

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Monosit Sayımının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Rates and Monocyte Counts in Patients with Acute Coronary Syndrome

İsmail Erkan Aydın¹, Şervan Gökhan¹, Alp Şener², Fatih Tanrıverdi¹, Gül Pamukçu Günaydın²,
Gülhan Kurtoğlu Çelik¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Öz

Amaç: Akut koroner sendromlar, dünyada ve ülkemizde tüm ölüm sebepleri içerisinde en üst sırada yer almaktadır. Bu çalışmada tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların klinik seyrinde prediktif açıdan değerli olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışma, yıllık hasta sayısı 150.000 olan bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 01.02.2017-31.07.2017 tarihleri arasında tek merkezli prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onayı alındı. Hastaların demografik özellikleri, tam kan parametreleri, nötrofil / lenfosit oranı (NLR), GRACE risk skorları kayıt altına alındı. Hastaların hastanede kalış süreleri, hastane içi mortaliteleri ve 6 aylık mortaliteleri takip edildi.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların %77,27' ü erkek, %22,73' si kadındı. Yaş ortalaması 61±12 idi. Tüm gruplar içerisinde NLR değerleri (p=0,009), monosit sayıları (p<0,001) arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptandı. NLR değerleri (p=0,045), monosit sayıları (p=0,026) arasında da 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptandı. Hastane içi mortalite açısından NLR düzeyi düşük grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006), Bu çalışmada NLR alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131). GRACE skoru ve NLR arasında zayıf (p<0,001; rho=0,393) korelasyon saptandı.

Sonuç: Akut koroner sendrom nedeniyle acil servislerde takip edilen hastalarda tam kan parametreleri ve NLR gibi parametreler klinik karar verme sürecinde ve hastaların prognozunu ve mortalitelerini öngörmede yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, nötrofil, lenfosit, monosit, nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

Objectives: Acute coronary syndromes are at the top of all causes of death in the world and in our country. In this study, we aimed to evaluate whether total blood count parameters have predictive value in clinical course of acute coronary syndromes.

Materials and Methods: The study was performed as a single center prospective study between 01.02.2017 and 31.07.2017 at the Emergency Medicine Clinic of a Training and Research Hospital in which the annual number of patients is 150,000. Ethics approval was obtained from the Local Clinical Research Ethics Committee for the study. Demographic feature, total blood count parameter, neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), GRACE risk score of the patients were recorded. Length of stay, in-hospital mortality and 6-month mortality of the patients were followed.

Results: In this study, 77.27% of the patients were male and 22.73% were female. The mean age was 61 ± 12. There were significant differences between NLR's (p = 0.009) and monocyte counts (p < 0.001) in all groups in terms of in-hospital mortality. There were also significant differences between NLR's (p = 0,045) and monocyte counts (p = 0.026) in terms of 6-month mortality. There was a significant difference between the group with low NLR and the other groups in terms of hospital mortality (p = 0.006). There was no significant difference between NLR subgroups in terms of 6-month mortality in this study (p = 0.131). There was a weak correlation between GRACE score and NLR (p < 0.001; rho = 0.393).

Conclusion: Parameters such as total blood count and NLR in patients followed up in emergency departments due to acute coronary syndrome may help in the clinical decision making process and predicting the prognosis and mortality of patients.

Key words: Acute coronary syndrome, neutrophil, lymphocyte, monocyte, neutrophil/lymphocyte ratio

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Gülhan Kurtoğlu Çelik

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Bilkent / Ankara

e-posta: kurtoglugulhan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 21.06.2018

Kabul Tarihi: 07.09.2018

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Avrupa'da her yıl 3,9 milyon ölüme sebep olmaktadır.¹ Akut Koroner Sendrom (AKS), genellikle koroner kan akışındaki ani bir düşüşe bağlı olarak ortaya çıkan, akut miyokardiyal iskemi ve / veya enfarktüs ile sonuçlanan bir dizi olayı belirten bir terim olarak tanımlanmıştır.² AKS, trombozla, emboliyle ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde tıkanıklığıyla komplike olan koroner arter plak rüptürü ardından ortaya çıkan klinik belirtileri kapsar.^{3,4}

