

ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsünde Nötrofil/Lenfosit Oranının Kardiyojenik Şokla İlişkisi



Elnur Alizade, Sinan Cerşit, Mustafa Bulut, Anıl Avcı, Mehmet Mustafa Tabakcı, Ahmet Güler, Uğur Aslantaş, Mehmet Yunus Emiroğlu, Selçuk Pala

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) akut koroner sendromların fizyopatolojisi ile ilişkilidir. ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsünde (STEMİ) gözlenen inflamatuvar süreç NLO'da artışa sebep olabilir. Çalışmamızda, STEMİ ile hastaneye başvuran hastalarda kardiyojenik şok (KŞ) gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında NLO'da fark olup olmadığı araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya akut STEMİ ile başvuran toplam 203 hasta alındı. Yüz hasta KŞ grubunu oluşturdu. Yüz üç hastada ise komplikasyonsuz STEMİ mevcuttu. Tüm hastalardan rutin kan örnekleri alındı. NLO analizi yapıldı.

Bulgular: NLO gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (9.9 ± 7.9 vs. 6.2 ± 4.3 , sırasıyla, $p < 0.001$). "Multiple logistic regression" analizi, KŞ'yle komplike STEMİ'nin şok izlenmeyen STEMİ hasta grubuna göre daha yüksek NLO değerlerine sahip olduğunu gösterdi ($\beta = 1.07$, %95 CI 1.01-1.15, $p = 0.03$).

Sonuç: Çalışmamızda hastaneye başvuruda ölçülen NLO'nun KŞ gelişen STEMİ hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Artmış NLO oranı KŞ gelişecek hastaları predikte etmede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil/lenfosit oranı; karsinojenik şok; ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü; inflamasyon; ateroskleroz

Relationship Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock

ABSTRACT

Introduction: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is related to the pathogenesis of acute coronary syndromes. The inflammatory process in ST-elevation myocardial infarction (STEMI) may cause an increase in NLR. In this study, we aimed to investigate whether admission NLR is associated with STEMI complicated by cardiogenic shock.

Patients and Methods: The study population comprised patients who had presented with acute STEMI. All patients referred underwent routine blood tests, including common blood cell counts, and NLR analysis.

Results: STEMI showed characteristics of cardiogenic shock in 100 patients and was uncomplicated in 103 patients. NLR was significantly different between the two groups (9.9 ± 7.9 vs. 6.2 ± 4.3 , respectively, $p < 0.001$). Multiple logistic regression analyses showed that NLR was significantly associated with STEMI complicated by cardiogenic shock ($\beta = 1.07$, 95% CI 1.01-1.15, $p = 0.03$).

Conclusion: Our results demonstrated that admission NLR was higher in patients with STEMI complicated by cardiogenic shock. To prove this relationship between NLR and cardiogenic shock, further investigations are needed.

Key Words: Neutrophil to lymphocyte ratio; cardiogenic shock; myocardial infarction; inflammation; atherosclerosis

Yazışma Adresi

Elnur Alizade

E-posta: elnur17@yahoo.com

Geliş Tarihi: 12.01.2016

Kabul Tarihi: 04.02.2016

@Telif Hakkı 2016 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

GİRİŞ

ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMİ) hastalarının tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen, kardiyojenik şok (KŞ) önemli bir ölümcül risk faktörü olmaya devam etmektedir⁽¹⁾. İnflamasyon ve akut koroner sendrom (AKS) ilişkisi önceden tanımlanmıştır⁽²⁾. AKS hastalarında inflamatuvar durumu ölçmek için beyaz küre sayımı kolay ve ucuz bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Birçok çalışmada lökositlerin ve akut faz reaktanlarının STEMİ hastalarında inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁻⁵⁾.

