

# Akut Koroner Sendrom ile Gelen Hastalarda Çok Damar Hastalığı ile Monosit/HDL-C Oranı Arasındaki İlişki

## The relationship Between Multivessel Disease and Monocyte/HDL-C Ratio In Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome

Kenan TOPRAK <sup>1</sup> <sup>1</sup> Siverek Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Akut koroner sendromlar tüm dünyada ölümün en sık nedenleri arasındadır. İnflamasyon akut koroner sendrom (AKS) etyolojisi ve patogenezi için önemli bir yere sahiptir. Bugüne kadar inflamasyonu değerlendirmek için bir çok farklı parametre kullanılmıştır. Monosit /HDL-C oranı (MHO) son yıllarda kullanıma giren yeni bir inflamasyon belirteçidir. Çalışmamızın amacı, AKS ile başvuran hastalarda MHO'nun klinik önemini saptamaktır.

**Materyal ve metod:** Bu retrospektif çalışmaya, akut koroner sendrom tanısıyla kliniğimize başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılmış 195 hasta dahil edildi. Tüm hastaların rutin hematolojik ve biyokimyasal parametreleri geriye dönük olarak incelendi. Monosit sayısının HDL kolesterole bölünmesi ile MHO elde edildi. Hastalar MHO tertillerine göre 3 gruba ayrıldı. Her 3 grup, anjiyografik özellikler ve MHO açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her 3 grup arasında bazal demografik karakteristikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, MHO arttıkça 3 damar hastalığı sıklığının da giderek arttığı tespit edildi. (sırasıyla % 12, %33, %52,  $p < 0.001$ ). Korelasyon analizinde yaş ( $r = 0.326$ ,  $p < 0.001$ ) ve MHO'nun ( $r = 0.347$ ,  $p < 0.001$ ) kritik darlık bulunan damar sayısı ile pozitif şekilde korele olduğu tespit edildi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş (risk oranı: 1.052; %95 güven aralığı: 1.020 - 1.085;  $p = 0.001$ ), MHO (risk oranı: 1.075, %95 güven aralığı: 1.036 - 1.116;  $p < 0.001$ ) ve Diyabetes mellitus (risk oranı: 2.462; %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087;  $p = 0.015$ ) çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak tespit edildi. MHO sınır değerinin  $\geq 19.1$  alınması, % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile akut koroner sendromlu hastalarda çok damar hastalığını öngördü.

**Sonuç:** MHO yeni bir inflamasyon belirteçidir. Çalışmamızda MHO'nun AKS ile başvuran hastalarda çok damar hastalığını bağımsız bir şekilde öngördüğünü tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Monosit/HDL oranı; Akut koroner sendrom; İnflamasyon; Çok damar hastalığı

### Abstract

**Background:** Acute coronary syndromes are among the most common causes of death worldwide. Inflammation has an important place in the etiology and pathogenesis of ACS (acute coronary syndrome). To date, many different parameters have been used to assess inflammation. Monocyte HDL ratio (MHR) is a new marker of inflammation that has come into use in recent years. The aim of our study is to determine the clinical significance of MHR in patients presenting with ACS.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 195 patients who applied to our clinic with the diagnosis of acute coronary syndrome and underwent coronary angiography were included. Routine hematological and biochemical parameters of all patients were analyzed retrospectively. MHR was obtained by dividing the number of monocytes by HDL cholesterol. The patients were divided into 3 groups according to their MHR tertiles. All 3 groups were compared for angiographic features and MHR.

**Results:** There was no significant difference between the 3 groups in terms of baseline demographic characteristics. However, it was determined that the frequency of 3-vessel disease increased gradually as MHR increased. (12%, 33%, 52%, respectively,  $p < 0.001$ ). In the correlation analysis, age ( $r = 0.326$ ,  $p < 0.001$ ) and MHR ( $r = 0.347$ ,  $p < 0.001$ ) were positively correlated with the number of vessels with critical stenosis. In the multivariate logistic regression analysis, age (hazard ratio: 1.052; 95% confidence interval: 1.020 - 1.085;  $p = 0.001$ ), MHR (hazard ratio: 1.075, 95% confidence interval: 1.036 - 1.116;  $p < 0.001$ ) and diabetes mellitus (hazard ratio: 2.462; 95% confidence interval: 1.192 - 5.087;  $p = 0.015$ ) were identified as independent predictors of multivessel disease. Taking the MHR cut-off value  $\geq 19.1$  predicted multivessel disease in patients with acute coronary syndrome, with a sensitivity of 71.9% and a specificity of 61.8%.