Koroner arterlerin enflamasyon sürecinde birçok kan hücresi rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde makrofajlar, monositler, nötrofiller, T lenfositler, trombositler yer alır. Lökositler bu süreçte en önemli role sahiptir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, AKS'li hastalarda sonuçları önceden tahmin etmede ve prognozu öngörmekte birçok farklı çalışmada enflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır.⁵⁻⁷

WBC' nin bir alt grubu olarak nötrofiller, plak rüptürünün oluşumunda rol oynadığı gibi infarkt iyileşmesi ve reperfüzyon hasarında da rol oynamaktadır. Nötrofillerin artmış infarkt alanı, artmış doku hasarı ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.⁸⁻⁹ AMI olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni, artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres cevabı olarak kabul edilmektedir.¹⁰ Yapılan çalışmalarda, düşük lenfosit sayısının AKS' da ortaya çıkabilecek kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Bu iki kan parametresini bir arada bağımsız bir gösterge olarak birleştiren ve kolay erişilebilen nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ise koroner arterlerde enflamasyon sürecinin ve prognozun iyi bir göstergesi olarak ifade edilmiştir.¹³

Trombositler (platelet) de beyaz kan hücreleri gibi aterosklerozun oluşum sürecinde önemli bir role sahiptir.¹⁴ İnflamatuvar hücrelerin ateroskleroz patogenezinde oynadıkları anahtar rol sebebiyle NLO gibi platelet / lenfosit oranı (PLO)'nın da AKS'da tek başına trombosit sayımı ve lenfosit sayımından daha değerli bir prognostik faktör olduğuna yönelik çalışmalar yapılmıştır. PLO'nun AMI hastalarında MI'nün tekrarlaması, aritmi, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Beyaz kan hücresi sayısı, nötrofil sayısı, NLO, PLO gibi kan değerlerinin AKS' da prognozu, mortaliteyi, komplikasyonları ve hastanede kalış süresini öngörmekte değerli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.^{5-7,9,13,16-19}

Akut koroner sendromlar ülkemizde de tüm ölüm sebepleri içerisinde en üst sırada yer almaktadır. AKS teşhisinde rutin kullanılan tetkikler ve bazı skorlama sistemleri bulunmaktadır. Ancak bu risk skorlamaları oldukça değişkenlik gösteren parametrelere sahiptir. Bu çalışmada neredeyse tüm acil servislerde mevcut olan, ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların prognozunda prediktif açıdan değerli olup olmadığını prospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma, yıllık hasta sayısı 150.000 olan bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde 01.02.2017-31.07.2017 tarihleri arasında tek merkezli prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü ve acil serviste akut koroner sendrom tanısı alan hastalar olarak belirlendi.

Dışlama kriterleri; 18 yaşın altındaki hastalar, çalışma formu bilgilerinde veya kan sonuçlarında eksik olanlar, gebe ve immünsüpre olanlar, son 1 ay içerisinde travma veya cerrahi girişim öyküsü olanlar, akut veya kronik akciğer hastalığı olanlar, akut enfeksiyon tanısı olanlar, malignitesi olanlar, hematolojik hastalığı olanlar olarak belirlendi.

Hastalara AKS tanıları American Hearth Association/European Society Cardiology kılavuzlarının kriterlerine göre konuldu.

Hastaların tam kan sayımlarından elde edilen beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin düzeyi, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranı ve hsTroponin-T, CK-MB, kreatinin değerleri hastane bilgisayarlı veri tabanı kullanılarak kayıt altına alındı. Hastaların; yaşı, cinsiyeti, kan basıncı, nabız, GRACE risk skorları²⁰, kayıt altına alındı. Hastaların hastane içi mortaliteleri ve 6 aylık mortaliteleri telefonla takip edildi.

