

Preoperatif Bakılan Kan Parametreleri Koroner Baypas Komplikasyonları Hakkında Fikir Verir Mi?

Does Blood Parameters Tested Preoperatively Give An Idea About The Complications of Coronary Bypass Surgery?

Ali Ümit Yener¹, Adem Bekler², Muhammed Turgut Alper Özkan¹, Hasan Ali Kiraz³, Hüseyin Toman³, Ömer Faruk Çiçek⁴, Ahmet Ekin¹, Ömer Çokkalender¹, Mustafa Saçar¹, Sedat Özcan¹, Tolga Kurt¹

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Çanakkale.

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Çanakkale.

³ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Çanakkale.

⁴ Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara.

Özet

Koroner baypas cerrahisi öncesi kan testlerinde bakılan parametrelerle koroner baypas cerrahisi sonrası görülen morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlandı. Şubat 2013 - Haziran 2014 tarihleri arasında koroner baypas ameliyatı yapılan 181 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan preoperatif hemogram değerleri ve komplikasyonlar kaydedildi. Hastalar NLR \geq 2.78 (n=60) ve NLR<2.78 (n=121) olacak şekilde iki gruba ayrıldı (NLR: Nötrofil lenfosit oranı). Univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi ile mortalite belirteçleri bulundu. Tek yönlü regresyon analizi yapıldığında kros klemp süresi, PLR (platelet lenfosit oranı) ve NLR mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizine göre kros klemp süresi, PLR ve NLR koroner baypas sonrası hastane içi mortalite için bağımsız birer risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ameliyat öncesi bakılan basit kan testleri yardımıyla, koroner baypas cerrahisi geçirecek hastaların ameliyat sonrası morbiditeleri ve oluşabilecek mortaliteleri hakkında fikir sahibi olunabileceği çalışmamızla ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Koroner baypas cerrahisi, komplikasyonlar, kan testleri.

Abstract

It was aimed to reveal the relationship between the blood parameters examined before coronary artery bypass surgery and morbidity and mortality seen after coronary artery bypass surgery. 181 patients who had undergone coronary bypass surgery between February 2013 and June 2014 were included in the study. Preoperative hemogram parameters and complications were recorded. Patients were divided into two groups: NLR \geq 2.78 (n=60) and NLR<2.78 (n=121) (NLR: neutrophil to lymphocyte ratio). Univariate analyses revealed an association with mortality and cross clamp time, PLR (platelet to lymphocyte ratio) and NLR. On multivariate analysis, cross clamp time, increased preoperative PLR and NLR was independently associated with in-hospital mortality after coronary bypass surgery. It has been determined that having an idea about morbidity and mortality seen after coronary bypass graft surgery with a basic blood test obtained preoperatively.

Key words: Coronary bypass surgery, complications, blood tests.

Giriş

Açık kalp cerrahisi dünya üzerinde çok sık yapılan büyük ve komplike ameliyatlardan birisidir [1]. Bu ameliyat sonucunda sadece kalp ve damarlar değil vücudun bütün organları ve sistemleri etkilenmektedir. Cerrahi risk faktörlerinin yanı sıra hastaya da ait risk faktörlerinin ameli-

yatların başarısı üzerine etkisi büyüktür [2]. Dünya nüfusunun yaşlanması, kötü beslenme ve eşlik eden yandaş birçok komplike hastalıklar kişinin damar yapısını bozmakta ve yapılacak işlemin başarı olasılığını düşürmektedir [3]. Operasyon sonrası gelişen her türlü morbidite

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Muhammed Turgut Alper Özkan

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD., Çanakkale

E-posta: mtaozkan@yahoo.com

kişinin bundan sonraki yaşayacağı hayatın konforunu azaltmaktadır. Ayrıca mali yük olarak da karşımıza çıkmaktadır [4]. Ameliyat sonrası oluşabilecek komplikasyonların tahmin edilebilmesi ve önlenmesi bakımından çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır [5]. Kardiyak semptomların ortaya çıkış zamanını belirleyen aterosklerotik olayın ilerleme hızıdır [6].

