydu. İkincisi NLR seviyelerindeki asıl artışların SS en yüksek olan grupta saptandığıydı (161). SYNTAX ile saptanan KAH yaygınlığında artış nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması ile, yani yüksek NLR ile ilişkiliydi. Hiperkolesterolemi, granülopoezisin hızlanması, kemik iliğinden mobilizasyonunda artış ve azalmış klirens bağli olarak nötrofiliye neden olur (162). Dahası, endotel iyileşmesinde nötrofil sayısının artmasına sebep olan çeşitli sitokinler ve kemokinler ile damar duvarındaki kolesterol depozitleri selektin, integrin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artırır. Damar duvarına migrasyon gerçekleşikten sonra, plateletler, monositler ve makrofajlar gibi diğer hücre tipleri ile birlikte pro-inflamatuvar ve aterojenik etkilerini ortaya çıkar (163). Bu yüksek inflamatuvar aktivite aterosklerotik plakların stabilitesini bozarak rüptür riskini artırır buda AKS için zemin oluşturur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda plazma NLR oranı syntax skoru yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek gözlemlendi.

Bizim çalışmamızın verileri literatür ile uyumlu olup, bu konuda yapılan birçok çalışmayla paralellik göstermektedir. Özellikle NSTEMİ' da hücrel fonksiyonlar aktif olup sorumlu lezyondaki nötrofil infiltrasyonu plakların destabilizasyonunda ne kadar önemli görev aldığını göstermektedir. NLR seviyeleri ise hastane içi kısa dönem mortalite açısından prognozu belirlemek için daha elverişlidir. Özellikle NSTEMİ hastalarında artmış nötrofil sayısı geniş infarkt sahasının bir göstergesidir. Anatomik ve klinik değişkenlerin birleştirilmesiyle oluşturulan SYNTAX -II' nin anatomik SYNTAX' a göre belirgin üstünlüğü olup, bizim çalışmamızda yüksek NLR düzeyleri yüksek SYNTAX -II skoru ile paralellik göstermiştir. Ayrıca, NLR basit, ucuz, bir test olup, NSTEMİ tanılı hastalarda kısa dönem mortalite ve morbidite açısından bize faydalı bilgiler sağlayabilir. Sonuç olarak; NLR düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

7.KAYNAKLAR

1. Members: ATF, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2012;33(13):1635-701.
2. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, et al. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2013;41(5):373-8.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(7):1366-74.
4. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. The American journal of cardiology. 2002;90(3):248-53.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction: Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. European Heart Journal. 2007;28(20):2525-38.
6. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-

ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). The American journal of cardiology. 2006;97(4):437-42.

7. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. Critical pathways in cardiology. 2010;9(3):164-9.

8. Falk E, Shah pK, Fuster V. Coronary plaque disruption Circulation. 1995;92:657-71.

9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. New England journal of medicine. 1992;326(5):310-8.

10. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2010;362(23):2155-65.

11. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. European heart journal. 2006;27(19):2285-93.

12. Kozan Ö, Zoghi M, Ercan E, Tengiz İ. Temel Kardiyoloji. Kronik Kalp Yetersizliği Güneş Tıp Kitapevleri Ankara. 2011;10(3):612.

13. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011;364(3):226-35.

14. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.

15. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001;103(22):2705-10.

16. McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102(4):374-9.
17. Davies MJ, Woolf N, Rowles P, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Heart*. 1988;60(6):459-64.
18. Hansson GrK, Libby P, Schönbeck U, Yan Z-Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2002;91(4):281-91.
19. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1262-75.
20. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
21. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-h, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *Jama*. 1999;281(10):921-6.
22. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1177-8.
23. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83(3):361-6.
24. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development: functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1872-8.
25. Hatmi ZN, Saeid AK, Broumand MA, Khoshkar SN, Danesh ZF. Multiple inflammatory prognostic factors in acute coronary syndromes: a prospective inception cohort study. *Acta Medica Iranica*. 2010:51-7.

26. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):246-51.
27. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Mainar L, Heatta AM, et al. Relationship between low lymphocyte count and major cardiac events in patients with acute chest pain, a non-diagnostic electrocardiogram and normal troponin levels. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):251-7.
28. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2000;86(4):449.
29. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60.
30. Altun B, Turkon H, Tasolar H, Beggi H, Altun M, Temiz A, et al. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX Score. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014;74(2):108-15.
31. Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, Yıldız A, Akpınar O, Icen YK, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64(6):423-9.
32. Chen J, Chen M-H, Li S, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2014:25940.
33. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
34. Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, et al. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in

patients with acute coronary syndromes. *Journal of cardiovascular medicine*. 2013;14(11):807-14.

35. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2006;97(7):993-6.

36. Zucker-Franklin D. *Atlas of blood cells: function and pathology*: Edi. Ermes; 1988.

37. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature reviews immunology*. 2006;6(3):173.

38. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory investigation*. 2000;80(5):617.

39. AK A, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology* 5th ed Philadelphia: Saunders. 2003;299.

40. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins S, Cotran R. *Pathology Basis of disease*. China: WB Saunders. 2004.

41. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.

42. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149-55.

43. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, ez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *JAMA*. 1998;279:119-24.

44. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(7):454-60.

45. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.
46. Kumar A, Cannon CP, editors. *Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I*. Mayo Clinic Proceedings; 2009: Elsevier.
47. Peterson S, Peto V, Rayner M. *British Heart Foundation Coronary Heart Disease Statistics 2005 Edition*. I; 2005.
48. Grundy S, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, and Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association *Circulation*. 1999;100:1134-46.
49. Fuster V, Aleksander R, O'rourke R. *Hurst's the heart*. 10. baskı. İstanbul; 2002.
50. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 2011.
51. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction A.450-6.
52. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y-h, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(18):1276-82.
53. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *Jama*. 1995;273(13):1047-53.
54. Wippermann J, Albes JM, Brandes H, Kosmehl H, Bruhin R, Wahlers T. Acute effects of tourniquet occlusion and intraluminal shunts in beating heart surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003;24(5):757-61.
55. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, 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. *The Lancet*. 1990;335(8692):765-74.

56. Wa W. Mensah ga, croft JB. increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United states, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003;108:711-6.
57. Stratton J. Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults *Circulation*. 1991;83:1692-7.
58. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1· 25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
59. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: Geneva: World Health Organization; 2011.
60. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
61. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):413-20.
62. UN K. Khot MB. Bajzer CT. Sapp SK. Ohman EM. Brener SJ. Ellis SG. Lincoff AM. Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
63. Marso S, Mak K, Topol E, editors. Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Seminars in interventional cardiology*: SIIC; 1999.
64. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(24):1700-7.

65. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg R, Havel R, Frost P, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(6):2089-112.
66. Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris: A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *European heart journal*. 1997;18(5):754-61.
67. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): International Medical Pub; 2002.
68. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *Bmj*. 1991;303(6797):276-82.
69. Leren P. The Oslo diet-heart study: eleven-year report. *Circulation*. 1970;42(5):935-42.
70. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Task Force Report-Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *European Heart Journal*. 1998;19(10):1434-503.
71. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
72. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *Journal of clinical pathology*. 2000;53(7):487-96.
73. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.

74. Yanovski SZ, Billington CJ, Epstein LH, Goodwin NJ, Hill JO, Pi-Sunyer FX, et al. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(17):2581-9.
75. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*. 1994;272(3):205-11.
76. PAYDAK H, ALKAN LM, Timurkaynak T, Yalçın R, Çengel A, Caymaz O, et al. Kalp Dışı Cerrahi Uygulananlarda Perioperatif_ Kardiyak Morbiditeyi Belirleyen Faktörler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 1997;25:461-70.
77. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2007.
78. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Annals of emergency medicine*. 1998;31(1):3-11.
79. Members ATF, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008;29(23):2909-45.
80. Fesmire F, Percy R. Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med*. 1998;31:3-11.
81. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the

Multicenter Chest Pain Study). The American journal of cardiology. 1989;64(18):1087-92.

82. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109(4):465-70.

83. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document. Heart. 2008;94(10):1335-41.

84. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2009;361(9):868-77.

85. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. New England Journal of Medicine. 2009;361(9):858-67.

86. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clinical chemistry. 2010;56(4):642-50.

87. Weber M, Bazzino O, Estrada JLN, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. American heart journal. 2011;162(1):81-8.

88. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(5):954-70.

89. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. Manual of cardiovascular medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

- 90.** Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(18):1642-50.
- 91.** Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Goldstein J, Karkabi B, et al. Impact of 64-slice cardiac computed tomographic angiography on clinical decision-making in emergency department patients with chest pain of possible myocardial ischemic origin. *The American journal of cardiology*. 2007;100(10):1522-6.
- 92.** Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, et al. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93(11):1386-92.
- 93.** Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, et al. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(8):693-8.
- 94.** Chang S-A, Choi SI, Choi E-K, Kim H-K, Jung J-W, Chun EJ, et al. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. *American heart journal*. 2008;156(2):375-83.
- 95.** Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, vant Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
- 96.** Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
- 97.** Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery

bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):961-72.

98. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circulation: cardiovascular interventions*. 2009;2(4):302-8.

99. members ATF, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. 2014;35(37):2541-619.

100. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(24):2550-83.

101. Serruys P, Unger F, Van Hout B, Van den Brand MJ, Van Herwerden L, Van Es G, et al. The ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study): background, goals and methods. *International journal of cardiovascular interventions*. 1999;2(1):41-50.

102. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation*. 1981;63(2):285-99.

103. Ryan T, Faxon D, Gunnar R, Kennedy J, King S, Loop F, et al. Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty.

Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:529-45.

104. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, et al. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *The American journal of cardiology*. 1997;80(11):1419-23.

105. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2000;49(3):274-83.

106. Granger C, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-53.

107. Farooq V, van Klaveren d, steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of sNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639-50.

108. Xu B, G  n  reux P, Yang Y, Leon MB, Xu L, Qiao S, et al. Validation and comparison of the long-term prognostic capability of the SYNTAX score-II among 1,528 consecutive patients who underwent left main percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular interventions*. 2014;7(10):1128-37.

109. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang Y-J, Garcia-Garcia HM, et al. Predictive performance of SYNTAX score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2014:CJ-14-0204.

110. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.

111. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic euroscore. *Eur Heart J* 2003;24:882–3.

- 112.** Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of coronary risk by SYNTAX and derived scores: synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1219–30.
- 113 .** Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653–62.
- 114.** Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, Serruys PW; ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317–26.
- 115.** Rencuzogullari I, Çağdaş M, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, Gürsoy MO, et al. Association of Syntax Score II with Contrast-induced Nephropathy and Hemodialysis Requirement in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J* 2018;48:59–70.
- 116.** Farooq V, Vergouwe Y, Räber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012;33:3098–104.
- 117.** Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, et al. EuroSCORE refines the predictive ability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2010;159:103–9.
- 118.** Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, Girasis C, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, et al. A global risk approach to identify patients with left main or 3-vessel disease who could safely and efficaciously be treated with percutaneous coronary intervention: the SYNTAX Trial at 3 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:606–17.
- 119.** Wang G, Wang C, Zhang Y, Wang P, Ran C, Zhao L, et al. Usefulness of the SYNTAX score II to predict 1-year outcome in patients with primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2016;27:483–9.

- 120** Rencuzogullari I, Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, Gürsoy MO, Artaç İ, et al. Propensity score matching analysis of the impact of Syntax score and Syntax score II on new onset atrial fibrillation development in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12504.
- 121.** Karakoyun S, Gökdeniz T, Gürsoy MO, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, Altıntaş B, et al. Increased Glycated Hemoglobin Level is Associated With SYNTAX Score II in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology* 2016;67:384–90.
- 122.** Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration in culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;160: 2894-2900.
- 123.** Manfredi AA, Rovere-Querini P, Maugeri N. Dangerous connections: neutrophils and the phagocytic clearance of activated platelets. *Curr Opin Hematol* 2010;17: 3-8.
- 124.** Plukota E, Woody NM, Szpak D, et al. Expression, activation and function of integrin (alfa)M(beta)2 (Mac-1) on neutrophil derived microparticles. *Blood* 2008;112: 2327-2335.
- 125.** Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ration predicting short and long term mortality after non ST elevation miyocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470-76.
- 126.** Mehta JL, Nichols WW, Mehta P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: relevance to reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1988;11: 1309-16.
- 127.** Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, et al. Neutrophil count and infarction. *Int J Cardiol* 2004;97: 155-56.
- 128.** Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiografic outcomes in ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93: 532-36.
- 129.** Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pasromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts majör in hospital vents in patients with a non ST segment elevation acute coronarty syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32: 561-68.