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS Statistics 16.0 for Windows programı ile gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler verildi. Çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normallik varsayımının sağlanmadığı bağımsız gruplarda ortanca karşılaştırmalarında nonparametrik test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız frekans verilerin değerlendirilmesinde, 2x2 ve 3x2 gözlü tablolar üzerinde Ki-Kare testi uygulandı. Çoklu grupların ortancalarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi ve Bonferoni düzeltmesi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya gerekli kriterleri sağlayan 359 hasta dahil edildi. Çalışmadan çıkarılma kriterlerine göre AKS tanısı almış 29 hasta çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel analiz geri kalan 330 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların %58,18'i NSTEMI (n=192) ve %41,81'i STEMI (n=138) idi. Çalışmaya dahil edilen 330 hastanın 255'i (%77,27) erkek, 75'i (%22,73) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61 ± 12 idi.

Tüm gruplar içerisinde NLO değerleri ($< 0,009$); WBC sayıları (0,001), monosit sayıları ($< 0,001$), nötrofil sayıları(0,004), kreatin($< 0,001$) ve hemoglobin(0,007) düzeyleri arasında hastane içi mortalitede anlamlı fark saptandı (Tablo 1). Ayrıca yine tüm gruplar içerisinde NLO değerleri (0,045), monosit sayıları (0,026), kreatin($< 0,001$) ve hemoglobin($< 0,001$) düzeyleri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm gruplarda kan parametrelerinin hastane içi mortalite ve 6 aylık mortalite gruplarına göre farkları.

Değişkenler			Median	Minimum	Maximum	P*
cTn I (ng/ml)	Hastane içi mortalite	Yok	32,7	2,6	32820,0	0,027
		Var	186,7	11,1	10000,0	
	6 aylık mortalite	Yok	32,0	2,6	32820,0	0,004
		Var	195,7	8,0	10000,0	
CK-MB (ng/ml)	Hastane içi mortalite	Yok	3,46	0,45	418,70	0,404
		Var	5,64	1,29	46,16	
	6 aylık mortalite	Yok	3,46	0,45	418,70	0,687
		Var	3,74	1,16	46,16	
WBC (10^3 /mL)	Hastane içi mortalite	Yok	9,48	3,60	22,20	0,001
		Var	13,30	7,58	20,93	
	6 aylık mortalite	Yok	9,48	3,60	22,20	0,07
		Var	10,67	6,08	20,93	
Nötrofil (10^3 / μ L)	Hastane içi mortalite	Yok	6,26	1,90	18,04	0,004
		Var	9,50	5,20	17,86	
	6 aylık mortalite	Yok	6,28	1,90	18,04	0,082
		Var	7,90	3,84	17,86	
Lenfosit (10^3 / μ L)	Hastane içi mortalite	Yok	1,90	0,31	17,70	0,393
		Var	1,69	0,70	3,70	
	6 aylık mortalite	Yok	1,90	0,31	17,70	0,293
		Var	1,62	0,40	3,70	
Platelet (10^3 / μ L)	Hastane içi mortalite	Yok	237	50	516	0,919
		Var	219	138	464	
	6 aylık mortalite	Yok	237	50	516	0,986
		Var	225	138	464	
Monosit (10^3 / μ L)	Hastane içi mortalite	Yok	0,60	0,10	2,23	<0,001
		Var	1,27	0,49	1,97	
	6 aylık mortalite	Yok	0,61	0,15	2,23	0,026
		Var	1,03	0,10	1,97	
Hgb (gr/dL)	Hastane içi mortalite	Yok	14,5	8,9	19,7	0,007
		Var	11,6	8,5	17,7	
	6 aylık mortalite	Yok	14,5	8,9	19,7	<0,001
		Var	12,3	8,5	17,7	
Kreatinin(mg/dl)	Hastane içi mortalite	Yok	0,96	0,43	5,75	<0,001
		Var	2,09	1,29	7,72	
	6 aylık mortalite	Yok	0,95	0,43	5,75	<0,001
		Var	1,73	0,82	7,72	