**Conclusions:** MHR is a new marker of inflammation. In our study, we found that MHR independently predicted multivessel disease in patients presenting with ACS.

**Keywords:** Monocyte/HDL ratio; Acute coronary syndrome; Inflammation; Multivessel disease

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Kenan TOPRAK

Kardiyoloji bölümü, Siverek devlet hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: kentoprak@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 04.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1067425

## Giriş

Akut koroner sendrom (AKS) dünyada önemli bir mortalite ve ekonomik yük nedenidir ve dünya çapında yılda >2,5 milyondan fazla hastane yatışlarından sorumludur (1,2). AKS'li hastaların yaklaşık %15'i bir yıl içinde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar yaşar (3).

Koroner arter, iyi gelişmiş üç katmanlı bir yapıdır. En içteki katman, dolaşımdaki arteriyel kanla temas eden endotel hücrelerle kaplı olan tunika intima olarak adlandırılır. Endotel hücreleri, sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir vasküler homeostaz mekanizmasına sahiptir ve bu mekanizmanın başarısızlığı aterosklerotik hastalık sürecine yol açar. Çok damar hastalığı, 2.5 mm veya daha fazla çapa sahip iki veya daha fazla ana koroner arterde belirgin darlık (>%70) olarak tanımlanır (4). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) ile başvuran hastaların yaklaşık %40 ila %50'sinde çok damar koroner arter hastalığı vardır (4).

Aterosklerotik sürecin başlangıcında ve ilerlemesinde inflamasyon, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonun rolü göz önüne alındığında, çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin koroner arter hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5).

Aterosklerotik lezyon bölgesindeki inflamatuvar hücrelerin plak yırtılmasında önemli bir patofizyolojik rolü vardır (6). Çeşitli sitokinlerin ve moleküllerin kaynağı olan dolaşımdaki monositler; trombositler ve endotelial hücrelerle etkileşime girerek inflamatuvar ve protrombotik süreçlerde rol oynar (7). Bu hücreler aynı zamanda aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar sürecin en önemli bileşenlerinden biridir. Akut miyokard enfarktüsünün (AMI) akut fazı sırasında yüksek monosit sayısı, plak ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (8), ayrıca monositozun, koroner arter hastalığı (KAH) ve AMI için bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır (9). Aksine, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), vazorelaksasyona yardımcı olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol oksidasyonuna müdahale ederek ve endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu arttırarak endotel hücrelerini korur (10). Son zamanlarda, monosit/HDL-C oranı (MHO), kolayca elde edilebilen laboratuvar belirteçlerinin prediktif ve prognostik değerini tek bir fraksiyonda birleştirerek, kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır (11). Sonuç olarak MHO, monositlerin proinflamatuar etkisi nedeniyle oksidatif stresi ve HDL-C'nin antioksidan ve antiinflamatuar etkisini birleştirir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MHO ve akut koroner sendrom arasındaki ilişki ortaya konmuştur (13). Akut koroner sendromlu hasta popülasyonunda, MHO, stent trombozunun ve hastane içi gelişen major kardiyak olayların yanı sıra mortalitenin bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur (14). Çalışmalar ayrıca MHO ve aterosklerotik damar yaygınlığı ve ve ateroskleroz yükü arasındaki ilişkiyi incelemiştir (11). Ancak MHO ile kritik darlık ulunan damar sayısı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar nispeten yetersiz ve çelişkilidir. Biz bu çalışmamızda, akut koroner sendrom ile anjiyografi yapılan hastalarda MHO ile kritik darlık bulunan damar sayısı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

