

121621

T.C.

İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

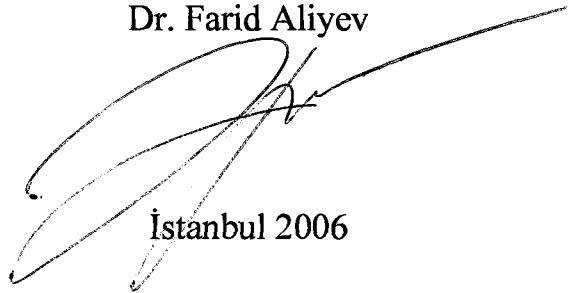
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeki Öngen

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA KAN
SAYIMI PARAMETRELERİNİN KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR VE KORONER ARTER ANATOMİSİ İLE
İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Farid Aliyev



İstanbul 2006

Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Kardioloji
Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca
Eđitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı
Başkanı Sayın Prof. Dr. VURAL ALİ VURAL olmak
üzere tüm öğretim üyelerine, tezimin
hazırlanmasının her aşamasında değerli katkı ve
yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım
Sayın Prof. Dr. ZEKİ ÖNGEN'e ve her zaman
verdikleri destek ile yanımda olan
Çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Farid Aliyev
İstanbul 2006

İçindekiler

Sayfa

1. Giriş.....	2
2. Amaç.....	4
3. Yöntem ve Gereçler.....	5
4. Bulgular.....	14
5. Tartışma.....	29
6. Sonuç.....	38
7. Özet.....	39
8. Summary.....	42
9. Kaynaklar.....	45

Kısaltmalar

AMİ	<i>Akut Miyokard İnfarktüsü</i>
ASA	<i>Asetilsalisilik asit</i>
AV	<i>Atriyovenriküler</i>
EF	<i>Ejeksiyon Fraksiyonu</i>
EKG	<i>Elektrokardiyografi</i>
EKO	<i>Ekokardiyografi</i>
KABG	<i>Koroner arter “bypass” greft cerrahisi</i>
KY	<i>Kalp yetersizliği</i>
OTH	<i>Ortalama trombosit hacmi</i>
MY	<i>Mitral yetersizliği</i>
Mİ	<i>Miyokard infarktüsü</i>
STR	<i>ST segmenti rezolüsyonu</i>
VT	<i>Ventriküler taşikardi</i>
VF	<i>Ventriküler fibrilasyon</i>

1. Giriş

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun diğer şekillerinin oluşumunda kilit rol oynadığı gösterilmiştir(1, 2). Erken aterosklerotik plaklarda var olan immun hücrelerin ve bunların salgıladığı moleküllerin inflamasyonu tetiklediği ve akut koroner sendromların nedeni olan plak instabilitesine yol açtığı düşünülmektedir. Koroner arter hastalığının başlıca nedeni olan ateroskleroz, immun mekanizmalarla metabolik risk faktörlerinin ve genetik yatkınlığın etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta ve arterleriyel sistemde lezyonların belirmesine ve ilerlemesine yol açmaktadır(3).

Yakın zamanda, inflamasyonun hücresel elemanlarından olan lökositlerin hem adaptif (onarım amaçlı) hem de maladaptif (patojenik) etkinlikle, aterosklerotik süreçte yer aldıkları saptanmıştır. Fissürleşme ve endotelial erozyona yatkın olan ve akut koroner sendromlardan sorumlu tutulan duyarlı plakta mononükleer hücrelerin (monosit/makrofaj, T lenfositleri) yaygın olduğu gösterilmiştir(1,2,4). Bunun yanında nötrofillerin, akut miyokard infarktüsünün hem fizyopatolojisine (örn. lökosit-trombosit agregatlarının oluşumu ve akut koroner sendromlarda reperfüzyon hasarının nedeni olarak), hem de iyileşme sürecine katıldıkları bilinmektedir(5,6,7)

Dolaşımdaki total lökosit sayısı kardiovasküler risk tahmininde kullanılabilecek inflamatuvar parametrelerden birisi olarak önerilmiştir(8). Akut koroner sendromlu hastalarda başvuru sırasında yüksek CRP düzeyi gibi inflamasyon markerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunun gözlenmesine karşın(9,10,11), bunun risk kestirmedeki değeri son zamanlarda tartışma konusu olmuştur(12,13). Lökosit sayısı inflamatuvar durumun bir göstergesidir, fakat bunun akut koroner sendromlu hastalardaki riski kestirmedeki kullanımı yeterince araştırılmamıştır.

Lökosit sayısının artmış olmasının akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pektorisli hastalarda mortalite artışı ve tekrarlayan iskemik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk kez 1954 yılında Cole ve arkadaşları akut miyokard infarktüslü hastalar arasında, başvuruda yüksek lökosit sayısı olanların(>15000) başvurudaki lökosit sayısı düşük olanlar(<10000) ile kıyaslandığında iki aylık mortalitenin dört kez arttığını gözlemlemişler(14). Dahası, miyokard nekrozunu gösteren sofistike markerlerin olmadığı dönemde, lokosit sayısından akut miyokard infarktüsü tanısını koymada faydalanılmaktaydı(15,16,17,18).

Lökositlerin yanında kanın öbür şekilli elemanlarının da akut koroner sendromların oluşumunda ve prognozu belirlemede rol aldıkları bilinmektedir. Bu bağlamda trombositler, trombüs oluşumundan, lökositlerle etkileşimine ve salgıladıkları aktif maddelerle yerel parakrin etkinin ortaya çıkmasına kadar geniş bir yelpazede ele alınabilirler. Ayrıca akut iskemik olay sırasındaki trombositlerin diğer durumlara göre daha etkin, ve dolayısı ile daha büyük oldukları düşünülmektedir.

Akut miyokard infarktüslü hastaların % 15’de anemi olduğu gösterilmiş olup, bu oranın yaşlı hastalarda % 43’e kadar çıktığı bilinmektedir(19,20). Anemi, jeopardize miyokarda gelen kanın oksijen içeriğini azaltarak ve miyokardın oksijen ihtiyacını arttırarak iskemik miyokard hasarını arttırabilme potansiyeline sahiptir.

2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı akut koroner sendromlu hastaların (ST yükselmeli/ST yükselmez) başvuru sırasındaki kan sayımı parametreleri ile birinci ve altıncı aydaki kardiovasküler olaylar ve koroner arter hastalığının anjiyografik yaygınlığı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Hasta popülasyonu

Bu tez çalışmasının protokolü İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra yapılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Koroner Bakım Ünitesine Ocak 2005 ve Mart 2006 tarihleri arasında akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan hastalar olarak çalışmaya alındı.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- a. 18 yaşını doldurmamış hastalar
- b. Gebe hastalar
- c. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- d. İletişim için telefon numarası bulunmayan ve İstanbul dışında ikamet eden hastalar
- e. Akıl zaafı veya aktif psikiatrik hastalığı olan hastalar
- f. Aktif infeksiyon bulguları olan hastalar(nonkomplike alt üriner sistem infeksiyonu hariç)
- g. Steroid preparatları kullanan hastalar
- h. Aktif hematolojik hastalığı olan hastalar
- i. Başvuru sırasında hiperglisemik kriz tanısı konan hastalar(diabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar sendrom)
- j. Cerrahi girişim sonrası(intra ve postoperatif dönemdeki) akut koroner sendrom tanısı konmuş hastalar
- k. Diyaliz tedavisindeki hastalar

3.2 Veri Toplanması

Hasta verileri sonradan değeriendirilmek üzere bir forma işlendi. Veri formu temel olarak üç bölümde oluşmaktaydı. Birinci bölümde yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri, akut koroner sendromun türü ve uygulanan tedavi yer almaktaydı. İkinci bölümde kan sayımı parametreleri, koroner anjiyografi ve yapılmış ise ekokardiografi bulguları, üçüncü bölümde ise hastane içi ve taburculuk sonrası klinik veriler yer almaktaydı. Taburculuk sonrası hastalar telefon aracılığı ile aranarak klinik durumları hakkında bilgi edinildi, gerekli hallerde hastaneye çağırılarak yüz yüze görüşme yapıldı.

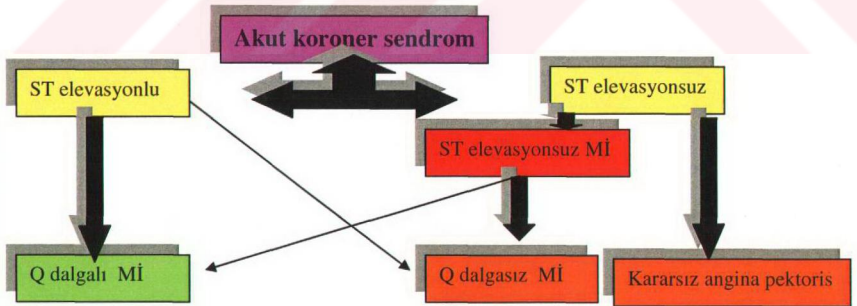


3.3 Akut Koroner Sendrom Sınıflaması

Akut koroner sendrom sınıflaması “American College of Cardiology / American Heart Assosiation (ACC/AHA)” sınıflamasına göre yapıldı (Şekil 1). ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda risk sınıflaması TIMI risk skoru (Tablo 1) ve “American College of Cardiology/American Heart Assosiation (ACC/AHA)” sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 2) (21)

Akut miyokard infarktüsü tanısı European Society of Cardiology ve American College of Cardiology/American Heart Association kriterlerine göre yapıldı(22). Miyokard nekrozunun göstergesi olan Troponin T veya I’da tipik yükselme ve yavaş düşme, CK-MB’de hızlı yükselme ve düşmeye aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi:

1. İskemik semptomlar
2. EKG’de patolojik Q dalgası
3. EKG’de ST segmentinin yükselmesi veya çökmesi
4. Koroner arterlere yönelik girişim uygulanmış olması.