NLO	Hastane içi mortalite	Yok	3,13	0,21	28,55	0,009
		Var	5,49	2,89	16,85	
	6 aylık mortalite	Yok	3,13	0,21	28,55	0,045
		Var	4,43	1,39	22,50	
PLO	Hastane içi mortalite	Yok	127,33	10,06	854,84	0,297
		Var	132,91	58,65	363,75	
	6 aylık mortalite	Yok	126,94	10,06	854,84	0,192
		Var	132,91	58,65	585,00	

(Hgb: hemoglobinin; WBC: beyaz küre sayısı; CK-MB: kreatin kinaz MB izoenzimi; cTn 1: kardiyak troponin ilk ölçüm değeri; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı)

Hastalar NLO oranlarına göre düşük, orta, yüksek olarak 3 alt gruba ayrıldı. 1. grupta NLO $1 \leq 2,5$ (n=112) olan hastalar, 2. grupta $2,5 < NLO \leq 4,7$ (n=108) olan hastalar, 3. grupta ise NLO $3 > 4,7$ (n=110) olan yer aldı. NLO alt grupları arasında ilk troponin, CK-MB, WBC, hemoglobin ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 2). Buradaki Kruskal Wallis Testi sonuçlarına dair subgrup analizi Bonferoni düzeltmesi ile $p < 0,016$ anlamlı kabul edilerek yapılmıştır. Buna göre troponin ilk bakılan değerleri, CK-MB ve WBC değerlerinin üç grupta da birbirinden farklı olduğu görüldü. Hemoglobindeki farkın NLO 1 ve 2 grupları arasındaki farktan ($p=0,013$; Tablo 2) kaynaklandığı, kreatinindeki farkın ise NLO 1 ve 3 grupları arasındaki farktan ($p < 0,001$; Tablo 2) kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 2. NLO gruplarının kendi içinde vital bulgular ve kan parametreleri açısından dağılımı

	NLO 1 $\leq 2,5$ (n=112)			NLO 2 $2,5-4,7$ (n=108)			NLO 3 $> 4,7$ (n=110)			p
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
Yaş	58	27	92	63	22	86	62	36	91	0,185
SKB	130	110	190	130	85	174	130	70	170	0,066
KH	75	60	165	74	49	198	75	40	192	0,439
cTn 1 (ng/ml)	16,29	2,61	2095,03	35,14	3,06	32820,02	65,72	3,61	10000,0	<0,001
CK-MB (ng/ml)	2,20	0,45	115,10	3,75	0,56	418,70	7,12	0,47	300,00	<0,001
WBC (10^3 /mL)	8,05	3,60	22,20	8,90	3,70	16,80	12,45	5,93	22,06	<0,001
Platelet (10^3 /mL)	236	50	515	243	97	407	235	121	516	0,699
Monosit (10^3 /mL)	0,70	0,20	1,89	0,60	0,30	1,60	0,60	0,10	2,23	0,090
Hgb (gr/dL)	14,71	9,93	17,72	13,83	9,03	19,72	14,42	8,53	18,34	0,046
Kreatinin (mg/dl)	0,91	0,50	2,05	1,00	0,43	5,01	1,02	0,46	7,72	0,002

(SD, standart sapma; SKB, sistolik kan basıncı; KH, kalp hızı; Hgb, hemoglobinin; WBC, beyaz küre sayısı; CK-MB, kreatin kinaz MB izoenzimi; cTn 1, kardiyak troponin ilk ölçüm değeri.)

NLO alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLO 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$; Tablo 3), fakat NLO 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,248$; Tablo 3). Bu çalışmada NLO alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,131$; Tablo 3).

Tablo 3. NLO alt gruplarının hastane içi mortalite ve 6 aylık mortalite açısından dağılımı.