### Çalışma popülasyonu

Bu geriye dönük çalışmada kliniğimize AKS tanısı ile başvuran ve KAG (koroner anjiyografi) yapılmış olan 195 ardışık hasta dahil edildi. AKS tanısı için güncel kılavuzlar kullanıldı. Daha önce bilinen KAH, ciddi kalp kapağı hastalığı, malignite, akut enfeksiyon, antihiperlipidemik tedavi alan, ciddi karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tip 2 diyabetes mellitus, açlık kan şekeri seviyesi  $\geq 126$  mg / dL ve/veya hastanın daha önce diyabet tanısı alınması ve tedavi edilmesi olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması ya da antihipertansif tedavi kullanıyor olmak ve/veya bilinen hipertansiyona sahip olmak hipertansiyon olarak tanımlandı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylandı (tarih: 24.01.2022, no: 22/02/16) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı.

### Biyokimyasal analiz

Merkezimize akut koroner sendromla başvuran hastaların retrospektif olarak geçmiş laboratuvar kayıtları tarandı. Anjiyografi öncesi hastalardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı parametrelerini ölçmek için otomatik bir kan hücresi sayacı (Beckman Coulter analizörü, California, ABD) kullanıldı. Kreatinin, C-reaktif protein (CRP), Na, K, albümin, ürik asit, trigliserit, HDL-C, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), hemogram dahil olmak üzere kan biyokimyasal parametrelerinin seviyeleri ölçüldü. Her hastanın monosit/HDL-C oranı ilk başvuru anındaki monosit sayısı ve HDL kolesterol değeri baz alınarak hastalardan alınan venöz kan örnekleri üzerinden standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak analiz edilen kayıtlı kan sonuçları üzerinden hesaplandı. Hastalar monosit/HDL-C oranına göre 3 tertile ayrıldı: grup 1 (MHO =  $10.6 \pm 2.7$  olanlar), grup 2 (MHO =  $18.2 \pm 2.0$  olanlar ve grup 3 (MHO =  $31.0 \pm 7.7$ ).

### Koroner anjiyografi

Tüm hastalara standart Judkins tekniği ile femoral veya radial yaklaşımla koroner anjiyografi yapıldı. Tüm hastaların kayıtlı anjiyografik görüntüleri iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. Aterosklerotik damarlar görsel olarak ciddi obstrüksiyon varlığına göre numerik olarak sınıflandırıldı. Majör epikardiyal arterlerde %70 ve üzeri darlık, kritik damar hastalığı olarak adlandırıldı.

### İstatistiksel analiz

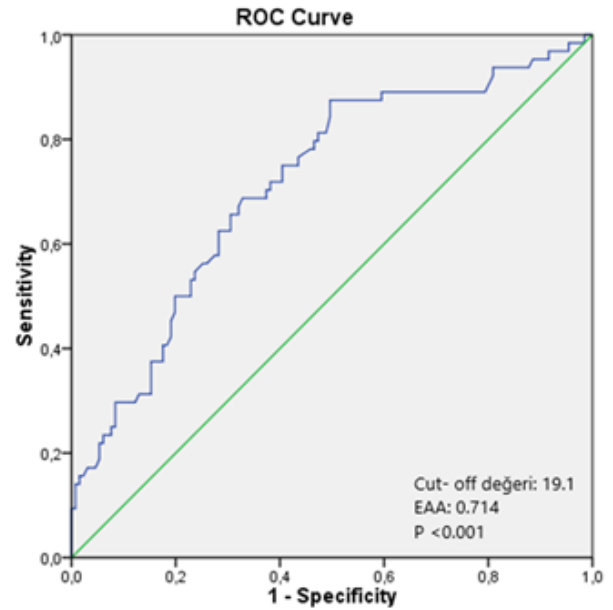
Tüm istatistiksel hesaplamalar için Sosyal Bilimler için İstatistik Programı 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD veya median (25-75. çeyreklikler) olarak ifade edildi ve dağılıma göre Student t veya Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak ifade