Akut miyokart infarktüsünde periferik nötrofil sayısı artarken, lenfosit sayısı azalır⁽⁶⁾. Diğer bazı hematolojik parametreler de göz önüne alındığında, nötrofil-lenfosit oranı (NLO)'nun sistemik inflamasyon göstergesi olarak stabil koroner sendromlarda kardiyak olayları, AKS'de mortaliteyi, protez kapak trombozunu öngördüğü gösterilmiştir⁽⁷⁻¹²⁾. KŞ ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çalışmada NLO'nun STEMİ'de KŞ gelişmesi ile olan ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2013-Nisan 2013 tarihleri arasında koroner yoğun bakıma alınan hastalar, retrospektif olarak incelendi. Hastalar, yaş ve cinsiyet eşleşmesi sağlanarak KŞ gelişen ve KŞ gelişmeyen STEMİ olarak iki gruba ayrıldı. STEMİ tanısı "Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for The Redefinition of Myocardial Infarction" kriterlerine göre konuldu. KŞ tanısı sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg değerinin altında olması (veya sistolik kan basıncı > 90 mmHg değerinin inotrop desteği ve/veya intraaortik balon pompası desteği ile sağlanabildiği durumlar), oligüri ve değişen mental duruma eşlik eden hipoperfüzyon bulgularının gözlenmesi ile konuldu. Hipovolemi, vazovagal reaksiyonlar, elektrolit bozuklukları, farmakoterapi yan etkileri, tamponat ve aritmi gibi diğer hipotansiyon sebepleri dışlandı. STEMİ dışı akut koroner sendromlar, aktif kronik infeksiyon, konnektif doku hastalıkları, son dönemlerde kan transfüzyon öyküsü olanlar, malign neoplazm hastaları çalışmaya alınmadı.

Koroner risk faktörlerini de içeren tıbbi anamnez formları her hasta için ayrıntılı olarak dolduruldu. Laboratuvar ölçümleri standart metodlara göre yapıldı. Total WBC, nötrofil ve lökosit sayıları otomatik hemogram cihazı (ADVIA 2120i Hematology System, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois) ile yapıldı. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Tüm hastalardan veya hastanın yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma lokal etik komite tarafından uygun bulundu.

İstatistiksel Analiz

Veri analizleri SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi.

Kategorik değişkenler χ^2 testi ile değerlendirildi. Optimal cut-off değerini bulmak için "Receiver Operator Characteristic (ROC)" analizi yapıldı. KŞ ile komplike olan STEMİ bağımsız prediktörlerini bulmak için lojistik regresyon analizi yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

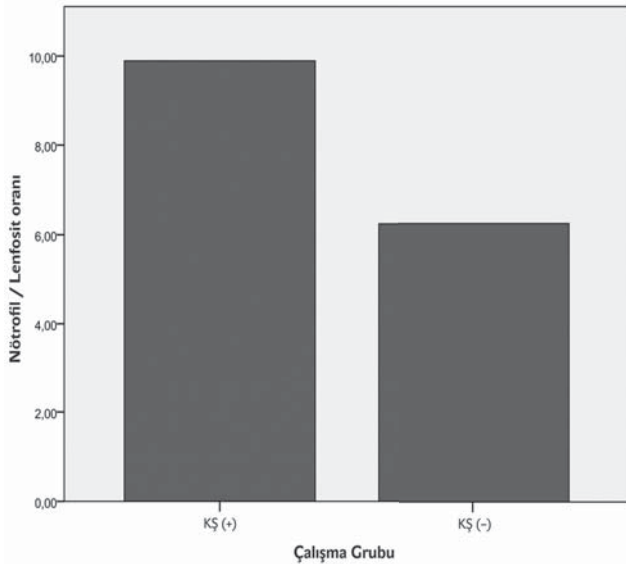
KŞ gelişen STEMİ hastası (50 erkek, 50 kadın, ortalama yaş 73 ± 12), 103 komplikasyonsuz STEMİ (59 erkek, 44 kadın, ortalama yaş 70 ± 11) hastası değerlendirildi. Tablo 1 grupların bazal özelliklerini göstermektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon sıklığı, sigara kullanımı, diabetes mellitus, aile öyküsü, anterior ST segment elevasyonu sıklığında anlamlı fark yoktu. Serum ortalama platelet hacmi (MPV) gruplar arasında farklı saptanmadı. Serum kreatinin düzeyleri, troponin düzeyleri, hemoglobin, eritrosit dağılım aralığı (RDW), lökosit ve platelet değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptandı.