Şekil 1. ACC/AHA 2002 Kılavuzuna göre akut koroner sendrom sınıflandırılması

TIMI Risk Skoru

- 1- Yaş >65
- 2- Koroner arter hastalığı için 3'den fazla risk faktörüne sahip olmak (erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi)
- 3- ST segmenti deviyasyonu
- 4- Son 24 saatte 2'den fazla angina atağı
- 5- Kalp markerlerinin yükselmesi
- 6- Daha önce anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı
- 7- Son 7 gün içinde aspirin kullanımı öyküsü

Yukarıdakilerin her birine 1 puan verilir.

Skor	Risk grubu
0-2 puan:	Hafif
3-4 puan:	Orta
5-7 puan:	Ağır

Tablo 1. TIMI Risk Skoru Sınıflandırılması

**ACC/AHA 2002 Kılavuzuna göre Kararsız Angina Pektoris/ST Elevasyonsuz
Akut Miyokard İnfarktüsü
Risk Sınıflandırılması**

	Düşük	Orta	Yüksek
ANAMNEZ:			
-Son 48 saat içinde artış gösteren iskemik semptomlar			+
-Geçirilmiş miyokard infarktüsü,periferik arter hastalığı, veya KABG, ASA kullanımı		+	
ANGİNA:			
-İstirahat anginası > 20 dakika			+
-İstirahat anginası < 20 dakika,veya nitrata cevap veren angina şu anda geçmiş olan >20 dakika göğüs ağrısı		+	
-Son iki haftada başlamış CCS III-IV angina	+		
EKG:			
-Angina + > 0.5 mm ST depresyonu,yeni dal bloğu,sürekli VT			+
-Angina + > 2 mm T negatifliği,Patolojik Q dalgası		+	
-Normal EKG	+		
KLİNİK BULGULAR:			
-Akciğer ödemi,KY(S3 veya Raller),hipotansyon,bradikardi taşikardi,yeni veya şiddetlenen MY üfürümü ,> 75 yaş			+
-> 70 yaş	+		
KALP MARKERLARI:			
TnT veya TnI	> 0.1 ng/ml	0.01-0.1ng/ml	N

Tablo 2. ACC/AHA 2002 Kılavuzuna göre Kararsız Angina Pektoris/ST Elevasyonsuz Akut Miyokard İnfarktüsü Risk Sınıflandırılması

3.4 EKG Değerlendirilmesi

Hastaneye başvuru sırasında ve trombolitik ilaçlarla reperfüzyon tedavisi uygulanmışsa tedavinin başlangıcından sonraki 90'nıncı dakikada çekilen EKG'ler kalp hızı, ritmi, iletim bozukluğu, QRS morfolojisi, aVR derivasyonu da dahil olmak üzere ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri yönünden incelendi.

ST segmenti değerlendirilmesi, aVR da dahil olmak üzere tüm derivasyonlarda J noktasından 80 ms sonra, izleyen T-P segmenti izoelektrik çizgi kabul edilerek yapıldı. ST segmentinin yer değişimi milimetre(mm) cinsinden kayıt edildi. ST yükselmeli akut koroner sendromlarda ST segmenti yükselmesinin görüldüğü derivasyonlara bakılarak tutulan miyokard duvarını niteleyen adlandırma yapıldı. ST yükselmeli ve ST yükselmez akut koroner sendromlarda tüm derivasyonlardaki toplam ST segmentinin yer değiştirmesi mm cinsinden hesaplandı. ST yükselmeli akut koroner sendromlarda reperfüzyon durumu klinik ve elektrokardiografik bulgulara bakılarak değerlendirildi. Buna göre; ağrının tamamen ortadan kalkması ile birlikte, EKG'de maksimum ST yükselmesinin olduğu derivasyonda ST segmentinin $\geq$ % 70 rezolusyonu reperfüzyonun klinik göstergesi olarak kabul edildi. (Not: ACC/AHA ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü kılavuzuna göre EKG'deki başarılı reperfüzyon ST segmentindeki %50 azalma olarak tanımlanmasına rağmen, biz bu değerin %70 olması halinde reperfüzyonun daha iyi bir göstergesi olduğunu düşünmekteyiz) Ayrıca aVR derivasyonundaki ST elevasyonu mm cinsinden hesaplandı.

3.5 Ekokardiografik Değerlendirme

Çalışma dışı olarak hastanın doktoru tarafından istenen ekokardiografik çalışmanın sonuçları hastaların ejeksiyon fraksiyonu(EF %) açısından kaydedildi.

3.6 Koroner Anjiografik Değerlendirme ve Gensini Skoru

Koroner anjiyografi, çalışmadan haberdar olmayan kişiler tarafından, standart teknikler kullanılarak yapıldı. Koroner arterde $\geq$ % 50 çap daralmasına yol açan lezyon varlığına ve dağılımına göre tutulan damar sayısı belirlendi.

Gensini skoru koroner arterlerdeki darlığın şiddet derecesi ve darlığın bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplandı (23). Lümen çapındaki % 25, % 50, % 75, % 90, % 99 ve % 100'lük darlıklara, sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verildi. Darlığın gözlemlendiği her segmente, beslediği miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verildi. Sol ana koroner arter için bu katsayı x5, sol ön inen arter proksimali için x2.5, sirkumfleks arter proksimali için x2.5, sol ön inen arter orta segmenti için x1.5; sağ koroner arter ön inen arter distali, birinci diyagonal dal posterolateral dal ve marginal dallar için x1.0; ve diğer yan dallar için x0.5 idi (Şekil 2). Tüm koroner arter segmentlerindeki darlıklar için ayrı ayrı hesaplanan darlık skorları fonksiyonel katsayıları ile çarpılarak elde edilen rakamlar Gensini skoru oluşturmak üzere toplandı.

$$\text{Gensini skoru} = \Sigma (\text{Darlık skoru} \times \text{Fonksiyonel anlamlılık katsayısı})$$

Tutulan koroner arter segmenti	Fonksiyonel anlamlılık katsayısı
Sol ana koroner arter	5.0
Sol ön inen arter proksimal segmenti	2.5
Sol ön inen arter orta segmenti	1.5
Sol ön inen arter distal segmenti	1.0
Birinci diyagonal dal	1.0
İkinci diyagonal dal	0.5
Sirkumfleks arter proksimal segmenti	2.5
Sirkumfleks arter distal segmenti	1.0
Obtus marginal dal	1.0
Sağ koroner arter proksimal segmenti	1.0
Sağ koroner arter orta segmenti	1.0
Sağ koroner arter distal segmenti	1.0
Arka inen arter	1.0
Posterolateral dal	1.0
Diğer yan dallar	0.5

Darlık derecesi	Darlık skoru
% 25	1
% 50	2
% 75	4
% 90	8
% 99	16
% 100	32

Sekil 2. Miyokardiyal iskemi yaygınlığının anjiyografik Gensini skoru ile değerlendirilmesi.

3.7 Kan Sayımı Ölçümü

Kan sayımı hastanın acil servise veya koroner bakım birimine alındığı sırada alınan ilk kan örnekleri ile değerlendirildi. Sayımlar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında Bechman Coulter, Miami, USA aygıtı ile yapıldı.

3.8 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL) for Windows 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ilişkin veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. Bağımsız parametreleri saptamak amacı ile çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bazı testlerin tanı değerini araştırmak amacı ile ROC analizi ile cut-off değerleri ve bu değerlere ait özgüllük ve duyarlılık yüzdeleri belirlendi. Anlamlılık sınırı p için < 0.05 olarak kabul edildi. 0.2'nin üzerindeki korelasyon katsayısı değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 247 hastanın ortalama yaşı 60.9 ± 11.3 (36-87) idi. Olguların 160'ı erkek(%65), 87'si ise kadındı(%35). Koroner bakım birimi çıkış tanısı 161 olguda(%65.2) ST yükselmeli miyokard infarktüsü, 54 olguda (%21.9) ST yükselmesiz miyokard infarktüsü, 32 olguda (%13) ise kararsız angina pectoris idi. ST yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı konanların 64'de anteriör(anteroseptal de dahil) Mİ(%40) 97'sinde ise anterior dışı Mİ (%60) vardı. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.