edildi ve Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyonunu belirlemek için Spearman veya Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. 3 damar hastalığının bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. MHO'nun 3 damar hastalığını öngörmedeki kesme (cut-off) değerinin belirlenmesi için Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 195 hasta dahil edildi. Hastalar MHO tertillerine göre 3 gruba ayrıldı. Grupların bazal karakteristik, laboratuvar ve anjiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar arasında bazal demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak, MHO arttıkça hastalarda çok damar hastalığı bulunma sıklığının da giderek arttığı tespit edildi (sırasıyla % 12, %33, %52,  $p < 0.001$ ). MHO düşük olanlarda kandaki HDL oranı daha yüksek idi (1., 2., 3. tertillerde sırasıyla  $40.2 \pm 11.3$ ,  $34.1 \pm 5.0$ ,  $30.2 \pm 7.1$ ,  $p < 0.001$ ). Ayrıca lenfosit ve monosit sayısı çok damar hastalığı olanlarda daha yüksek idi ( $p < 0.001$ ). Yapılan korelasyon analizinde, Monosit/HDL oranı ile çok damar hastalığı ( $r = 0.347$ ,  $p < 0.001$ ) ve yaş ( $r = 0.326$ ,  $p < 0.001$ ) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (Tablo 2). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş (risk oranı: 1.052; %95 güven aralığı: 1.020 - 1.085;  $p = 0.001$ ), MHO (risk[odds] oranı: 1.075, %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087;  $p < 0.001$ ) ve diyabetes mellitus (risk oranı: 2.462; %95 güven aralığı: 1.192 - 5.087;  $p = 0.015$ ) çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak tespit edildi (Tablo 3).

MHO sınır değerinin  $\geq 19.1$  alınması, % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile akut koroner sendromlu hastalarda çok damar hastalığını öngördü (Şekil 1).



**Şekil 1.** Monosit/HDL Oranının çok damar hastalığını öngördürmedeki ROC (receiver operating characteristics) eğrisi analizi, Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda başvuru sırasındaki monosit sayısı/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) oranı (MHO) eşik değerinin 19.1 den büyük olması % 71.9 duyarlılık ve % 61.8 özgüllük ile çok damar hastalığını öngördürür, EAA:eğri altında kalan alan

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	1.Tertil n=65	2.Tertil n=65	3.Tertil n=65	P
Değişkenler	10.6 ± 2.7	18.2 ± 2.0	31.0 ± 7.7	
Yaş,yıl	60.4 ± 11.9	60.7 ± 12.4	61.8 ± 11.5	0.796
Cinsiyet, erkek (%)	37 (56)	51 (78)	47 (72)	0.23
Hipertansiyon (%)	35 (53)	39 (60)	38 (58)	0.761
Diabet (%)	17 (26)	21 (32)	19 (29)	0.743
Sigara (%)	33 (50)	47 (72)	45 (69)	0.22
Glukoz (mg/dl)	161.2 ± 98.4	154.7 ± 70.0	144.1 ± 58.8	0.449
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.067
Ürik asit (mg/dl)	5.1 ± 1.7	5.3 ± 1.3	5.6 ± 2.0	0.225
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.728
Trigliserid (mg/dl)	184.1 ± 140.5	175.4 ± 80.7	217.3 ± 139.5	0.128
HDL (Yüksek dansiteli Kolesterol) (mg/dl)	40.2 ± 11.3	34.1 ± 5.0	30.2 ± 7.1	0.000
LDL (Düşük dansiteli Kolesterol) (mg/dl)	101.5 ± 39.2	115.8 ± 36.7	110.8 ± 37.8	0.100
C- reaktif protein (mg/dL)	1.0 ± 2.5	0.8 ± 1.1	1.0 ± 1.3	0.714
Hematokrit (%)	41.8 ± 6.0	43.6 ± 5.5	42.9 ± 5.9	0.189
Hemoglobin (gr/l)	13.2 ± 2.0	13.9 ± 1.8	13.7 ± 2.1	0.069
Platelet (10 <sup>6</sup> /µL)	266.7 ± 71.8	266.4 ± 61.3	274.2 ± 80.0	0.779
Nötrofil(10 <sup>6</sup> /µL)	6507 ± 2773	7799 ± 3327	7168 ± 4325	0.117
Lenfosit(10 <sup>6</sup> /µL)	1752 ± 739	2223 ± 837	2782 ± 1042	<0.001
Monosit(10 <sup>6</sup> /µL)	444 ± 155	654 ± 115	1168 ± 933	<0.001
3 damar hastalığı (%)	8 (12)	22 (33)	34 (52)	<0.001