KŞ ile komplike STEMİ grubunda, komplikasyonsuz STEMİ grubuna göre NLO anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 9.9 ± 7.9 ve 6.2 ± 4.3 g/L, p<0.001) (Şekil 1). Multipl regresyon analizinde eritrosit dağılım aralığı (RDW), Troponin, hemoglobin ve NLO değerlerinin KŞ grubu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görüldü (Tablo 2). NLO > 5.53 kestirim değerinin KŞ gelişimini öngörmeye %61 hassasiyet ve %53 özgüllüğe sahip olduğu saptandı. (AUC= 0.618) (Şekil 2).

Tablo 1. Kardiyojenik şok oluşan ve oluşmayan hastaların bazal özellikleri

| | KŞ (+), n= 100 | KŞ (-), n= 103 | p |
|-------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 73 ± 12 | 70 ± 11 | 0.08 |
| Erkek cinsiyet (n/%) | 50/50 | 59/57 | 0.298 |
| Hipertansiyon (n/%) | 53/53 | 51/49 | 0.619 |
| Diabetes mellitus (n/%) | 40/40 | 30/29 | 0.103 |
| Sigara kullanımı (n/%) | 50/50 | 48/47 | 0.628 |
| Anterior STEMİ | 54/54 | 35/34 | 0.08 |
| KAH aile öyküsü (n/%) | 43/43 | 52/51 | 0.285 |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.7 ± 1.9 | 14.6 ± 1.2 | 0.011 |
| RDW (%) | 16.4 ± 2 | 15.3 ± 1.1 | < 0.001 |
| Trombosit (x1000/uL) | 278 ± 126 | 247 ± 74 | 0.016 |
| MPV (fL) | 8.4 ± 1.6 | 8.1 ± 1.5 | 0.284 |
| WBC (x1000/uL) | 15.8 ± 7 | 13.4 ± 5 | 0.007 |
| Nötrofil (x1000/uL) | 13.1 ± 6.7 | 11.3 ± 7.7 | 0.105 |
| Lenfosit (x1000/uL) | 2.0 ± 1.6 | 2.1 ± 2 | 0.910 |
| NLO | 9.9 ± 7.9 | 6.2 ± 4.3 | < 0.001 |
| Troponin (ng/mL) | 49.4 ± 32.1 | 35.5 ± 28.6 | 0.001 |
| Kreatin (mg/dL) | 1.5 ± 0.9 | 0.99 ± 0.6 | 0.006 |

KŞ: Kardiyojenik şok.

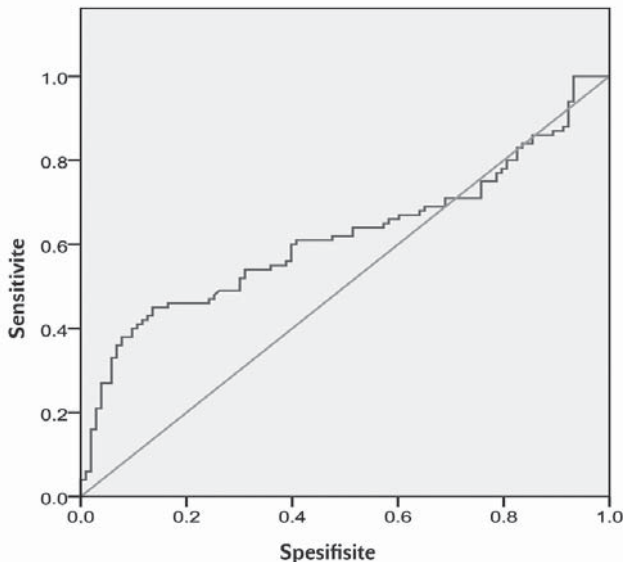


Şekil 1. Gruplarda ölçülen nötrofil/lenfosit oranları.