Değişkenler		Hastane içi mortalite		Toplam	6 aylık mortalite		Toplam
		Yok	Var		Yok	Var	
NLO 1	Sayı	112	0	112	109	3	112
	(%)	%100	%0	%100	%97,32	%2,67	%100
NLO 2	Sayı	104	4	108	101	7	108
	(%)	%96,29	%3,70	%100	%93,51	%6,48	%100
NLO 3	Sayı	102	8	110	100	10	110
	(%)	%92,72	%7,27	%100	%90,90	%9,09	%100
Toplam	Sayı	318	12	330	310	20	330
	(%)	%96,36	%3,63	%100	%93,93	%6,06	%100
Fisher Exact test; $p=0,006$					Pearson Ki-Kare testi; $p=0,131$		

NLO: nötrofil/lenfosit oranı

GRACE skoru ve NLO arasında korelasyon değerlendirildi. İki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı; rho değerine göre zayıf ($p<0,001$; $\rho=0,393$) korelasyon saptandı.

Tartışma

Akut koroner sendromlar, sahip oldukları yüksek mortalite oranları ve erken yaşta ciddi hayati fonksiyon kayıpları ortaya çıkarmaları sebebiyle acil serviste iyi teşhis ve tedavi edilmesi gereken gerçek acil durumlar içerisinde yer alır. Bu çalışmada tam kan sayımı parametrelerinin akut koroner sendromların prognozunda prediktif açıdan değerli olup olmadığını prospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Lee ve ark. WBC sayısındaki artışın mortalite, kalp yetmezliği ve sol ventrikül yetmezliği bulguları ile ilişkili olduğunu saptamıştır.²¹ Chia ve ark. STEMI hastalarında kan parametrelerine bakmışlar ve artmış lökosit ve nötrofil sayılarının enfarktüs boyutundaki artış ile ilişkili olduğunu ve bu sebeple kardiyak açıdan olumsuz sonuçları öngörmeye WBC'nin bağımsız bir parametre olabileceğini ileri sürmüşlerdir.²² Doğan ve ark. da AKS hastalarında enfarktüsün boyutu ile lökosit değerleri ve kardiyak biyobelirteçlerin korelasyon gösterdiğini söylemişlerdir.⁹ Lökosit sayıları ve enfarktüs düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen Chan ve ark. ile Bagge ve ark. lökosit sayısındaki artışın enfarktüs boyutunun artışına sebep olduğunu belirtmişlerdir.^{23,24} Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastane içi mortalitesi olan hastalarda WBC sayıları daha yüksek çıkmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,001$) Mevcut literatürden farklı olarak 6 aylık mortalite açısından bakıldığında WBC sayıları

arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,070$). Hastane içi mortalitesi olan hastalarda yine median NLO değeri daha yüksek olup ($p=0,009$) fark anlamlıdır. Benzer şekilde NLO değerleri arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,045$). Horne ve ark. NLO'nun taburculuk sonrası mortaliteyi total WBC sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü saptamışlardır.⁸ Bizim çalışmamızda da bulgular bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur

Nötrofil değerleri ile kardiyovasküler hadiseler arasındaki ilişkiyi araştıran, Kawaguchi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, nötrofil sayılarındaki yüksekliğin vasküler ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁵ Maugeri ve ark. ile Karabinos ve ark. yaptıkları çalışmalarda nötrofil sayıları arasında hem MI riski hem de hastane içi ölümler açısından anlamlı fark olduğunu tespit etmişlerdir.^{26,27} Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nötrofil sayıları ($p=0,004$) arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ancak literatürden farklı olarak nötrofil sayıları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptamadık ($p=0,082$).