MHO: Monosit/HDL Oranı

**Tablo 2.** Çok damar hastalığı ile MHO ve yaş arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	r	p
Monosit/HDL Oranı	0.347	<0.001
Yaş	0.326	<0.001

**Tablo 3.** Çok damar hastalığının bağımsız öngördürücülüğünü gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR (% 95 güven aralığı)	p
Yaş	1.052 (1.020 – 1.085)	0.001
Diabet	2.462 (1.192 – 5.087)	0.015
Monosit/HDL Oranı	1.075 (1.036 – 1.116)	<0.001

## Tartışma

Bu çalışmamızda, akut koroner sendrom ile gelen hastalarda başlangıç MHO'nun 3 damar hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdik. Aynı zamanda, MHO değeri attıkça, yaş ve çok damar hastalığı oranının da arttığı görüldü. MHO parametresinin, AKS hastalarında, çok damar hastalığı için bağımsız birer risk faktörü olabileceği saptandı.

Ateroskleroz, kan akışı bozukluğu bölgelerinde ortaya çıkan, iyileşmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (15). Kolesterol içeren plazma lipoproteinlerinin bu bölgelerde subendotelial tutulması ve akış aracılı inflamatuvar değişiklikler endotel hücrelerinde aterojenik süreci tetiklediği düşünülmektedir (15,16). Bu aterosklerotik plağın merkezinde monositlerden türetilen makrofajlar, oksitlenmiş LDL'yi sindirerek ve tehlikeli köpük hücrelerini oluşturarak aktif rol alırlar. Monosit sayısının aterosklerozda plak oluşumu ve ilerlemesinin bağımsız ve anlamlı bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (17). Bath ve arkadaşları sağlıklı bireylerden ve hiperkolesterolemili hastalardan alınan monositlerin migrasyon özelliklerini incelemiş ve hiperkolesterolemik hastalardan elde edilen monositlerin sağlıklı bireylerden elde edilen monositlerden çok daha iyi göç ettiğini bulmuştur (18). Monositlerin aksine HDL-C, LDL oksidasyonunu engeller ve antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik ve faydalı vasküler etkilere sahiptir (19). HDL-C oranı arttıkça orantılı olarak bu özelliklerin daha da arttığı ortaya konulmuştur (20). Kandaki beyaz kan hücresi sayımlarındaki farklılıklar, inflamatuvar durumla ilişkilidir ve bunların kardiyovasküler hastalıklardaki öngördürücülüğü ve prognostik değeri daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (21).

Yüksek monosit sayısı ve düşük HDL-C düzeylerinin inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği gösterilmiş (19) ve MHO'nun kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (13). Bazı çalışmalarda, yüksek MHO değerleri olan primer perkütan koroner girişim (pPCI) ile tedavi edilen ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarda stent trombozu oranının 2.2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda MHO, stent trombozunun bağımsız bir öngördürücüsü olarak rapor edilmiştir (14). Bir sistemik inflamasyon belirteci olarak serum CRP seviyeleri ile ve MHO arasındaki ilişki, primer PCI ile tedavi edilen STEMI hastalarında da ortaya

konulmuştur (22,23). Koroner anjiyografi uygulanan ve koroner aterosklerozun ciddiyeti ve karmaşıklığının SYNTAX skoru (SXskor) ile değerlendirildiği stabil KAH hastalarında, MHO ve CRP seviyeleri pozitif olarak korele olduğu saptanmıştır (r= 0.390) ve yüksek SXskoru≥23 olan stabil KAH hastalarında anlamlı olarak MHO daha yüksek bulunmuştur (24). Ayrıca MHO'nun koroner aterosklerozun yükü ile bağımsız olarak ilişkili olduğu, MHO'nin SYNTAX skoru (r= 0.371) ve CRP seviyesi (r= 0.336) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu doğrulanmıştır (24). Ayrıca, MHO'nin her birim yükselmesi, yüksek SXskor riskinde %8.3'lük bir artışla ilişkilendirilmiştir (23). Başarılı bir çıplak metal stent uygulanan angina pektorisli hastalarda, en yüksek MHO'sı olanlarda restenoz oranı, en düşük MHO'sı olan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmış, MHO'nun prosedür öncesi değerinin stent restenozunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (25).