Ateroskleroz başladıktan sonra devamlı ilerleme gösterir ve zemininde inflamasyon vardır. Bu süreçte inflamasyon ile ilgili kanın şekilli elemanları ve inflamasyon belirteçleri aktif şekilde rol oynamaktadır [7]. Özellikle aterosklerozun plak yırtılması aşamasında ve buna bağlı olarak bu sürecin ilerleme aşamalarında nötrofil, lenfosit ve plateletler aktif şekilde rol oynamaktadırlar [8]. Nötrofiller kanın hiperkoagülabilesi ve viskozitesi ile ilgilidirler ve endotelial yüzeyde gerçekleşen mikrovasküler hasardan sorumludurlar [9-10]. Lenfositler kronik inflamasyonda rol oynarlar ve düşük lenfosit oranları morbitide ve mortalite üzerinde etkilidir [11]. Plateletler ise plak destabilizasyonu, plak rüptürü ve pıhtılaşma kaskadında aktif şekilde rol oynamaktadırlar [12]. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliği gösteren bir belirteçtir [13]. Yükselmiş RDW, değişmiş eritrosit şekli, işlevsiz eritrositler ve bunlara bağlı olarak da kısalan eritrosit ömrü hakkında fikir vermektedir [14]. RDW genel popülasyonda bir mortalite belirleyicisi olarak kabul edilir [15]. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) demir eksikliğinin bir göstergesi olarak kullanılmakta olup kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle de yakından ilişkilidir [16,17].

Biz bu çalışmamızda basit kan testlerinde bakılan Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Platelet /Lenfosit Oranı (PLR) ve Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW) parametreleriyle koroner baypas cerrahisi sonrası görülen morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak planlandı ve hasta dosyası ile veri tabanı taranarak yapıldı. Bu çalışmanın örneklem alanı Şubat 2013 - Haziran 2014 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ve Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi klinikleri olarak seçildi. Koroner baypas ameliyatı geçiren hastalardan randomize seçi-

len 235 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan verilerine eksiksiz olarak ulaşılan 181 hasta çalışmaya dahil edildi. Verilerine ulaşılan hastalardan acil vakalar, ameliyat öncesi herhangi bir ritm problemi olan hastalar, kombine cerrahi prosedür uygulananlar, kalp kapak hastaları, operasyon öncesi digoksin, beta bloker ve antiaritmik ajan kullanan hastalar, ameliyat sırasında ve sonrasında myokard enfarktüsü geçiren hastalar, ameliyat sonrasında intraaortik balon pompası takılan hastalar, postoperatif dönemde inotropik destek almış hastalar, hepatik veya tiroide ait hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için t testi ve tek yönlü varyans analizi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Hastaların özelliklerinin ve sonuçlarının karşılaştırmasında ve birbirinden bağımsız olarak mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 181 hastanın 140 (77.3%) tanesi erkek, 41 (22.7%) tanesi kadın hastalardan oluşmaktaydı ve ortalama yaş 61.2 \pm 10.1 yıl idi. Koroner arter hastalığına ek olarak vakaların %66.3'üne hipertansiyon, %37.6'sına kronik obstruktif akciğer hastalığı, %12.7'sine kronik böbrek hastalığı, %35.4'üne diyabetes mellitus ve %58.6'sına hiperlipidemi eşlik etmekteydi (Tablo 1).

Hastaların ortalama 2.7 \pm 0.7 damarına baypas yapılırken ortalama kros klemp süresi 70.9 \pm 25.8 dakika, kardiyopulmoner baypas süresi 131.7 \pm 64.7 dakika olarak bulunmuştur. Postoperatif 9.1 \pm 4.3 saat mekanik ventilatörde kalan hastaların ortalama drenaj miktarı 1138.1 \pm 635.9 ml olarak bulunmuştur. Toplam 35 (19.3%) hastada postoperatif komplikasyon izlenmiş olup, 25(13.8%) hastada atriyal fibrilasyon, 5 (2.8%) hastada kanama nedeniyle revizyon, 5 (2.8%) hastada deliryum, 3 (1.7%) hastada pnömoni ve 2 (1.1%) hastada ise sternal dehisens görülmüştür. Hastane içi mortalite 10 (5.5%) hastada görülmüştür (Tablo 2).