- 130.** Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J, et al. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Rev Port Cardiol* 2004;23: 1387-96.
- 131.** Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53: 31-47.
- 132.** Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348: 138-150.
- 133.** Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79: 812-14.
- 134.** Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226-1230.
- 135.** Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *Faseb J*. 2001 May;15(7): 1149-57.
- 136.** Madjid M, Awan I, Willerson JT, et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44: 1945-56.
- 137.** Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. White blood cell subtypes after STEMI: temporal evolution, association with cardiovascular magnetic resonance derived infarct size and impact on outcome. *Inflammation*. 2011;34(2): 73-84.
- 138.** Haumer M, Amighi J, Exner M, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2005;41(4): 610-617.
- 139.** Gidron Y, Armon T, Gilutz H, Huleihel M. Psychological factors correlate meaningfully with percent-monocytes among acute coronary syndrome patients. *Brain Behav Immun* 2003;17: 310-5.
- 140.** Kaya H, Ertaç F, Gıslamoğlu Y, Kaya Z, Atılğan ZA, Çil H, Çalışkan A, Aydın M, Oylumlu M, Soyduń MS. Association between neutrophil to

lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. Clin Appl Thromb Hemost 2012.

141. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle FA, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRICE Investigators. Leukocyte count is an independent predictor of recurrent ischemic events. Stroke 2004;35: 1147-1152.

142. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and non ischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Am J Cardiol 1999;84: 252-257.

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

144. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. Angiology; 2012;64:456-65.

145. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, Poh KK. The long term predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction, Q J Med 2012;105: 1075-82.

146. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, gahin Ö, Elcik D, Çelik T, Ergin A, Gibson CM. relation of neutrophil / lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse events in patients with ST elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Am J Cardiol 2012;110: 621-7.

147. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1146-1150.

148. Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, et al. Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. Circulation 1998;97: 2511-2518.

- 149.** Welt FGP, Edelman ER, Simon DI, et al. Neutrophil, not macrophage, infiltration precedes neointimal thickening in balloon-injured arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2553-2558.
- 150.** Inoue T, Sata M, Hikichi Y, et al. Mobilization of CD 34 positive bone marrow derived cells after coronary stent implantation: Impact on restenosis. *Circulation* 2007;115: 553-561.
- 151.** Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev. Cardiol* 2011;9: 53-62.
- 152.** Turak O, Özcan F, Gökçeyen A, Tok D, Sökmen E, Büyükkaya E, Aydoğdu S, Akpek M, Kaya MG. Usefulness of neutrophil to leukocyte ratio to predict bare metal stent restenosis. *Am J Cardiol* 2012 Nov 15;110(10): 1405-10
- 153.** Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil – lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105: 186-191.
- 154.** Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases and inflammatory bowel diseases. *Ther Apher* 2002;6: 387-357.
- 155.** Das UN. Beneficial effects of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent fatty Acids* 2000;63: 351-62.
- 156.** Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420: 853-9.
- 157.** Park BJ, Shim JY, Lee HR, Lee JH, Jung DH, Kim HB, Na HY, Lee YJ. Relationship of neutrophil – lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clinica Chimica Acta* 412(2011): 925-929.
- 158.** Lee SD, Huang CY, Shu WT, et al. Proinflammatory states and IGF-1 level in ischemic heart disease with low or high serum iron. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 50-6.
- 159.** Corti MC, Guralnik JM, Salive ME. Serum iron level, coronary artery disease and all cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79: 1207.

- 160.** Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta* 395 (2008): 27-31.
- 161.** Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, Weber C, Soenlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122(18): 1837-1845.
- 162.** Drechsler M, Doring Y, Megens RT, Soenlein O. Neutrophilic granulocytes – promiscuous accelerators of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(5): 839-848.
- 163.** Pettersson US, Christoffersson G, Massena S, et al. Increased recruitment but impaired function of leukocytes during inflammation in Mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *PloS One*. 2011;6(7) e22480.