Özellikle, MHO ve CRP düzeylerinin prosedür öncesi değerleri, stent içi restenozda, çıplak metal stent implantasyondan sonra stabil veya stabil olmayan angina pektorisli olan stent dışı restenoz hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Ayrıca MHO, yüksek CRP ve ürik aside ek olarak stent içi restenozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (27). Açık göz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHO'nin STEMI hastalarında hastane mortalitesi, uzun vadeli mortalite, hastane içi majör advers kardiyak olaylar (MACE) ve uzun vadeli MACE'in bağımsız bir öngördürücüsü olduğu da gösterilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bu parametrelerin hiçbiri tek başına ele alındığında monosit sayısı veya HDL-C ile ilişkili bulunmamıştır (28,29). Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHO değerleri yüksek olan AKS'li hastalarda, hastane içi ve uzun süreli MACE oluşumu, MHO değeri düşük olan AKS hastalarına kıyasla 1.4 kat daha yüksek bulunmuştur (23). Balta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, başarılı akım sağlanan hastalara kıyasla no-reflow fenomeni gelişen STEMI hastalarında anlamlı olarak daha yüksek MHO değerleri gözlenmiş; bu hastalarda, pPCI'den sonra, MHO seviyeleri, no-reflow fenomeninin bağımsız öngördürücüsü olarak rapor edilmiştir (30). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, selektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda, MHO'nun yüksek olduğu grupta, olaysız sağkalım oranları daha yüksekti ve MHO, bu hastalarda MACE riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Ancak, yazarlar MHO'nin MACE'lerin bağımsız bir öngördürücüsü olmasına rağmen, prognostik etkisinin monosit sayımından üstün olmadığını belirtmişlerdir (29). Yapılan bir çalışmada STEMI hastalarında MHO'nun trombus tükü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Anjiyografik olarak orta dereceli koroner stenozu için fraksiyonel akım rezerv ölçümü yapılan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışma, hemodinamik olarak anlamlı lezyonları olan (fraksiyonel akım rezerv değeri ≤0.80) hastalarda MHO değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yazarlar, MHO'nun fonksiyonel olarak anlamlı anjiyografik olarak orta dereceli koroner arter stenozunun bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir (32).

Biz çalışmamızda çok damar hastalığı yaş ile MHO arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Ayrıca HDL , lenfosit ve monosit sayıları ile çok damar hastalığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Akut koroner sendromla gelen hastalarda yaş ve aterosklerotik yük arasında daha önceki çalışmalarda pozitif ilişki ortaya konmuştur (33). Ancak akut koroner sendrom başvuran hastalarda çok damar hastalığı ile MHO arasında literatürde çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Çetin ve ark.'nın yaptığı çalışmada çok damar hastalığı ile MHO arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (23) . Bunun aksine Oylumlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada çok damar hastalığı ile MHO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (12). Biz kendi çalışmamızda Cetin ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu olarak çok damar hastalığı olanlarda daha yüksek seviyelerde MHO saptadık (23). Ayrıca ilginç olarak 3. tertilde literatürle uyumsuz olarak daha yüksek lenfosit oranları saptadık. Bunun nedeni her ne kadar kesin olmasa bile , akut inflamasyona reaktif bir cevap olabilir çünkü yapılan çalışmalarda akut koroner sendromda CD4 T hücrelerinin plak anstabilitesinde rol aldığı gösterilmiştir (34). Ek olarak hem lenfositler hem de monositler, aterosklerotik sürecin başlatılmasında ve ilerlemesinde çok önemli bir role sahip olduğu daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (35). Ayrıca çalışmamızda MHO'na ek olarak yaş ve diyabetin de çok damar hastalığının bağımsız prediktörleri olarak saptadık. Bu bulgumuz literatür ile uyumluydu (36).