Koroner baypas sonrası mortalite için NLR değeri belirlemede "receiver operating characteristic eğrisi (ROC curve)" kullanılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük, standart formüllerine göre hesaplanmıştır. Skorların karşılaştırılmasında, ROC analizinde eğri altında kalan alan hesaplanmıştır. ROC eğrisi altındaki alan 0.756 olarak belirlendi. Mortaliteyi öngörebilecek NLR kesim değeri ROC eğrisine göre hesaplandı ve buna göre hastalar $NLR \geq 2.78$ (Grup 1, n=60) ve $NLR < 2.78$ (Grup 2, n=121) olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Grup 1 ve grup 2 kıyaslandığında yaş ($p=0.002$), hipertansiyon ($p=0.006$), KOAH ($p<0.001$), kronik böbrek hastalığı ($p<0.001$), hiperlipidemi ($p<0.001$), NLR ($p<0.001$), PLR ($p<0.001$), kros klemp süresi ($p=0.04$), kardiyopulmoner baypas süresi ($p=0.007$), yoğun bakımda kalma süresi ($p=0.01$) ve mortalite ($p=0.01$) açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Tablo 1 ve 2). RDW değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Preoperatif hasta değerleri.

	Bütün hastalar (n=181)	NLR \geq 2.78, Grup 1 (n = 60)	NLR < 2.78, Grup 2 (n = 121)	P değeri
Yaş (yıl)	61.2 \pm 10.1	64.4 \pm 10.4	59.5 \pm 9.6	0.002
Erkek cinsiyet	140 (77.3%)	45 (75%)	95 (78.5%)	0.59
Hipertansiyon	120 (66.3%)	48 (80%)	72 (59.5%)	0.006
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	68 (37.6%)	42 (70%)	26 (21.5%)	$p<0.001$
Kronik böbrek hastalığı	23 (12.7%)	16 (26.7%)	7 (5.8%)	$p<0.001$
Diabetes mellitus	64 (35.4%)	27 (45%)	37 (30.6%)	0.06
Hiperlipidemi	106 (58.6%)	46 (76.7)	60 (49.6%)	$p<0.001$
Nötrofil-Lenfosit Oranı	3.1 \pm 2.8	5.6 \pm 3.6	1.8 \pm 0.5	$p<0.001$
Platelet-Lenfosit Oranı	130.1 \pm 64.6	182.1 \pm 76.4	104.4 \pm 37.1	$p<0.001$
RDW	13.9 \pm 1.9	13.9 \pm 1.6	13.8 \pm 2.1	0.98

Tek yönlü regresyon analizi yapıldığında kros klemp süresi, PLR ve NLR mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizine göre kros klemp süresi, PLR ve NLR koroner baypas sonrası hastane içi mortalite için bağımsız birer risk faktörü olarak tanımlanmışlardır (Tablo 3).

Tablo 2. Hastalara ait intraoperatif veriler.

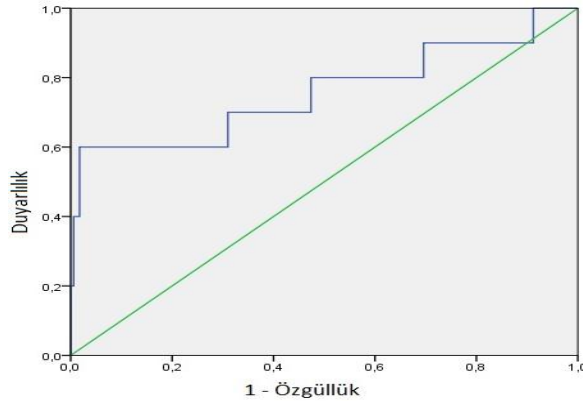
	Tüm Hastalar	Grup 1 (n = 60)	Grup 2 (n = 121)	P
Kros klemp süresi (dk)	70.9 \pm 25.8	76.6 \pm 27.2	68 \pm 24.7	0.04
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)	131.7 \pm 64.7	158.8 \pm 90.1	117.6 \pm 41.5	0.007
Baypass yapılan damar sayısı (%)	2.7 \pm 0.7	2.8 \pm 0.6	2.7 \pm 0.8	0.18
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	9.1 \pm 4.3	9.6 \pm 4.5	8.9 \pm 4.2	0.29
Yoğun bakım süresi (gün)	1.8 \pm 1.1	2.2 \pm 1.4	1.6 \pm 0.7	0.01
Kanama miktarı (ml)	1138.1 \pm 635.9	1342.5 \pm 781.6	1035.9 \pm 525.1	0.08
Postoperatif komplikasyon				0.36
Kanama nedeniyle revizyon	5 (2.8%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	
Deliryum	5 (2.8%)	3 (5%)	2 (1.7%)	
Atriyal fibrilasyon	25 (13.8%)	9 (15%)	16 (13.2%)	
Pnömoni	3 (1.7%)	-	3 (2.5%)	
Sternal dehiscens	2 (1.1%)	2 (3.3%)	-	
Mortalite	10 (5.5%)	7 (11.7%)	3 (2.5%)	0.01