Balta ve ark. ve Sun ve ark. STEMI hastalarının klinik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada yüksek PLO değerlerinin tekrarlayan MI, kalp yetmezliği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.^{15,28} Bizim çalışmamızda ise PLO değerleri arasında hastane içi mortalite ($p=0,297$) ve 6 aylık mortalite ($p=0,297$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Kardiyovasküler hadiselerde monosit sayıları ile ilgili Nozawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada AKS'da monosit sayısının koroner plak progresyonunda önemli rol oynadığı ve monosit sayısının plak progresyonunu arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.²⁹ Afiune Neto ve ark. ise MI hastalarında monosit değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve monosit sayısının MI için bağımsız bir prediktif parametre olabileceğini söylemişlerdir.³⁰ Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde monosit sayıları arasında hastane içi mortalite ($p<0,001$) ve 6 aylık mortalite ($p=0,026$) açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Liu ve ark. anemisi olan STEMI hastalarında hemoglobin değeri ne kadar yüksekse bir yıllık mortalitenin o kadar az olduğunu söylemişlerdir.³¹ Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak hemoglobinin düzeyleri arasında hastane içi mortalite ($p=0,007$) ve 6 aylık mortalite ($p<0,001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tamhane ve ark. ile Azab ve ark tarafından yapılan çalışmalarda, daha yüksek NLO düzeyi saptanan hastaların troponin değerleri de anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır.^{32,33} Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde, NLO alt grupları arasında ilk troponin T değeri açısından yüksek düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yine CK-MB ($p<0,001$), Hemoglobin ($p=0,046$), WBC ($p<0,001$) ve kreatinin ($p=0,002$) değerleri açısından NLO alt grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

NLO alt grupları arasında hastane içi mortalite açısından NLO 1 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$), fakat NLO 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,248$). Duffy ve ark. tarafından yapılan uzun dönem mortalite açısından NLO prediktif değerinin araştırıldığı çalışmada, üç NLO grubu arasında uzun dönem mortaliteleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.³⁴ Tamhane ve ark. hastalar NLO oranlarına göre çalışmamızda olduğu gibi 3 gruba ayrılmış 3. gruptaki (yüksek NLO)

hastalarda 1 ve 2. gruplarla karşılaştırıldığında mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.³² NLO, hastane içi ve 6 aylık mortalite açısından önemli bir prediktör olduğu saptanmıştır. Suliman ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise yüksek NLO değerlerine sahip hastalarda orta ve düşük NLO gruplarına kıyasla yüksek mortalite saptanmıştır.³⁵ Bizim çalışmamızın NLO gruplarının hastane içi mortalite bulguları da literatürdeki diğer çalışmalara benzemektedir;³²⁻³⁷ fakat bizim çalışmamızda NLO alt grupları arasında 6 aylık mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,131).

Literatürdeki daha önce yapılmış olan çalışmalar NLO'nin AKS'da kötü klinik sonuçları öngörmede kullanılabilir olduğunu saptamış olsa da günümüzde NLO herhangi bir risk skorlama sistemine dahil edilmemiştir.^{12,32,34,38} Hastaların başvuru NLO düzeylerinin görülmesi konusunda acil servisler anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca NLO, enfeksiyonlar gibi sık başvuru olan birçok tanıdan kolayca etkilenebilmektedir; bu da yine güvenilirliğini ve özgüllüğünü azaltmaktadır. NLO değerinin risk skorlama sistemlerine dahil edilmemesinin önündeki diğer bir önemli engel ise NLO için gruplama yaparken hangi sınır değerlerin (cut-off point) kullanılacağına ilişkin literatürdeki belirsizliktir. Önceki çalışmalar ortak noktaları olsa da farklı NLO sınır değerlerini benimsemiş ve kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ve bu konuda yapılan çalışmalara benzer olarak, düşük NLO için $\leq 2,5$, yüksek NLO için ise $>4,7$ sınır değerleri kullanılmıştır. Önceki çalışmalarda mortalite sadece $NLO > 4,5$ olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.^{12,32,34,38}

Sonuç olarak; akut koroner sendrom nedeniyle acil servislerde takip edilen hastalarda ucuz ve hızlı sonuç veren tam kan sayımlarından elde edilen WBC sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLO gibi bazı parametreler klinik karar verme sürecinde ve hastaların prognozunu ve mortalitelerini öngörmede yardımcı olabilir