Tablo 3. Hastaların genel klinik özellikleri

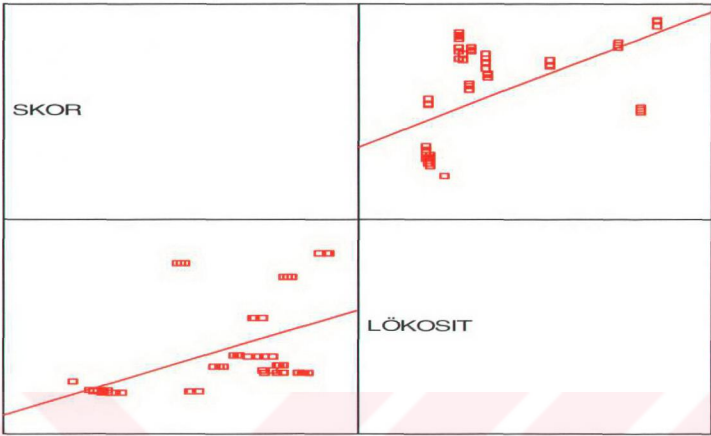
<i>Yaş(yıl)</i>	<i>60.9±11.3</i>
<i>Cinsiyet(E/K)</i>	<i>160/87</i>
<i>Hipertansiyon sıklığı</i>	
<i>Var</i>	<i>121 (%49)</i>
<i>Yok</i>	<i>126 (%51)</i>
<i>Diabet sıklığı</i>	
<i>Var</i>	<i>134 (%54.3)</i>
<i>Yok</i>	<i>113 (%45.7)</i>
<i>Hiperlipidemi sıklığı</i>	
<i>Var</i>	<i>121 (%49)</i>
<i>Yok</i>	<i>126 (%51)</i>
<i>Sigara İçiciliği</i>	
<i>Var</i>	<i>120 (%48.6)</i>
<i>Yok</i>	<i>127 (%51.4)</i>
<i>Aile Öyküsü</i>	
<i>Var</i>	<i>83(%34)</i>
<i>Yok</i>	<i>164(%66)</i>
<i>Tanı</i>	
<i>ST yükselmeli AMİ</i>	<i>161 (%65.2)</i>
<i>ST yükselmesiz AMİ</i>	<i>54 (%21.9)</i>
<i>Kararsız angina pectoris</i>	<i>32 (%13)</i>

Çalışma grubunda 1 aylık mortalite %13.4'tü. 6 aylık takipte hastaların 96'na ulaşılabildi. Bu grupta da 6 aylık mortalite %17.8'di. 1 aylık takipte ölüm de dahil olmak üzere toplam kardiovasküler olay sıklığı(tekrarlayan angina, tekrar koroner girişim gereği, kalp yetersizliği, ölümcül aritmi, tam AV blok, kardiopulmoner resusitasyon, inme) % 42.9 bulundu.

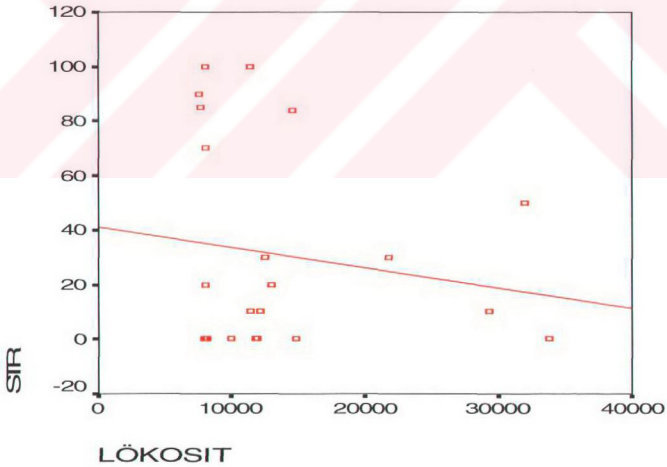
4.1 Lökosit sayısı ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışmaya dahil edilen hastaların lökosit düzeyi ortalama $13719 \pm 7699/\text{mm}^3$ (7700-33800) idi. Lökosit sayısı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında pozitif korelasyon vardı (sırası ile $r=0.267$, $p<0.0001$; $r=0.268$, $p=0.008$). Bir ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığı ile de anlamlı korelasyon saptandı (sırası ile $r=0.360$, $p<0.0001$ ve $r=0.371$, $p=0.008$). Lökosit sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında daha da anlamlı ilişki saptandı ($r=0.596$, $p<0.0001$). Milimetre küpte 10750 üzerindeki lökosit sayısının 3 damar koroner arter hastalığını öngörmedeki duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 72 bulundu. Gensini skoru ile lökosit sayısı arasında ileri anlamlılığa ulaşan korelasyon saptandı ($r=0.743$, $p<0.0001$). Yukarıda bahsedilen bu ilişki hastalardaki, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerden bağımsızdı (Şekil 4).

Ayrıca trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki lökosit sayısı ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.510$, $p<0.0001$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq 70\%$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< 70\%$ olan gruptaki hastaların ortalama lökosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (9894 ± 2708 ve 16325 ± 8013 , $p<0.0001$) (Şekil 5).



Şekil 4. Başvurudaki lökosit sayısı ile Gensini skoru(skor) arasındaki ilişki.



Şekil 5. Başvurudaki lökosit sayısı ile trombolitik sonrası ST segmenti rezolüsyonu(STR) arasındaki ilişki.

4.2. Nötrofil sayısı ve yüzdesi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışmaya dahil edilen hastaların nötrofil sayısı ortalama $10435 \pm 7672/\text{mm}^3$ (2500-30600) nötrofil yüzdesi ise ortalama olarak 70.3 ± 17.7 (%) (11.9-93.2) idi. Nötrofil sayısı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında pozitif korelasyon vardı (sırası ile $r=0.206$, $p<0.001$; $r=0.244$, $p=0.017$), Bunun aksine nötrofil yüzdesi 1 ve 6'cı aydaki mortalite ile ilişkisiz bulundu ($r=0.110$, $p=0.085$; $r=0.193$, $p=0.060$). Nötrofil sayısının 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığı ile de anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı (sırası ile $r=0.289$, $p<0.0001$ ve $r=0.287$, $p=0.005$), ve bu durum nötrofil yüzdesi için de geçerliydi ($r=0.330$, $p<0.0001$; $r=0.317$, $p=0.002$). Nötrofil sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında daha da anlamlı ilişki saptandı ($r=0.516$, $p<0.0001$) ve bu ilişki nötrofil yüzdesi için de geçerliydi ($r=0.371$, $p<0.0001$). Nötrofil sayısının millimetre küpte 8500 üzerinde veya nötrofil yüzdesinin %68'in üzerinde olmasının 3 damar koroner arter hastalığını öngörmedeki duyarlılığı % 100, özgüllüğü ise % 64 bulundu. Gensini skoru ile lökosit sayısı arasında lökosit sayısına göre daha ileri anlamlılığa ulaşan korelasyon saptandı ($r=0.845$, $p<0.0001$). Yukarıda bahsedilen bu ilişki hastalardaki, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerden bağımsızdı.

Ayrıca trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'lü hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki nötrofil sayısı ve yüzdesi ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.507$, $p<0.0001$ ve $r=0.349$, $p<0.0001$). ST segmenti rezolüsyonunun ≥ 70 olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun < 70 olan gruptaki hastaların ortalama nötrofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırası ile 6.51 ± 2.7 ve 13.37 ± 7.54 , $p<0.0001$). Aynı durum nötrofil yüzdesi için de geçerliydi (sırası ile 63.36 ± 14.06 ve 79.55 ± 8.81 , $p<0.0001$).

4.3 Lenfosit sayısı ve yüzdesi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışmaya dahil edilen hastaların lenfosit düzeyi ortalama $1.38 \pm 0.74/\text{mm}^3$ (0.00-3.60) lenfosit yüzdesi ise ortalama olarak $\%10.87 \pm 11.60$ ($\%10.87-11.60$) idi. Lenfosit sayısı ve yüzdesi ile 1 aylık mortalite arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken (sırası ile $r = -0.212$, $p = 0.001$; $r = -0.306$, $p < 0.0001$), 6'cı ayda bu ilişki istatistiksel anlama ulaşmadı ($r = -0.179$). Lenfosit sayısı ve yüzdesi ile 1'ci ve 6'cı aydaki kardiovasküler olay sıklığı arasında ilişki saptanmadı (sırası ile 1'ci ay için $r = 0.98$ ve $r = 0.147$; 6'cı ay için $r = 0.137$ ve $r = 0.159$). Lenfosit sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında anlamlı ilişki varken ($r = -0.236$, $p < 0.0001$), lenfosit yüzdesi için bu ilişki geçerli değildi ($r = -1.66$). Lenfosit sayısı ile tutulan koroner arter sayısı arasında lökosit ve nötrofil sayısına göre daha az anlamlı olmakla negatif bir ilişki saptanırken ($r = 0.218$, $p = 0.02$), lenfosit yüzdesi ile bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($r = -0.109$). Gensini skoru ile lenfosit sayısı arasında zayıf istatistiksel anlamlılığa ulaşan negatif korelasyon saptandı ($r = 0.202$, $p = 0.04$). Trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'lü hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki lenfosit sayısı ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.247$, $p = 0.002$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq \%70$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< \%70$ olan gruptaki hastaların ortalama lenfosit sayısı ve anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırası ile 1.69 ± 1.06 ve 1.04 ± 0.27 , $p < 0.0001$). Aynı durum lenfosit yüzdesi için de geçerliydi (sırası ile $\%14.8 \pm 13.18$ ve $\%5.35 \pm 5.57$, $p < 0.0001$).

4.4 Monosit sayısı ve yüzdesi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışmaya dahil edilen hastaların monosit düzeyi ortalama $1.10 \pm 1.10/\text{mm}^3$ (0.20-5.00) nötrofil yüzdesi ise ortalama olarak $\%6.48 \pm 3.82$ (%0.20-12.00) idi.