Tablo 3. Hasta verilerinin univariate-multivariate analizi

	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
Yaş (yıl)	1.03	(0.9 - 1.12)	0.8	-	-	-
Hipertansiyon	0.35	(0.01 - 9.9)	0.54	-	-	-
KOAH	4.3	(0.23 - 81.7)	0.33	-	-	-
KBH	1.71	(0.02 - 146.7)	0.81	-	-	-
Hiperlipidemi	6.6	(0.18 - 239.4)	0.3	-	-	-
Kros-klemp süresi	1.1	(1.01 - 1.16)	0.02	1.06	(1.01 - 1.11)	0.01
Kardiyopulmoner baypass süresi	0.99	(0.97 - 1.01)	0.87	-	-	-
RDW	0.34	(0.06 - 2.06)	0.24	-	-	-
PLR	0.95	(0.89 - 0.99)	0.04	0.96	(0.93 - 0.99)	0.04
NLR	8.07	(1.86 - 34.9)	0.005	3.18	(1.42 - 7.09)	0.005
$NLR \geq 2.78$	0.02	(0.001 - 2.18)	0.1	-	-	-

Preoperatif NLR ve mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için ROC eğrisi kullanılmıştır (Şekil 1). Mortalite için eğri altında kalan alan 0.756 (%95 Güven aralığında 0.554 - 0.958) olarak bulunmuştur. Preoperatif NLR'nin, 2.78 kesim değeri olarak alındığında %70 duyarlılık ve %69 özgüllük ile mortaliteyi öngörebildiği belir-

lenmiştir. NLR ≥ 2.78 olan hastaların NLR < 2.78 olanlara kıyasla anlamlı olarak mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür



($p=0.01$)

Şekil 1. ROC eğrisi

Tartışma ve Sonuç

Bizim çalışmamızdaki bulgular sonucunda hastane mortalitesi PLR ve NLR ile yakın ilişkili çıkmıştır. Ayrıca kros klemp süresi arttıkça mortalite de anlamlı ölçüde artmaktadır. NLR değeri 2.78'in üzerinde olan hastalarda anlamlı olarak mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür. Kardiyak cerrahi sonrası mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörleri hakkında uzun yıllardır çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu faktörler ortaya konulmaya çalışılmıştır [18-20].

Birçok değişkeni içeren risk sınıflama modelleri klinik olarak ortaya konulsa da önemli olan her zaman kolayca elde edilen ve yaygın olarak kullanılan, daha fazla veri ile daha iyi bir risk değerlendirme modeli bulmaktır. Aterosklerozun bütün evrelerinde, enflamatuvar sürecin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [21]. Birçok çalışmada beyaz küre sayısı ve tiplerinin kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer enflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir [22,23]. Furman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada beyaz küre sayısının akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken dönem mortalitesinin önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir [24].

Özellikle ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda nötrofil seviyelerindeki artışın, erken dönem hasta prognozu üzerine etkisi ve enfarktüs genişliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Akut koroner sendrom sırasında hastalarda görülen lenfopeni ise kortizol salınımı sonucu olduğu ve miyokard enfarktüsü

geçiren hastalarda erken belirteçlerden biri olduğu Thomson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir [26]. NLR, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir [27]. Bizim çalışmamızda da NLR değeri yüksek olan hastaların mortalitesi düşük olan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

RDW, eritrosit boyutunun değişkenliğinin bir belirteçidir ve RDW değerinin artması eritrosit boyutunun heterojenitesinin arttığını ve bunun sonucunda oluşan eritrositlerin etkisiz olduğunu gösterir. Yükselmiş RDW değerleri genellikle beslenme eksikliği (folat, demir, B12 vitamini) ile ilişkilidir [28]. Bunu yanı sıra artmış RDW seviyesi, koroner arter baypas cerrahisi sonrası komplikasyonların bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir [29].