Tablo 2. Multipl lojistik regresyon analizi ile KŞ (+) STEMI hastalarında şok gelişiminin bağımsız öngördürücülere

| | Odds oranı | %95 güven aralığı | p |
|-------------------|------------|-------------------|-------|
| Hemoglobin (g/dL) | 0.73 | 0.59-0.91 | 0.006 |
| RDW (%) | 1.47 | 1.12-1.93 | 0.005 |
| Troponin (ng/mL) | 1.02 | 1.01-1.02 | 0.019 |
| NLO | 1.07 | 1.02-1.15 | 0.032 |

KŞ: Kardiyojenik şok.



Şekil 2. Şok gelişen hastalarda nötrofil/lenfosit oranlarının ROC (receiver operator characteristic) eğrisi analizleri.

TARTIŞMA

İnflamasyon, AKS patogeneğinde önemli rol oynar. İnflamasyon doku rejenerasyonunda faydalı etkilere sahip olsa da, büyük nekrozlarda büyük oranlarda salınan proinflamatuvar maddeler kardiyak şokun oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunur⁽¹³⁾. STEMI klinik seyri ile C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve lökosit düzeyleri arasında ilişki çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Beş yüz on beş AKS hastasının üç yıl izlendiği bir çalışmada, 10.000/mL'den daha yüksek saptanan WBC düzeylerinin mortaliteyi bağımsız olarak iki kat artırdığı belirlenmiştir⁽¹⁸⁾. Lökosit alt gruplarının ve oranlarının AKS'da prognostik değeri olabileceği öne sürülmüştür^(19,20). NLO'nun primer PCI sonrası kardiyovasküler komplikasyonları ön görmede bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir^(21,22). NLO devam eden non-spesifik inflamasyonun iki bağımsız göstergesidir⁽²³⁾. NLO ve kardiyovasküler mortalite/morbidite arasındaki ilişki, gerek stabil koroner arter hastalarında gerekse AKS'da ortaya konmuştur. Oranın yüksekliği, erken ve uzun dönem komplikasyon sıklığı ile uyumlu bulunmuştur⁽²⁴⁾. Deneysel bazı çalışmalarda da NLO ve STEMI ilişkisi ortaya konmuştur^(25,26). Ancak AKS'da KŞ gelişen hastalarla ilgili yeterince veri yoktur.

Artmış NLO'nun doku üzerinde yaptığı olumsuz etkileri açıklamak için bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar, infarkt yayılmasına bağlı mikrovasküler kapanma, reperfüzyon hasarı, nötrofil infiltrasyonuna bağlı plak yırtılması ve artmış nötrofil-platelet adezyonudur. Lökositler, doku hasarına cevap olarak büyük miktarlarda inflamatuvar ve kemotaktik mediyatör salgırlarlar⁽²⁷⁾. Özellikle lökötien B4 inflamasyon bölgesine hücre migrasyonunu ve degranülasyonunu artırır. KŞ'de büyük ölçüde artan aktif oksijen radikallerinin oluşumuna katkıda bulunur⁽²⁸⁾.