Monosit sayısı 1 aylık ve 6 aylık mortalite ile ilişkisiz bulundu (sırası ile $r=0.31$; $r=0.63$) Aynı şekilde monosit yüzdesi 1 ve 6'cı aydaki mortalite ile ilişkisiz bulundu ($r= -0.44$; $r= -0.59$). Monosit sayısı ve yüzdesi ile 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığı arasında da ilişki bulunamadı (1'ci ay için sırası ile $r= -0.166$ ve $r= -0.160$; 6'cı ay için $r= -0.160$ ve $r= -0.137$). Yine monosit sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunamadı ($r=0.195$) ve bu ilişki monosit yüzdesi için de geçerliydi ($r= -0.11$).

Monosit sayısı ile tutulan koroner arter sayısı arasında pozitif korelasyon varken ($r=0.253$, $p=0.04$), monosit yüzdesi için aynı durum geçerli değildi ($r=0.33$). Ancak Gensini skoru ile monosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.549$, $p<0.0001$).

Trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'lü hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki monosit sayısı ve yüzdesi ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (sırası ile $r= -0.70$ ve $r= 0.77$). ST segmenti rezolüsyonu olan ve olmayan hastaların monosit düzeyi ve yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı far saptanmadı ($p=0.323$)

4.5 Bazofil sayısı ve yüzdesi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bazofil düzeyi ortalama $0.16 \pm 0.29/\text{mm}^3$ (0.00-1.30) bazofil yüzdesi ise ortalama olarak $\%0.62 \pm 1.50$ ($\%0.00$ -7.40) idi. Bazofil sayısı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında anlamlı korelasyon yok iken (sırası ile $r = -0.003$ ve $r = -0.041$), bazofil yüzdesinin 1 ve 6'cı aydaki mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r = -0.375$, $p < 0.0001$; $r = -0.333$, $p = 0.001$). Yine bazofil sayısının 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığı ile de anlamlı ilişkisi yok iken (sırası ile $r = -0.190$ ve $r = -0.168$), bazofil yüzdesinin 1'ci ve 6'cı aydaki kardiovasküler olaylarla istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0.330$, $p < 0.0001$; $r = 0.239$, $p = 0.019$). Bazofil sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0.329$, $p < 0.0001$) ve bu ilişki bazofil yüzdesi için de geçerliydi ($r = -0.338$, $p < 0.0001$). Bazofil sayısı ile tutulan koroner arter sayısı arasında korelasyon yok iken ($r = 0.192$), bazofil yüzdesi ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0.333$, $p = 0.001$). Gensini skoru ile bazofil sayısı ve yüzdesi arasında da anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (sayı ve yüzde için sırası ile $r = -0.348$, $p = 0.001$ ve $r = -0.295$, $p = 0.003$). Yukarıda bahsedilen bu ilişki hastalardaki, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerden bağımsızdı.

Trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki bazofil sayısı ve yüzdesi ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.305$, $p < 0.0001$ ve $r = 0.227$, $p = 0.003$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq \%70$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< \%70$ olan gruptaki hastaların ortalama bazofil sayısı anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırası ile 0.50 ± 0.48 ve 0.10 ± 1.10 , $p < 0.0001$).

4.6 Eozinofil sayısı ve yüzdesi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Hastaların eozinofil düzeyi ortalama $1.01 \pm 2.08/\text{mm}^3$ (0.00-8.90), eozinofil yüzdesi ise ortalama olarak $\%5.38 \pm 18.89$ (%0.00-15.89) idi. Eozinofil sayısı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında negatif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r = -0.246$, $p < 0.0001$; $r = -0.217$, $p = 0.034$) Yine eozinofil yüzdesi ile 1 ve 6'cı aydaki mortalite arasındaki bu negatif korelasyon istatistiksel olarak daha da anlamlıydı ($r = -0.386$, $p < 0.0001$; $r = -0.352$, $p < 0.0001$). Eozinofil sayısı 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığı ile ilişkili bulunmadı (sırası ile $r = -0.86$, ve $r = -0.86$), ve bu durum eozinofil yüzdesi için de geçerliydi ($r = -0.190$, ve $r = -0.168$). Yine eozinofil sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($r = 0.99$) ve bu ilişki eozinofil yüzdesi için de geçerliydi ($r = 0.005$). Eozinofil sayısı ve yüzdesi ile tutulan damar sayısı arasında ilişki saptanmadı (sırası ile $r = 0.086$ ve $r = 0.075$). Eozinofil sayısı ve yüzdesi ile de Gensini skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırası ile $r = 0.056$ ve $r = 0.073$)

Ancak trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki eozinofil sayısı ve yüzdesi ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında diğer bütün parametrelere göre daha anlamlı olan negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0.507$, $p < 0.0001$ ve $r = 0.452$, $p < 0.0001$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq \%70$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< \%70$ olan gruptaki hastaların ortalama eozinofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırası ile 2.60 ± 3.39 ve 0.90 ± 1.54 , $p = 0.001$).

4.7 Trombosit sayısı ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Hastaların trombosit düzeyi ortalama $244589 \pm 89638/\text{mm}^3$ ($127000-588000$)'tü . Trombosit sayısı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r=0.149$). Trombosit sayısı 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığını da öngörmemekteydi ($r=0.025$). İlk değerlendirmede trombosit sayısı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunmuş olsa da ($r=0.258$, $p=0.002$), hastalardaki diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenler dahil edildiğinde bu ilişki anlamını kaybetmekteydi ($r=0.138$). Trombosit sayısı ile tutulan damar sayısı arasında da herhangi ilişki saptanmadı ($r=0.103$). Trombosit sayısı ile Gensini skoru arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (sırası ile $r=0.099$)

Fakat trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki trombosit sayısı ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında anlamlı olan negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.390$, $p=0.001$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq 70\%$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< 70\%$ olan gruptaki hastaların ortalama trombosit sayısı anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırası ile 267157 ± 115934 ve 233641 ± 79336 , $p=0.0033$).

4.8 Ortalama trombosit hacmi(OTH) ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Çalışma grubunun ortalama trombosit hacmi $9.56 \pm 1.57 \text{ fl}$ (7.1-14.8) idi. Ortalama trombosit hacmi ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.213$, $p = 0.001$). Ortalama trombosit hacmi 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığını da öngörmekteydi ($r = 0.375$, $p < 0.0001$). Ortalama trombosit hacmi ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı ilişki bulunamadı ($r = 0.175$). Ortalama trombosit hacmi ile tutulan damar sayısı arasında anlamlı düzeye ulaşan ilişki saptandı ($r = 0.246$, $p < 0.0001$). Ayrıca ortalama trombosit hacmi ile Gensini skoru arasında da anlamlı bir ilişki saptandı ($r = 0.298$, $p < 0.0001$)

Trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'lü hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki ortalama trombosit hacmi değeri ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r = 0.036$). ST segmenti rezolüsyonunun ≥ 70 olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun < 70 olan gruptaki hastaların ortalama trombosit hacmi arasında fark yoktu (sırası ile $9.35 \pm 1.04 \text{ fl}$ ve $9.88 \pm 1.96 \text{ fl}$, $p = 0.069$).

4.9 Hematokrit düzeyi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Hastaların hematokrit oranı ortalama 35.64 ± 8.57 (27.3-51.8) idi. Hastaların 49'u (%19.8) anemik olarak tanımlanan hasta grubunu ($Htc < \%35$) oluşturmaktaydı. Hematokrit oranı ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (sırası ile $r = -0.483$, $p < 0.0001$ ve $r = -0.318$, $p = 0.002$).

Hematokrit oranı 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığını da öngörmekteydi (sırası ile $r = -0.360$, $p < 0.0001$ ve $r = -0.318$, $p = 0.004$). Hematokrit oranı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.498$, $p < 0.0001$) ve bu ilişki hastalardaki diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerden bağımsızdı. İlginç olarak hematokrit oranı ile tutulan damar sayısı arasında ileri derecede anlamlı olan negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0.506$, $p < 0.0001$). Hematokrit oranı ile Gensini skoru arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0.465$, $p < 0.0001$).

Bir diğer ilginç olan sonuç, trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki hematokrit oranı ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında yine ileri derecede anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.605$, $p < 0.0001$). ST segmenti rezolüsyonunun $\geq \%70$ olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun $< \%70$ olan gruptaki hastaların ortalama hematokrit oranı anlamlı olarak daha düşüktü (sırası ile 37.35 ± 3.97 ve 32.91 ± 3.07 , $p < 0.0001$).

4.10 Hemoglobin düzeyi ile ölüm, kardiovasküler olay sıklığı ve koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki.

Hastaların hemoglobin düzeyi ortalama 11.70 ± 2.03 (8.5-17.2) idi. Hematokrit değerine benzer biçimde, hastaların 53'ünde (%21.5) hemoglobin değeri 12gr/dl'nin altında saptandı. Hemoglobin düzeyi ile 1 aylık ve 6 aylık mortalite arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (sırası ile $r = -0.408$, $p < 0.0001$ ve $r = -0.221$, $p = 0.03$). Hemoglobin düzeyi 1 ve 6 aylık kardiovasküler olay sıklığını da öngörmekteydi (sırası ile $r = -0.270$, $p < 0.0001$ ve $r = -0.209$, $p = 0.04$). Hematokrit oranı ile yeni gelişen kalp yetersizliği sıklığı arasında da anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.415$, $p < 0.0001$) ve bu ilişki hastalardaki diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve yaş, cinsiyet, sigara içiciliği gibi değişkenlerden bağımsızdı. Yine burada da ilginç olarak hemoglobin düzeyi ile tutulan damar sayısı arasında anlamlı olan negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0.428$, $p < 0.0001$). Hemoglobin düzeyi ile Gensini skoru arasında da anlamlı bir ilişki vardı ($r = -0.465$, $p < 0.0001$).