Bu nedenle, bu işlemin altında yatan mekanizma aterosklerotik arka plan nedeniyle kronik inflamatuvar durum olabilir. RDW'nin bazı inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. RDW seviyeleri vücudun ana inflamatuvar durumunu gösterebilir [30]. Artan RDW'nin, belki de artan enflamasyona bağlı olarak arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31]. Tonelli ve ark. Artmış RDW'si olan hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı için olumsuz sonuç riskinin neredeyse iki kat artmış olduğunu göstermiştir [32]. Bizim çalışmamızda RDW değerinin iki grup arasında anlamlı bir farkı olmadığı ortaya konulmuştur.

PLR, inflamatuvar ve protrombotik durumu gösteren yeni bir hematolojik parametredir [33]. Ayrıca hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [34]. PLR ve koroner arter hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun akut koroner sendromların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı uzun zamandan beri bilinmektedir [35]. Bazı güncel çalışmalarda, PLR'nin majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir [36]. ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, yüksek PLR değerlerinin uzun dönem mortalitenin bir göstergesi olarak rol oynadığı gösterilmiştir [37].

Uğur ve arkadaşlarının 639 MI geçirmiş hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada PLR oranı-

nın 6 aylık mortalite ve mortalite üzerinde etkisinin olduğu ortaya konulmuştur [38]. Bizim çalışmamızda da PLR değerinin yüksek olması hastane içi mortaliteyle yakından ilişkili gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamıza göre PLR ile NLR değerlerinin yüksek olması ve kros klemp süresinin art-

ması sonucu mortalitede artış saptanmıştır. Ameliyat öncesi bakılan basit kan testleri, koroner baypas cerrahisi geçirecek hastaların ameliyat sonrası morbiditeleri ve oluşabilecek mortaliteleri hakkında fikir verebilmektedir. Daha fazla hasta sayısı içeren ve daha kapsamlı çalışmalar yapılarak bu ilişkinin net şekilde ortaya konulması planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*. 2000;102(20 Suppl 4):IV87-93.
2. Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ. Risk-prediction for post-operative major morbidity in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(5):760-6. discussion 6-7.
3. Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA. The changing pattern of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1989;80:1151-161.
4. Pintor PP, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can Euroscore predict direct costs of cardiac surgery?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Apr;23(4):595-8.
5. De Cocker J, Messaoudi N, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE. Preoperative prediction of intensive care unit stay following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan;39(1):60-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.04.015.
6. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 47 2006:C13-C18.
7. Falk E: Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 7-12
8. Davi G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482-94
9. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
10. Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996;93:1784-7.
11. Horne BD, Anderson JL, John JM et al: Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1638-43.
12. Davi G, Patrono C: Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482-94.
13. Simel DL, DeLong ER, Feussner JR, Weinberg JB, Crawford J. Erythrocyte anisocytosis. Visual inspection of blood films vs automated analysis of red blood cell distribution width. *Archives of Internal Medicine*. 1988;148(4):822-824.
14. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine*. 1991;9(1):71-74.
15. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United States adults. *American Journal of Cardiology*. 2012;109(11):1664-1670.
16. van Kimmenade RRJ, Mohammed AA, Uthamalingam S, Van Der Meer P, Felker GM, Januzzi JL., Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(2):129-136.
17. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(12):1155-1162.
18. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S2-22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053.
19. Nagajothi N, Braverman A. Elevated red cell distribution width in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients presenting with anemia and thrombocytopenia. *South Med J*. 2007 Mar;100(3):257-9.
20. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-194-9.
21. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
22. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tchong 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;89:1200-4.
23. 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.
24. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945-8.
25. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
26. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41.
27. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
28. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian Heart J*. 2012 Jul-Aug;64(4):380-7. doi: 10.1016/j.ihj.2012.06.006.
29. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkani C, Yıldırım E, Kirbas V, Onturk ET, Erer HB, Yesilcimen K, Gibson CM. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011 May;22(3):138-44.
30. Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, McCann SE, Trevisan M, Freudenheim JL, Schünemann HJ. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest*. 2003 Aug;124(2):494-500.
31. Zöller B, Melander O, Svensson P, Engström G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2014 Mar;133(3):334-9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.013.

32. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):163-168.
33. Acar G, Kalkan ME, Avci A, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion *Clin Appl Thromb Hemost*. October 18 2013.
34. 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. *Am J Cardiol*. 2000;86(4): 449-451.
35. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-126.
36. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):217-21. doi: 10.3109/10641963.2013.804547.
37. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(3):326-34.
38. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, Uluganyan M, Aslan S, Tusun E, Surgit O, Akkaya E, Eren M. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jun 6.