MHO ile çok damar hastalığı arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Önceki çalışmaların gösterdiği gibi, ateroskleroz endotel hücrelerinin yapışma molekülünü aktive eder ve mononükleer hücrelere bağlanır. Monositler arter endoteline bağlandıklarında köpük hücreleri oluşturmak için intimaya girerler (37). Aktive monositler hasarlı veya aktive endotel ile etkileşime girer ve lezyonel makrofaj birikimini ve plak makrofaj içeriğini etkiler , bu da monosit kemotaktik protein 1 ligandı, vasküler hücre adezyon molekülü 1 ve hücreler arası adezyon molekülü 1 dahil olmak üzere bazı proinflamatuvar aracı moleküllerin aşırı ekspresyonuna yol açar. Monositler, sonunda oksitlenmiş LDL-C'yi yutan ve ilk köpüklü hücreleri oluşturan makrofajlara farklılaşır (38). HDL-C molekülleri makrofaj göçünü engeller ve bu hücrelerden kolesterol kalıntılarını giderir. HDL-C, hematopoietik sistemdeki hematopoietik kök hücreleri ve multipotent progenitör hücre proliferasyonunu baskılar (38). HDL-C, monositleri inhibe ederek, aktive edilmiş monosit yapışmasını, yayılmasını ve monositlere farklılaşan progenitör hücrelerin proliferasyonunu kontrol eden mekanizmalarda rol oynar (39). Anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkilerinin yanı sıra HDL, endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak vazodilatasyonu da destekler (40). Bu nedenle, monositler proinflamatuvar ve prooksidan etkiler gösterir, ancak HDL-C bu süreçleri tersine çevirme faktörü olarak işlev görür.

#### Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi tek merkezli ve görece olarak az sayıda hasta ile yapılmasıdır. İkinci

olarak, koroner anjiyografik değerlendirmenin görsel yorumlama ile yapılmasıdır. Üçüncü olarak, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin göstergesi olan skorlamalar ile karşılaştırma yapılması makalemize daha fazla katkı sağlayabilirdi. Ayrıca akut koroner sendrom hastaları dışında, stabil anjina pektorisli hastalarda da enflamatuvar parametreler ile beraber MHO parametrelerinin değerlendirilmesi bu konunun açıklığa kavuşmasında fayda sağlayabilir (41).

#### Sonuç

Koroner arter hastalığı olan hastalarda daha yüksek MHO ve çok damar hastalığı artan MHO'nun ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi ve sonuçta ortaya çıkan kardiyovasküler olaylar için bir öngörücü olabileceğini desteklemektedir. Bu bağlamda, MHO çok damar hastalığını öngörmede etkili olduğundan bu oranın daha yüksek olduğu sağlıklı popülasyonda koruyucu tedavilerin daha da yoğunlaştırılması, ileride gerçekleştirilecek kardiyovasküler olayları önlemede etkili bir strateji olabilir.

**Etik onam:** Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylandı (tarih: 24.01.2022, no: 22/02/16) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı.

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** K.T.

**Literatür Tarama:** K.T.

**Tasarım:** K.T.

**Veri toplama:** K.T.

**Analiz ve yorum:** K.T.

**Makale yazımı:** K.T.

**Eleştirel incelenmesi:** K.T.

**Fon sağlama (mevcut ise):** K.T.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome. J Intensive Care Med. 2015 ;30(4):186-200
2. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. BMJ. 2003 ;326(7401):1259-61.
3. Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. S D Med. 2013 ;66(9):366-9.
4. Mehta SR, Bossard M. Acute Coronary Syndromes and Multivessel Disease: Completing the Evidence. JACC Cardiovasc Interv. 2020 ;13(13):1568-1570.
5. Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2016;60:185-93.
6. 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. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013 ;14(11):807-14.
7. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. J Leukoc Biol. 2006;80:1156-6