Yine burada da hematokrit düzeyinde olduğu gibi, trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli AMİ'li hasta alt grubu incelendiğinde, gelişteki hemoglobin düzeyi ile trombolitik tedavi sonrası ST segmenti rezolüsyonu arasında anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.419$, $p < 0.0001$). ST segmenti rezolüsyonunun ≥ 70 olan grupla karşılaştırıldığında, ST segmenti rezolüsyonunun < 70 olan gruptaki hastaların ortalama hemoglobin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü (sırası ile 12.32 ± 1.57 ve 10.73 ± 1.16 , $p < 0.0001$).

4.11 Bir aylık mortaliteye etki eden faktörler.

Çalışmaya alınan 247 hastanın 33'ü(%13.4) 1 aylık izlem sonucunda kaybedildi. Burada bu hasta gruplarını karşılaştırıp diğer birincil ve ikincil etkenleri tespit etmek amaçlandı.

Özellik	Ölmüş(33)	Hayatta(214)	<i>P</i>
Yaş(yıl)	61.4±13.5	60.0±10.0	NS
Cinsiyet(E/K)	22/11	138/76	NS
Hipertansiyon (%)	45.3	72.7	0.003
Diabet(%)	57.5	33.3	0.008
Hiperlipidemi(%)	65	54	0.04
Sigara içme oranı(%)	63.6	46.3	0.047
Lökosit sayısı	16121±5376	13348±7543	<0.0001
Nötrofil sayısı	12.90±5.75	10.05±7.86	0.01
Nötrofil yüzdesi(%)	77.89±11.3	69.21±18.2	0.009
Monosit sayısı	2.05±2.12	1.95±2.74	NS
Monosit yüzdesi(%)	6.5±3.7	5.7±4.5	NS
Lenfosit sayısı	1.02±0.53	1.44±0.75	0.002
Lenfosit yüzdesi(%)	2.02±1.07	12.23±11.87	<0.0001
Bazofil sayısı	0.07±0.06	0.17±0.31	<0.0001
Bazofil yüzdesi(%)	0.06±0.17	0.70±1.59	<0.0001
Eozinofil sayısı	0.15±0.67	1.14±2.19	<0.0001
Eozinofil yüzdesi	0.43±2.3	6.14±16.9	<0.0001
Trombosit sayısı	274757±80923	249929±97182	NS
Ortalama trombosit hacmi (fl)	10.79±0.56	9.5±0.6	0.01
Hematokrit (%)	30.01±0.49	36.51±5.69	<0.0001

Hemoglobin (mg/dl)	9.95±0.36	11.97±2.05	<0.0001
Gensini skoru	49.73±3.2	34.1±2.4	<0.0001
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	47±9.5	31±7.3	<0.0001
Geliş kan şekeri(mg/dl)	186.3±68.3	185.2±75.2	NS
Açlık kan şekeri(mg/dl)	144.8±46.6	135.4±59.3	NS
HbA1C	6.9±0.5	6.9±1.2	NS

4.12 Çoklu kan sayımı parametrelerinin ölüm oranı ve kardiovasküler olaylar ile ilişkisi.

Çoklu regresyon analizi sonucunda çalışmamızdaki hastaların başvurusu sırasındaki bakılan kan sayımı parametreleri içinde birinci ve altıncı aydaki ölüm ve kardiovasküler olay sıklığını öngörenler ayrıca incelenmiştir. Bunların içinde yüksek lökosit sayısı, artmış nötrofil sayısı ve yüzdesi, artmış ortalama trombosit hacmi ile düşük hemoglobin ve hematokrit, ve azalmış eozinofil sayısı ve yüzdesi birinci aydaki ölümlerin %82.6'sını ve birinci aydaki kardiovasküler olayların % 62.5'ni öngörmekteydi. Ayrıca yukarıda sayılan parametreler altıncı aydaki ölümlerin %34.4'nü ve altıncı aydaki kardiovasküler olayların %52.8'ni öngörmekteydi.

5. TARTIŞMA

Elektronik ortamda Pubmed aracılığı ile yapılan tarama sonucunda, akut koroner sendromlarda tüm kan sayımı parametrelerinin prognoza etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca lökosit alt gruplarının inceleyen çok az çalışma yapılmıştır(24,25,26,27). Ek olarak akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti ile kan sayımı parametreleri arasındaki ilişki hiçbir çalışmada incelenmemiştir.

İlk kez 1954 yılında Cole ve arkadaşları akut miyokard infarktüsli hastalar arasında, başvuruda yüksek lökosit sayısı olanların(>15000) başvurudaki lökosit sayısı düşük olanlar(<10000) ile kıyaslandığında iki aylık mortalitenin dört kez arttığını gözlemlemişler(14).

PARAGON çalışmasındaki (Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in the Global Organization Network) ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu 2282 hastanın başvuru sırasındaki lokosit sayısı ile bir yıllık mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde, başvuru sırasında yüksek lokosit sayısına(>9800) sahip hastalarda mortalite %10.6 iken, lökosit sayısı düşük(<6.700) hastalarda ise %6.1 bulunmuştur($p=0.01$)(28).

Cannon ve arkadaşları semptom başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde başvuran akut miyokard infarktüsü ve yüksek riskli karasız angina pektorisli hastaları içeren OPUS (Orfiban in Patients with Unstable coronary Syndromes) çalışmasını değerlendirmiş, ve başvurudaki lökosit sayısı $>10000/\text{mm}^3$ olan hastaların 30 günlük ve 10 aylık mortalitelerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar($p<0.0001$)(29).

PURSUIT çalışmasındaki 10480 hastayı değerlendiren Deepak ve arkadaşları 30 günlük ve 6 aylık mortalitenin gelişte lökosit sayısı yüksek olan hastalarda 2.5 kat arttığını göstermişler (%1.9 ve %6.9, $p<0.001$) (%4.1 ve %10.5, $p<0.001$). Örnek verilecek olursa gelişte lökosit sayısı 5000/mm³ olan bir hastanın, lökosit sayısı 10000/mm³ olan hastaya göre % 40 daha fazla ölüm riski taşıdığı ve bu riskin diyabetin getirdiği riskten daha fazla anlam taşıdığı vurgulanmaktadır(30).

GRACE çalışmasındaki akut koroner sendromlu 8269 hastayı değerlendiren Furman ve arkadaşları, hastaların başvurusundaki yüksek lökosit sayısının hastane içi mortalite artışı ve kalp yetersizliği ile ilişkili olduğunu saptamışlar(31).

Mueller ve arkadaşları tarafından yapılan ve erken dönemde girişim uygulanan 1391 ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastayı içeren çalışmada(32), başvuru sırasındaki lökosit sayısı ile 3 yıllık mortalite arasındaki ilişki incelenmiş. Çalışmanın sonucunda 3 yıllık hayatta kalma oranı başvuruda lökosit sayısı millimetre küpte 6800'ün altında olan hastalarda %93.8, 6800-8000 arasında olan hastalarda % 94.4, 8000-10000 arasında olanlarda %95.1 ve 10000'in üstünde olanlarda %82.4 bulunmuş($p<0.001$). Ayrıca başvuruda lökosit sayısı yüksek(>10000/mm³) olan hastalar sıklıkla ilk hospitalizasyon sırasında kaybedilmiştir($p<0.003$). Ek olarak bu çalışmada lökosit düzeyi ile koroner arterlerde anjiyografik lezyon yaygınlığı ve şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır. Maekawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da lökosit sayısı ile anjiyografik lezyon sayısı ve şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır(33). *Fakat bu çalışmalardaki anjiyografik değerlendirme damar sayısına bakılarak yapılmış olduğundan(örneğin tek, iki ve üç damar hastalığı), anjiyografik lezyon yaygınlığını göstermemektedir. Bizim çalışmamızda ise bu değerlendirme Gensini skoru kullanılarak yapılmış. Gensini skoru, her lezyon*

için aynı anda hem darlık yüzdesini hem de tehdit altındaki miyokard miktarını hesaba katmaktadır. Dolayısı ile sistemik bir olay olduğunu bildiğimiz ateroskleroz ve infalstasyonun koroner sekelini değerlendirmek için en uygun yöntemin Gensini skoru olduğunu düşünerek, bu skoru çalışmamızda kullandık. Çalışmamızda, kurgulanan hipotezle uyumlu bir şekilde, akut koroner sendromlu hastalarda Gensini skorlaması ile değerlendirilen anjiyografik lezyon şiddeti ve yaygınlığı ile hastaların başvurusu sırasında bakılan kan sayımı parametrelerinin bir çoğu ile anlamlı bir pozitif korelasyon saptadık. Literatürde, akut koroner sendromlu hastalarda Gensini skoru ile kan sayımı parametrelerini ilişkilendiren hiçbir çalışmaya rastlamadık. Arterlerdeki hastalığın yaygınlığını belirleyen öbür risk faktörlerinden bağımsız olduğu bu ilişki ilk kez bizim çalışmamızda gösterilmiş oldu. Ayrıca vurgulamak istediğimiz bir diğer nokta da, daha önce yukarıda saydığımız çalışmaların aksine çalışmamızda kullandığımız parametrelerin bir çoğu ile hastalıklı damar sayısı arasında da anlamlı bir ilişki saptandığıdır. Hatta başvurudaki lökosit sayısının 10750 ve üstünde olmasının, üç damar koroner arter hastalığını saptamada duyarlılığının % 100, özgüllüğünün ise % 75 olduğunu saptadık..