Çalışmamızda GRACE skoru ve NLO arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Bu veri risk sınıflamasında NLO kullanımı için yeterli değildir. NLO'nun bir prognostik bir skorlama sistemine dahil edilebilmesi için klinik olarak belirlenmiş NLO cut-off değeri üzerine çalışmayı amaçlayan çok merkezli büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda; hasta sayısının kısıtlı olması, hastaların mortalite dışında klinik kötü sonuçlar açısından değerlendirilmemiş olması, hastaların ekokardiyografi ve koroner anjiyografi bulgularının çalışmaya dahil edilmemesi, elde ettiğimiz sonuçların dışlama kriterlerine sahip olan hastalar için geçerli olmaması gibi kısıtlılıklar söz konusudur. Bu sebeple bizce, NLO'nun bir prognostic skora dahil edilebilmesi için klinik olarak belirlenmiş bir NLO cut-off değeri üzerine çalışmayı amaçlayan çok merkezli daha büyük prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K et al. European Cardiovascular Disease Statistics. 2017 edition. Brussels: Eur Heart Network; 2017:192.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/acc guideline for the management of patients with Non-ST-Elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64(24):e139-228.

3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
4. Janota T. Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Cor Vasa* 2014;56(4):1-7.
5. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: The NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15(4):266-71.
6. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1638-43.
7. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89(10):1200-4.
8. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron H V., Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93(5):532-6.
9. Dogan I, Karaman K, Sonmez B, Celik S, Turker O. Relationship between serum neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2009;30(10):797-801.
10. 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(6):812-4.
11. Aghdaii N, Ferasatkish R, Mohammadzadeh Jouryabi A, Hamidi SH. Significance of preoperative total lymphocyte count as a prognostic criterion in adult cardiac surgery. *Anesthesiol Pain Med* 2014;4(3):e20331.
12. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med* 2009;20(8):768-74.
13. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arch Med Res* 2010;41(8):618-22.
14. André P, Srinivasa Prasad KS, Denis C V, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a β_3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8(3):247-52.
15. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26(7):680-1.
16. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007;100(1):35-40.
17. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. Vol. 168, *International Journal of Cardiology* 2013;168(2):1154-9.
18. Elbasan Z, Gür M, Şahin DY, et al. Association of mean platelet volume and pre- and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2013;64(6):440-6.
19. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22(3):138-44.
20. Granger C, Goldberg R, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345-53.
21. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2008;39(1-4):43-51.
22. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103(3):333-7.
23. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine*. 2010;8:34.
24. Bagge U, Karlsson R. Maintenance of white blood cell margination at the passage through small venular junctions. *Microvasc Res* 1980;20(1):92-5.
25. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, Kono S, Sasaki J, Arakawa K. Band neutrophil count and the

- presence and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1996;132(11):9-12.
26. Maugeri N, Manfredi AA, Maseri A. Clinical and experimental evidences on the prothrombotic properties of neutrophils. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; 138:50-2.
 27. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32(10):561-8.
 28. Sun X-P, Li J, Zhu W-W, Li D-B, et al. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology* 2016;(45):331971665725.
 29. Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association Between Circulating Monocytes and Coronary Plaque Progression in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2010;74(7):1384-91.
 30. Afiune Neto A, Mansur A de P, Avakian SD, Gomes EPSG, Ramires JAF. Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(3):240-4.
 31. Liu CW, Liao PC, Chen KC, et al. Baseline hemoglobin levels associated with one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:656-66.
 32. 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(6):653-7.
 33. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(4):470-6.
 34. 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. *Am J Cardiol* 2006;97(7):993-6.
 35. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arch Med Res* 2010;41(8):618-22.
 36. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pakistan J Med Sci* 2015;31(1):159-63.
 37. Soyly K, Gedikli Ö, Dagan G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol* 2015;34(7-8):465-71.
 38. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154(5):995-1002.