8. Nozawa N, Hibi K, Endo M, Sugano T, Ebina T, Kosuge M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010 ;74(7):1384-91.
9. Afiune Neto A, Mansur Ade P, Avakian SD, Gomes EP, Ramires JA. Monocitose é um marcador de risco independente para a doença arterial coronariana [Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease]. *Arq Bras Cardiol*. 2006 ;86(3):240-4.
10. Kuvin JT, Rămet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002 ;144(1):165-72.
11. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Cetin ZG, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol*. 2015 1;116(11):1685-9.
12. Oylumlu M, Oylumlu M, Arik B, Demir M, Ozbek M, Arslan B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract*. 2021 ;75(5):e13973.
13. Wu TT, Zheng YY, Chen Y, Yu ZX, Ma YT, Xie X. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis*. 2019 22;18(1):180.
14. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Topaloglu S, Aras D, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(10):967-77.
15. Uno K, Nicholls SJ. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *Biomark Med*. 2010 ;4(3):361-73.
16. Usalp S, Altuntaş E, Bağirtan B, Yücel E, Bayraktar A, Özdemir B, ve ark. İlk Defa Akut Koroner Sendromla Başvuran Diabetes Mellituslu Hastalarda Enflamatuvar Parameteler ve Homosistein İkilemi. *MN Kardiyoloji*. 2021; 28(4):206-212.
17. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015 ;209(1):13-22.
18. Bath PM, Gladwin AM, Martin JF. Human monocyte characteristics are altered in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1991 ;90(2-3):175-81.
19. Kuvin JT, Rămet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002 ;144(1):165-72.
20. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*. 1999 ;84(3):252-7.
21. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005 ;45(10):1638-43.
22. Açıkgöz SK, Açıkgöz E, Şensoy B, Topal S, Aydoğdu S. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016;23(5):505-512.
23. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016 ;25(11):1077-1086.
24. Akboga MK, Balci KG, Maden O, Ertem AG, Kirbas O, Yayla C, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016;10(4):375-83.
25. Tok D, Turak O, Yayla Ç, Ozcan F, Tok D, Çağlı K. Monocyte to HDL ratio in prediction of BMS restenosis in subjects with stable and unstable angina pectoris. *Biomark Med*. 2016 ;10(8):853-60.
26. Yilmaz S, Akboga MK, Sen F, Balci KG, Aras D, Temizhan A, et al. Usefulness of the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict bare metal stent restenosis. *Biomark Med*. 2016 ;10(9):959-66.
27. Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count - to- HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 ;16(1):186.
28. Balta S, Celik T, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim AO, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2016 ;34(8):1542-7.
29. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med*. 2016 ;48(5):305-12.
30. Balta S, Celik T, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim AO, et al. The relation between monocyte to HDL ratio and no-reflow phenomenon in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2016 ;34(8):1542-7.
31. Arisoy A, Altunkaş F, Karaman K, Karayakalı M, Çelik A, Ceyhan K, et al. Association of the Monocyte to HDL Cholesterol Ratio With Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Nov;23(8):992-997.
32. Brunetti ND. 'Hot stuff': inflammatory lymphocyte populations in acute coronary syndrome. *Cell Mol Immunol*. 2015 ;12:513-4.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.
34. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021 ;323:13-18.
35. Combadière C, Potteaux S, Rodero M, Simon T, Pezard A, Esposito B, et al. Combined inhibition of CCL2, CX-3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation*. 2008; 117:1649-57.
36. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1541-51.

37. Westerterp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, Shih A, Cremers S, Levine RL, et al. Regulation of hematopoietic stem and progenitor cell mobilization by cholesterol efflux pathways. *Cell Stem Cell*. 2012;11(2):195–206.
38. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2003 2;108(22):2751-6.
39. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, Avagyan S, Sirtori CR, Han S, et al. Tall AR.ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010;328(5986):1689–93.
40. Kuvin JT, Ramez ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002;144(1):165–72.
41. Usalp S, Altuntaş E, Bağirtan B, Yücel E, Bayraktar A. Stabil Anjina Pectoris ile Başvuran Hastalarda Koroner Yavaş Akımın Klinik ve Laboratuvar Belirleyicileri. *CBU-SBED*. 2021;8(4):691-696.