TIMI(Thrombolysis In Myocardial infarction) 10A ve 10B çalışmalarındaki 975 hastayı inceleyen Barron ve arkadaşları(34), başvurudaki yüksek lökosit sayısının trombolitiklere direnç ile ilişkili olduğunu saptamışlar. Bu durum trombolitik sonrası 60 ve 90' cı dakikalarda infarktten sorumlu arter açıklığının daha az olması ve trombüs yükünün fazlalığına ek olarak mikrovasküler perfüzyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da trombolitik tedavi verilen hastalar incelendiğinde başvuru sırasında lökosit sayısı yüksek olan hastalarda ST segmenti rezolüsyonunun anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterilmemiş ve bizim çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer önemli bulgu da başvuru sırasındaki yüksek nötrofil düzeyi de başarısız reperfüzyonla ilişkili bulunmuştur. Bunun tersi

olarak da eozinofil, lenfosit, bazofil, trombosit, hemoglobin ve hematokrit düzeyi arttıkça reperfüzyon oranı da artmaktaydı. Monosit ve ortalama trombosit hacmi ile reperfüzyon arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı..

Daha önce yapılan çalışmalarda hiç irdelenmeyen bir diğer soru da, akut koroner sendromlu hastalarda lökosit alt gruplarının kardiovasküler olaylar ve mortaliteyle ilişkisinin ne kadar anlam taşıdığıdır. Horne ve arkadaşları elektif koroner anjiyografi uygulandıktan sonra uzun dönem takip ettikleri 3227 hastayı içeren bir çalışmada yüksek nötrofil, düşük lenfosit ve yüksek nötrofil/lenfosit oranını(>4) mortalite artışı ve çok damar hastalığı ile ilişkili olduğunu saptamıştır(35). Fakat bu çalışmada yüksek total lökosit sayısı ve yüksek monosit sayısının istatistiksel anlam taşımalarına rağmen, yukarıda sayılanlara göre daha az anlamlı olduğu vurgulanmaktadır. *Bizim aldığımız sonuçlara göre lenfosit sayısı ve yüzdesi ile 1 aylık mortalite arasında negatif korelasyon varken altıncı ayda bu korelasyonun anlamlı bulunmadı. Bunun olası nedeni akut dönemde artan nötrofil sayısının yol açtığı lenfosit yüzdesindeki relatif azalma olduğu düşünüldü.*

Doku faktörü üretme yeteneğine sahip olan monositler koagülasyon kaskadının potent aktivatörü olarak sayılmaktadırlar. Paris Prospective Study II çalışmasında yüksek monosit düzeyi ile koroner arter hastalığı gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(27). Akut koroner sendromlu hastaların stabil koroner arter hastalarına göre daha yüksek monosit düzeyine sahip olduğu bilinmektedir, fakat bu durumun kardiovasküler son noktalarla olan ilişkisi hakkında veri mevcut değildir.(36,37,38,39).

Bizim çalışmamızda ise monosit düzeyi ile birinci ve altıncı aydaki mortalite ve istenmeyen kardiovasküler olaylar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak monosit sayısı ile hem tutulan koroner arter sayısı, hem de Gensini skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Yaptığımız tarama sonucunda lökositlerin bir diğer alt grupları olan eozinofil ve bazofillerin akut koroner sendromlu hastalardaki önemini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada eozinofil sayısı ile birinci ve altıncı aydaki mortalite arasında anlamlı bir ters korrelasyon vard. Eozinofil düzeyinin artması iyi prognozla ilişkiliydi. Bu ilişki eozinofil yüzdesi için daha da anlamlıydı. Ancak eozinofil sayısı ve yüzdesi birinci ve altıncı aydaki kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkisiz bulundu. Ayrıca eozinofil sayısı ve yüzdesi hem tutulan koroner arter sayısı hem de Gensini skoru ile ilişkisiz bulundu. Buna karşılık trombolitik tedavi uygulanan grupta ise artmış eozinofil sayısı ve yüzdesi diğer bütün parametrelere göre reperfüzyonla daha ileri derecede ilişkili bulundu. Eozinofil sayısı ve yüzdesinin yüksekliği reperfüzyonun önemli bir öngörücüsüydü. Bazofil sayısı ile bir ve altı aylık mortalite arasında ilişki yokken, bazofil yüzdesinin mortalite ile ters ilişkili olduğu gözlemlendi. Yine bazofil sayısı ile birinci ve altıncı aydaki kardiyovasküler olaylarla ilişki yokken, bazofil yüzdesi ile ters bir korrelasyon mevcuttu. İlginç olarak bazofil sayısı ile tutulan koroner arter sayısı arasında korrelasyon yoktu, ancak bazofil yüzdesi ile ters korrelasyon mevcuttu. Buna ek olarak hem bazofil sayısı hem de bazofil yüzdesi ile Gensini skoru arasında anlamlı bir ters korrelasyon bulundu.

Akut koroner sendrom fizyopatolojisinde aktif rol oynayan bir diğer önemli parametre de trombositlerdir. Bunun dolaylı göstergeleri: 1)akut miyokard infarktüsü ve birden kalp ölümünün sıklığının artmış olduğu saatlerde trombosit agregasyonunun da artmış olması, 2)akut miyokard infarktüsünün akut fazında kanama zamanının kısalması ve trombosit hacminde artış olması, 3)akut koroner sendromların akut fazı sırasında tromboksan A2 düzeyindeki artış(40) ve s. Trombositlerin tromboz oluşumundaki bilinen etkilerine ek olarak nötrofil ve monosit gibi lökositlerin alt grupları ile etkileşerek plak stabilizasyonunu daha da bozduğu bilinmektedir. Trombositlerin yüzeyinde eksprese edilen

P-selektinin lökositlerin yüzeyindeki P-selektin GP ligand -1 ile etkileşerek lökosit aktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir(41,42,43,44,45). Bu etkileşimin sağlıklı kontrollere göre akut koroner sendromlu hastalarda daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda bu etkileşim yerine pratikte kullanılabilecek parametreler olan trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi gibi, rutin kan sayımı sırasında kolay bakılan parametrelerin kardiovasküler son noktalarla olan ilişkisi incelenmiştir.

Büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif oldukları düşünülmektedir. Aterosklerotik plak rüptüründen sonraki aşama olan trombüs oluşumunda trombositler önemli rol oynamaktadır. Yüksek ortalama trombosit hacmi daha büyük ve daha reaktif trombositlerin varlığına işaret etmektedir.

Ortalama trombosit hacminin artışına trombopetin ve fibrinojen düzeyindeki artış eşlik etmektedir(46). Ortalama trombosit hacminin(OTH) akut koroner sendromlu hastalarda artmış olduğu ve akut miyokard infarktüsünün gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(47,48,49,50). Bu çalışmalardan birinde Yang ve arkadaşları kardiyak kateterizasyon uygulanan kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, ve nonkardiyak göğüs ağrısı olan toplam 981 hastayı incelenmişler. Çalışmanın sonucunda kararsız angina pectorisli hasta grubunun ortalama trombosit hacmi diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş(10.4 ± 1.03 fl , 8.7 ± 1.19 fl ve 8.2 ± 0.95 fl, $p < 0.01$). Ayrıca kararsız angina pectorisli hastalar diğer gruplara göre daha düşük trombosit sayısına sahipti($p < 0.01$). Sonuç olarak kararsız angina pectorisli hasta grubunda daha düşük trombosit sayısı ve artmış ortalama trombosit hacmi saptanmıştır.

Araştırmacılar kararsız angina pectoriste trombosit yıkımının artmış olabileceğinden ve bu yıkımı dengelemek için daha reaktif olan büyük trombositlerin üretiminde artış olabileceğini düşünmektedirler(49).

Artmış ortalama trombosit hacminin mortalite ile ilişkisi ilk kez 1991 yılında Martin ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada 1716 hastanın akut

miyokard infarktüsü sonrası altıncı ayda bakılan ortalama trombosit hacmi ile iki yıllık mortalite arasındaki ilişki incelenmiş ve artmış trombosit hacminin artmış mortalite ve artmış kardiovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(50).

Bir diğer çalışmada Chae ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü 100 hastayı incelemişler ve ortalama trombosit hacmini ölüm ve tekrar hastaneye yatış ile ilişkili olduğunu göstermişler(sırası ile $p<0.001$ ve $p<0.05$). Ayrıca bu çalışmada ortalama trombosit hacmi $<7.4\text{fl}$ olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında , ortalama trombosit hacmi $>8.8\text{fl}$ olan hasta grubunda ölüm ve tekrar hastaneye yatış riskinin 8 kat artmış olduğunun altı çizilmektedir.