Çalışmamızda NLO düzeyi KŞ gelişen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç, kardiyojenik şokta oluşan sistemik inflamatuvar cevabın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir ve yüksek NLO'ya sahip hastaların KŞ gelişimi açısından yüksek riske sahip oldukları görülmüştür. Bu sonuç gerek stabil koroner arter hastalarında gerekse AKS'da gözlenen yüksek NLO-artmış mortalite/morbidite ilişkisi ile uyum arz etmektedir. Serum kreatinin düzeylerinin KŞ grubunda yüksek olması, azalan renal perfüzyon nedeniyle beklenen bir durumdur. Hemoglobin değerlerinin KŞ hastalarında başlangıçta düşük olması, bu hastaların altta yatan saptanmamış kronik hastalıklara sahip olabileceğini düşündürmektedir. Eritrosit dağılım aralığı (RDW) benzer şekilde KŞ grubunda yüksek saptandı.

Başvuruda yüksek NLO, KŞ komplike STEMI hastalarında daha yüksek saptanmakla birlikte, bunun yaygın doku tahribatına sekonder gelişip gelişmediğini veya yüksek oranların şoka gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını söylemek zordur. Ancak yüksek NLO'ya sahip hastaları muhtemel KŞ gelişim riskine karşı daha yakın takip etmek ve tedavilerinde enerjik davranmak akıllıca olacaktır.

Kısıtlılıklar

Çalışmada, hastane başvurusunda alınan hemogram değerleri kullanıldı, takiplerde gözlenebilecek değişiklikler göz önüne alınmadı. Çalışma retrospektif ve nonrandomize olarak plan-

landı. NLO'nun klinik uygulanabilirliği, CRP, IL-6, tümör nekroz faktörü-alfa veya miyeloperoksidaz gibi diğer inflamatuvar göstergelerle karşılaştırılmadı. Sonuçlarımızın prospektif randomize çalışmalarla doğrulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda hastaneye başvuruda ölçülen NLO'nun KŞ gelişen STEMI hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Artmış NLO oranı KŞ gelişecek hastaları predikte etmede kullanılabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EA, AA

Analiz/Yorum: SC, MB

Veri Sağlama: MMT, AG

Yazım: EA, UA, MYE

Gözden Geçirme ve Düzeltilme: SP, EA

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013;61:e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Niccoli G, Lanza GA, Spaziani C, Altamura L, Romagnoli E, Leone AM, et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007;3:306-11.
- Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with st-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:621-7.
- Ustündağ M, Orak M, Güloğlu C, Sayhan MB, Alyan O, Kale E. Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-I in acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;7:588-94.
- Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;6:747-52.
- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: Unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-73.
- 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. *Clin Chim Acta* 2008;395:27-31.
- Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, Tasal A, Erdoğan E, Asoğlu E, et al. Relation of neutrophil -to- lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:662-7.
- Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1945-56.
- Dragu R, Khoury S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012;221:605.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
- Gürsoy OM, Karakoyun S, Kalçık M, Gökdeniz T, Yesin M, Gündüz S, et al. Usefulness of novel hematologic inflammatory parameters to predict prosthetic mitral valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2014;113:860-4.
- Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:433-8.
- Mariani M, Fetiveau R, Rossetti E, Poli A, Poletti F, Vandoni P, et al. Significance of total and differential leucocyte count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2006;27:2511-5.
- 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.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation* 2003;108:1917-23.
- Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and highrisk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
- Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;6:747-52.
- 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;45:1638-43.
- Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu V, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Prognostic usefulness of white-blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST elevation acute chest pain. *Am J Cardiol* 2006;98:885-9.
- Supel K, Salska A, Jaskiewicz F, Kacprzak M, Zielinska M. Mean platelet volume and its prognostic value in acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock. *Cardiol J* 2013;20:254-60.
- Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, 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;103:333-7.
- Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, 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;106:470-6.
- Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004;351:1716-8.
- 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;97:993-6.
- JJ Park, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Coh YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:636-42.
- Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglu M, Celik T, Gunebakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study. *Int J Cardiol* 2013;168:1154-9.
- Stappich BA, Moog P, Matissek C, Wisniowski N, Kühle J, Joghetaei N, et al. Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2007;190:443-51.