Bunlara ek olarak ortalama trombosit hacminin artmış serebrovasküler olay sıklığı ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(51,52).

Bunun aksine ortalama trombosit hacminin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut değildir.

Trombosit sayısı ile, bizim çalışmamızda belirlediğimiz klinik son noktalar arasında ilişki bulunmaz iken, ortalama trombosit hacmi ile klinik olaylar arasındaki ilişki yukarıda sıralanan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi.

Trombosit hacminin yüksekliği ile hem erken hem de geç dönemde ölüm, ve kalp yetersizliği dışındaki kardiyovasküler olaylar ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bugüne kadar yayınlananlardan farklı olarak bu parametrenin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır.

Akut miyokard infarktüsü hastalarda anemi sıklığının % 15 civarında olduğu ve yaşlı popülasyonda bu oranın %43'lere ulaştığı gösterilmiştir(19,20). Bilindiği gibi anemi, jeopardize miyokarda gelen kanın oksijen içeriğini azaltarak ve miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak iskemik miyokard hasarını artırabilme potansiyeline sahiptir. Ayrıca yüksek hemoglobin ve hematokrit değerlerine sahip olan hastalarda da iskemik olaylara yatkınlık olmaktadır. Bunun nedeni kan viskozitesindeki artıştır. Çünkü artmış kan viskozitesi koroner vasküler

rezistansı arttırarak ve koroner kan akımını azaltarak, tromboza ve miyokard iş yükünde artışa yol açmaktadır(56,57).

İlk kez 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada ICD-9(International Classification of Diseases, 9th Revision) sınıflamasına göre anemik olarak tanımlanan ve akut miyokard infarktüsü tanısı ile başvuran hastaların mortalitesi anemik olmayanlarla eşit bulunmuş(53). Bunun aksine akut miyokard infarktüslü hastalarda hematokrit değerini baz alan bir diğer çalışmada ise, başvuru sırasındaki hematokrit düzeyi ile 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon bulundu(20). 444 ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastayı incelen tek merkezli bir diğer çalışmada, hemoglobin düzeyinin 12.8 g/dl'nin altında olan hastalarda ölüm ve miyokard infarktüsü, hemoglobin değerinin daha yüksek olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır(54). Göğüs ağrısı ile başvuran 936 kadın hastayı içeren bir çalışmada ise hemoglobin değerindeki her 1 g/dl'lik azalma istenmeyen kardiovasküler olay sıklığında %20 artışla ilişkili bulunmuştur(55). Yine 2005 yılında yapılan ve 39922 akt koroner sendromlu hastayı içeren bir çalışmada ST yükselmeli akut koroner sendromlu hastalarda 14 g/dl'nin altındaki ve 17 g/dl'nin üstündeki hemoglobin değerleri artmış ölüm, miyokard infarktüsü ve tekrarlayan iskemik olaylarla ilişkili bulunmuştur. Fakat akut ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda bu oran 11 g/dl'nin altı ve 16 g/dl'nin üstü olarak saptanmıştır(56).

Bizim çalışmamızda da hemolobin ve hematokrit oranındaki azalma ile birlikte ölüm ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında ileri derecede anlamlı bir korelasyon saptandı. Hematokrit değeri temel alındığında, %35'in altında olan grubun oranı %19, hemoglobin değerinin <12gr/dl altında olan grubun oranı ise %21.5 idi. Fakat yukarıda saydığımız çalışmalardaki artmış hemoglobin ve hemotokrit düzeyinin istenmeyen etkileri bizim çalışmamızda doğrulanmadı. Düşüncemize göre bunun nedeni bu gruptaki hasta sayısının çok az olmasıydı,

şöyle ki çalışmadaki sadece 8 hasta 16 g/dl(maks 17.2 g/dl) üzerindeki hemoglobin düzeyine sahipti. Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterilmeyen ve bizim çalışmamızda saptanan diğer önemli bir bulgu da aneminin tutulan koroner arter sayısı ve Gensini skoru ile olan ilişkisidir. Bütün bunlara ek olarak aneminin trombolitik uygulanan hastalarda daha az reperfüzyonla ilişkili bulunmasının önemli bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda başvuru sırasında bakılan kan sayımı parametrelerinin hastalığın kısa ve orta dönem prognozunu göstermeleri yanında, koroner aterosklerozun yaygınlığı hakkında da fikir verdiklerini saptadık. Bunun yanında özellikle ST yükselmeli akut koroner sendromlu hastalarda reperfüzyon stratejisini seçmede kullanılabileceklerini gördük.

Bu tez çalışmasında kolay ve her yerde uygulanabilir bir laboratuvar yöntemi olan kan sayımı parametreleri ile akut koroner sendromların prognozu ve bu hastaların koroner arter anatomisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre hastaların geliş kan sayımında lökosit, nötrofil, ortalama trombosit hacmi yüksekliği ve hematokrit ile hemogloblin düşüklüğü hem erken dönem hem de altıncı aydaki major kalp olayları sıklığının bağımsız göstergeleri olarak bulunmuştur. Bunun yanında aynı parametrelerin damar hastalığının yaygınlığı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşılık geliş eozinofil sayı ve oranındaki yükseklik hastanın trombolitikler ile daha etkili reperfüze olacağını göstermekteydi.

7. ÖZET

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Kan Sayımı Parametrelerinin Kardiyovasküler Olaylar ve Koroner Arter Anatomisi ile İlişkisi.

Giriş: İnflamasyon ve tromboz ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca aneminin de miyokard iskemisini provoke edebileceği ve var olan iskemiye olumsuz etkilediği de bilinmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı akut koroner sendromlu hastalarda başvuru sırasında bakılan kan sayımı parametreleri ile istenmeyen kardiyovasküler olaylar ve koroner arterlerde anjiyografik lezyon yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya akut koroner sendrom tanısı almış ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılamayan 247 hasta alındı.

Bulgular: : Başvuru sırasında yüksek lökosit düzeyi birinci ve altıncı aydaki mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olayları öngörmekteydi($p<0.0001$ and $p=0.008$).

Nötrofil sayısı ile 1 ve 6 aylık mortalite arasında anlamlı ilişki varken, nötrofil yüzdesi için bu geçerli değildi($p<0.0001$ and $p=0.017$ vs $p=0.085$ and $p=0.060$). Ancak hem nötrofil sayısı hem de nötrofil yüzdesi ile 1 ve 6'ncı aydaki istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı korrelasyon saptandı($p<0.0001$, $p=0.005$; $p<0.0001$, $p=0.002$).

Lenfosit sayısı ve yüzdesi ile 1 aylık mortalite arasında korrelasyon bulunurken bulunurken($p=0.001$ and $p<0.0001$), 6 aylık mortalite($r=-0.179$) ve istenmeyen

kardiyovasküler olaylar arasında böyle bir ilişki saptanmadı($r=0.98$, $r=0.147$ and $r=0.137$, $r=0.159$).

Monosit sayısı ve bir ile 6 aylık mortalite ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar arasında da anlamlı bir korrelasyon yoktu($r=0.31$, $r=0.63$; $r=-0.44$, $r=-0.59$; $r=-0.166$, $r=-0.160$; $r=-0.160$, $r=-0.137$).

Bazofil sayısı ile birinci ve altıncı aydaki mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki yok iken($r=-0.003$ and $r=-0.41$; $r=-0.190$ and $r=-0.168$), bazofil yüzdesi ile anlamlı negatif korrelasyon mevcuttu ($p<0.0001$ and $p=0.001$; $p<0.0001$ and $p=0.019$).

Eozinofil sayısı ve yüzdesi ile birinci ve altıncı aydaki mortalite arasında negatif korrelasyon varken($p<0.0001$ and $p=0.034$; $p<0.0001$ and $p<0.0001$), kardiyovasküler olaylaral eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında böyle bir ilişki ($r=-0.86$ and $r=-0.86$; $r=-0.190$ and $r=-0.168$).

Trombosit sayısı ile birinci ve altıncı aydaki mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki yoktu($r=0.149$, $r=0.125$).

Yüksek ortalama trombosit hacmi ile birinci ve altıncı aydaki mortalite($p=0.001$), ve kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir korrelasyon saptandı($p<0.0001$).

Hematokrit yüzdesi ile birinci ve altıncı aydaki mortalite arasında anlamlı bir negatif korrelasyon vardı ($p<0.0001$ and $p=0.002$) ve bu negatif korrelasyon istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı için de geçerliydi($p<0.0001$ and $p=0.004$).

Hemoglobin değeri ile birinci ve altıncı aydaki mortalite arasında anlamlı bir negatif korrelasyon vardı ($p<0.0001$ and $p=0.03$) ve bu negatif korrelasyon istenmeyen kardiyovasküler olay sıklığı için de geçerliydi ($p<0.0001$ and $p=0.04$).

Bu çalışmada koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti Gensini skoru ile değerlendirilmiştir. Gensini skoru ile lökosit sayısı ($r=0.743$, $p<0.0001$), nötrofil sayısı($r=0.845$, $p<0.0001$), monosit sayısı($r=0.549$, $p=<0.0001$), ortalama trombosit hacmi($r=0.298$, $p<0.0001$) arasında pozitif korrelasyon saptandı.. Gensini skoru ile lenfosit sayısı ($r=0.218$, $p=0.02$), bazofil sayısı($r=-0.348$, $p=0.001$), ve bazofil yüzdesi($r=-0.295$, $p=0.003$) arasında ise negatif korrelasyon mevcuttu. Buna karşılık lenfosit yüzdesi($r=-0.109$), eozinofil sayısı($r=0.56$), eozinofil sayısı($r=0.73$) ve trombosit sayısı($r=0.99$) ile Gensini skoru arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

10750/mm³ üzerindeki lökosit sayısı değerinin 3 damar koroner arter hastalığını öngörmedeki duyarlılığı of %100 ve özgüllüğü %72 bulundu. 8500/mm³ üzerindeki nötrofil sayısı değerinin 3 damar koroner arter hastalığını öngörmedeki duyarlılığı of %100 özgüllüğü ise %64'tü.

Sonuç: Akut koroner sendromlu hastalarda başvuru sırasında bakılan tam kan sayımı değerleri hastanın risk sınıflaması ve uygun tedavi seçimi konusunda değerli bilgiler sunmaktadır.

8. SUMMARY

Association Between Complete Blood Count Parameters with Adverse Cardiovascular Events and Coronary Artery Anatomy in Patients with Acute Coronary Syndromes

Background: Inflammation and thrombosis have been shown to play a role in atherosclerosis and acute coronary syndromes and anemia has been shown to worsen the myocardial ischaemic insult.

Objective: This study was designed to determine the relationship between baseline complete blood count parameters and adverse cardiovascular clinical outcomes and angiographic extent and degree of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes.

Method: We evaluated 247 patients with acute coronary syndromes who did not have any of the exclusion criteria.

Results: Higher baseline leukocyte count was predictive of higher one and six month mortality and adverse cardiovascular events($p<0.0001$ and $p=0.008$).

Neutrophil counts but not percentage of neutrophils had positive correlation with one and six month mortality($p<0.0001$ and $p=0.017$ vs $p=0.085$ and $p=0.060$).

Neutrophil counts and percentages were found to be well correlated with adverse cardiovascular events on one and six month($p<0.0001$, $p=0.005$; $p<0.0001$, $p=0.002$).

Lymphocyte count and percentage was found to be negatively correlated with one month mortality($p=0.001$ and $p<0.0001$), but not with six month

mortality($r=-0.179$) and adverse cardiovascular events($r=0.98$, $r=0.147$ and $r=0.137$, $r=0.159$).

There are was no association between monocyte counts and percentages and one and six month mortality and adverse cardiovascular events($r=0.31$, $r=0.63$; $r=-0.44$, $r=-0.59$; $r=-0.166$, $r=-0.160$; $r=-0.160$, $r=-0.137$).

No relationship was found between basofil counts and one and six month adverse cardiovascular events and mortality($r=-0.003$ and $r=-0.41$; $r=-0.190$ and $r=-0.168$). But there was negative correlation between percentage of basophils and one and six month cardiovascular events and mortality($p<0.0001$ and $p=0.001$; $p<0.0001$ and $p=0.019$).

Eosinophil count and its percentage within white blood cells were negatively correlated with one and six month mortality($p<0.0001$ and $p=0.034$; $p<0.0001$ and $p<0.0001$). But there were no correlation between count and percentage of eosinophil and one and six month adverse cardiovascular events($r=-0.86$ and $r=-0.86$; $r=-0.190$ and $r=-0.168$).

We found no association between platelet count and one and six month adverse cardiovascular events and mortality($r=0.149$, $r=0.125$).

High mean platelet volume was positively correlated with one and six month mortality($p=0.001$), and one and six month cardiovascular events($p<0.0001$).

Hematocrit was negatively correlated with one and six month mortality ($p<0.0001$ and $p=0.002$) and one and six month adverse cardiovascular events($p<0.0001$ and $p=0.004$).

Hemoglobin levels also were found to be negatively correlated with one and six month mortality($p<0.0001$ and $p=0.03$) and one and six month cardiovascular events ($p<0.0001$ and $p=0.04$).

In this study extent and severity of coronary artery disease was assessed with Gensini score. Positive correlation was found between Gensini score and leukocyte count($r=0.743$, $p<0.0001$), neutrophil count($r=0.845$, $p<0.0001$), monocyte count($r=0.549$, $p<0.0001$), mean platelet volume($r=0.298$, $p<0.0001$). Negative correlation was found between Gensini score and lymphocyte count($r=0.218$, $p=0.02$), basophil count($r=-0.348$, $p=0.001$), percentage of basophils($r=-0.295$, $p=0.003$). No correlation was found between Gensini score and percentage of lymphocytes($r=-0.109$), eosinophil count($r=0.56$), percentage of eosinophils($r=0.73$) and platelet count($r=0.99$). Leukocyte levels above $10750/\text{mm}^3$ were found to be predictive of three vessel coronary artery disease with sensitivity of 100% and specificity of 72%. And also neutrophil levels above $8500/\text{mm}^3$ were found to be predictive of three vessel coronary artery disease with sensitivity of 100% and specificity of 64%.

Conclusion: Baseline complete blood count analysis of patients with acute coronary syndromes can give us an important clues in risk stratification and further management of this patients

9. Kaynaklar

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
3. Hansson Göran K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352/16:1685-1695.
4. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
5. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:1239-1246.
6. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:2166-2171.
7. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion: a review of the pathophysiology, clinical manifestation and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95-117.
8. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-860.
10. Lucchesia BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1241-1251.

11. Morrow DA, Rifai N, Antmann EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
12. Danesh J, Wheeler JG, Hirshfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
13. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004;350:1350-1352
14. Cole DR, Singian EB, Kate LN. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation* 1954;9:321-324.
15. Modan B, Schor S, Shani M. Acute myocardial infarction. Prognostic value of white blood cell count and blood glucose level. *JAMA* 1975;233:266-267.
16. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-2324.
17. Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G. Leukocytosis: a new look to an old marker for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1996;3:1034-1041.
18. 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;78:945-948.
19. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-154

20. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236.
21. Braunwald E, Antmann EM, Beasley JW, et al. AHA/ACC 2002 Guidelines Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction/www.acc.org
22. Anon. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
23. Gensini GG. A meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease(letter). *Am J Cardiol* 1983;51:606.
24. Sweetnam P, Thomas II, Yarnes J, Baker I, Elwood P. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol* 1997;145:416-421.
25. Huang Z-C, Chien K, Yang C, Wang C-H, Chang T, Chen C. Peripheral differential leukocyte counts and subsequent mortality from all diseases, cancers, and cardiovascular diseases in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2003;102:775-781.
26. 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;19:9-12
27. Olivares R, Ducimetiere P, Claude J. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease ? *Am J Epidemiol* 1993;137:49-53.
28. Yen MH, Bhatt DL, Derek P, et al. Association between admission white blood cell count and the one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*;115:318-321.
29. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al, for the OPUS-TIMI 16 investigators. The association of white blood cell count with increased

- mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:636-639.
30. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, et al. Effect of revascularisation on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;92:136-140.
 31. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2004;147(1):42-48.
 32. Mueller C, Neumann F-J, Perruchoud AP, Buettner HJ. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart* 2003;89:389-392.
 33. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Prognostic significance of peripheral monocytois after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for the left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:241-246.
 34. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:2329-2334.
 35. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-1643.
 36. Choi Y-H, Lee W-H, Lee Y, et al. Correlation between Monocyte and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndrome. *Jpn Heart J* 2000;41(5):605-615.
 37. Leatham EW, Bath PM, Tooze JA, Camm AJ. Increased monocyte tissue factor expression in coronary disease. *Br Heart J* 1995;73:10-13.

38. Nishiyama K, Ogawa H, Yasue H, et al. Simultaneous elevation of the levels of circulating monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor in acute coronary syndromes. *Jpn Circ J* 1998;62:710-712.
39. Jude B, Agraou B, McFadden EP, et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994;90:1662-1668.
40. Kristensen SD, Husted SE, Nielsen HK, Ravn HB, Vissinger H. Interaction between thrombocytes and blood vessel wall-significance for acute ischemic coronary syndromes. *Ugeskr Laeger* 1995;157(16):2295-2298.
41. Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989;59:305-312.
42. Sako D, Chang XJ, Barone KM, et al. Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin. *Cell* 1993;75:1179-1186.
43. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997;95:2387-2394.
44. Theilmeier G, Lenaerts T, Remacle C, et al. Circulating activated platelets assist THP-1 monocytoid/endothelial cell interaction under shear stress. *Blood* 1999;94:2725-2734.
45. Merhi Y, Provost P, Guidoin R, et al. Importance of platelets in neutrophil adhesion and vasoconstriction after deep carotid arterial injury by angioplasty in pigs. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1185-1191.
46. Crawford VL, McNerlan SE, Stout RW. Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing* 2003;32(6):661-665.

- 47.Senaran H, Ileri M, Altınbas A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24(5):405-408.
- 48.Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassman H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2003;120(1):169-170.
- 49.Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19(1):80-84.
- 50.Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *The Lancet* 1991;7:1409-1411.
- 51.Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35(7):1688-1691.
- 52.Bath P, Algert C, Chapman N, et al. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622-626.
- 53.Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:636-641.
- 54.Goncalves AG, Ferreira J, Aguiar C, Trabulo M, Silva JA, Seabra-Gomes R. Prognostic value of baseline hemoglobin in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106(suppl II):II-402.
- 55.Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2009-2014.

56. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-2049.
57. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB, Hematocrit and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994;127:674-682.

