

Başvuru Sırasındaki Nötrofil/Lenfosit Oranı: Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Mortalitenin Olduğu Gibi Kardiyovasküler Sonuçların da Bir Öngördürücüsü müdür?



Murat Eren¹, Ebru Özpeli², Fatih Aytemiz³, Hasan Güngör⁴, Sema Güneri²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Giriş: İnflamasyonun miyokardiyal iskemide önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hastaların risk sınıflaması açık noktalar içermektedir ve gösterilmiş bu yüksek risk özellikleri yeni ve daha pratik parametreler ile geliştirilmeye ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada akut koroner sendrom (AKS) tanılı hastalarda başvuru sırasında değerlendirilen nötrofil/lenfosit oranının (NLR) kötü kardiyovasküler sonuçları ve mortaliteyi öngördürücü özelliği değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde AKS tanısı (anastabil anjina pektoris/ST-segment yükselmesi olmayan AKS/ST segment yükselmesi AKS) ile tedavi görmüş 209 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar NLR'ye göre düşük (<3,0), orta (3,0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grup altında değerlendirildi. Hastaların başvuru bulguları, laboratuvar değerleri, GRACE ve TIMI risk skorları kaydedildi ve hastane içi mortalite, 6. ay ve taburculuk sonrası mortalite ve kardiyak nedenli hastane yatış NLR grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: NLR ile CRP ($p=0,001$, $r=0,238$) troponin 1 ($p<0,001$, $r=0,499$), CKMB ($p<0,001$, $r=0,550$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. NLR ile başvuru GRACE skoru ($p<0,001$, $r=0,496$) taburculuk GRACE skoru ($p<0,001$, $r=0,368$) arasında anlamlı pozitif korelasyon, STEMI TIMI risk skoru ile NLR arasında sınırdan anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,054$, $r=0,134$). Hastane içi mortalite ve 6. ay ve tüm takip sürecinde mortalite ve kardiyak nedenli hastaya yatışlarda NLR grupları arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Mortalite ve kardiyak nedenli yatışlarda gruplar arasında fark saptanmamış olsa da başvuru bulguları ve GRACE/TIMI risk skorları ile anlamlı korelasyon saptanmış olması literatürdeki sonuçları destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom; mortalite; beyaz kan hücre sayıları; lenfosit sayısı

Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission: Is a Predictor of Cardiovascular Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome as it Predicts Mortality?

ABSTRACT

Introduction: It has been recently shown that inflammation may play a role in acute coronary syndrome (ACS). The risk classification of the patients with ACS is inadequate, it requires improving with new and practical parameters. The aim of this study was to investigate the utility of admission neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in predicting the likelihood of poor outcomes in patients with ACS.

Patients and Methods: Two hundred nine consecutive patients (mean age: 63.0 ± 10.7 , 152 men) admitted to our department with the diagnosis of ACS were included in this study. Patients were divided into three, low (<3.0) intermediate (3.0-4.7) high (>4.7) according to the NLR. The admitting findings, laboratory values, GRACE and TIMI risk scores was recorded and in-hospital mortality, and the total mortality/hospitalisation due to cardiovascular complications after discharge evaluated in three NLR groups.

Results: Significant positive correlation was found between NLR and CRP ($p=0.001$, $r=0.238$) troponin 1 ($p<0.001$, $r=0.499$), CKMB ($p<0.001$, $r=0.550$). NLR also showed significant positive correlation respectively with admission and discharge GRACE score ($p<0.001$, $r=0.496$), ($p<0.001$, $r=0.368$). The correlation between STEMI TIMI risk score and NLR was nearly significant ($p=0.054$, $r=0.134$). There was no difference in mortality neither in hospitalisation due to cardiovascular complications between NLR groups.

Conclusion: Although there was no difference in mortality neither in hospitalisation due to cardiovascular complications between NLR groups, the findings of significant correlation between NLR and admitting findings and GRACE/TIMI risk scores, supports the data from the previous studies.

Key Words: Acute coronary syndrome; mortality determinants; differential leucocyte count; lymphocyte number

Yazışma Adresi

Murat Eren

E-posta: mreren@hotmail.com

Geliş Tarihi : 22.09.2014

Kabul Tarihi : 01.10.2014

GİRİŞ

Ateroskleroz gelişiminin her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, çok basamaklı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. İnflamasyon hastalığın başlangıcı ve progresyonu üzerine olan etkisinin yanında plak yırtılmasında ve trombüs oluşmasında da önemli rol oynamaktadır^(2,3). Lökositler bu inflamatuvar süreçte çok önemli bir role sahiptir. Beyaz kan hücresi (BKH) sayısı ve alt tipleri de koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olan ya da olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları öngörmeye bir inflamatuvar biyobelirteç olarak çalışılmıştır⁽⁴⁻⁹⁾. Buna ek olarak, BKH sayısı, ST-segment elevasyonu olan⁽¹⁰⁾ ya da olmayan⁽¹¹⁾ akut miyokard enfarktüsü (AMİ) tanısı olan hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücüsüdür. Ancak, KAH riskini belirlemede, belirli ayrı BKH alt tiplerinin öngördürücü değeri ile ilgili az sayıda çalışma yayımlanmıştır⁽¹²⁻¹⁴⁾. Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında doğrudan rol oynamaktadır⁽¹⁵⁾. Klinik çalışmalar nötrofillerin stabil olmayan anjinada ve AMİ’de aktive olduğunu göstermiştir^(16,17). Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair çok sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması ilgi çekici duruma gelmiştir. Daha önce Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır⁽¹⁹⁾. Artmış nötrofil sayısının ST-segment elevasyonu olan Mİ’de daha kötü anjiyografik sonuçlar⁽²⁰⁾, geniş enfarkt alanı⁽²¹⁾ ve daha kötü kısa-dönem prognoz⁽²²⁾ ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofiller, AMİ’ye yanıt olarak doku hasarına yol açan birçok biyokimyasal mekanizmayı yönetmektedir. AMİ tanısı olan hastalarda gözlenen rölatif lenfopeni ise artan endojen kortizol ile ilişkili bir stres yanıtı olarak kabul edilmektedir⁽²³⁾. Bağımsız bir öngördürücü olarak artmış NLR bu iki BKH alt tipinin öngördürücü riskini tek bir risk faktörü altında birleştirmektedir. Bu çalışmada AKS olgularında başvuru sırasında değerlendirilen tam kan sayımında ölçülen NLR oranının kötü kardiyovasküler sonuçlar ve mortaliteyi öngördürücü özelliği olup olmadığı değerlendirilmeye çalışıldı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hasta Seçimi: Merkezimizde AKS tanısı (anstable anjina pektoris/ST-segment yükselmesi olmayan Mİ/ST-segment yükselmeli Mİ) ile tedavi görmüş >18 yaş hastalar (toplam 209 hasta) çalışmaya dahil edildi. AKS, miyokardiyal iskemi ile ilişkili olduğu düşünülen göğüs ağrısı olmasıyla birlikte elektrokardiyografik değişiklik ve/veya kardiyak belirteç yüksekliği olması olarak tanımlandı. STEMI de ACC/ESC kriterlerine uygun olarak iki komşu derivasyonda ≥ 1 mm ST segment elevasyonu olması ve troponin değerinde yükseklik saptanması olarak tanımlandı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan gerekli onay alındı.

Dışlama Kriterleri: >85 yaş üzeri, klinik aktif enfeksiyonu olan, klinik aktif malignite, hematolojik proliferatif hastalık,

aktif ya da kronik otoimmün hastalık tanısı olan, steroid ya da kemoterapi alıyor olan, başvurudan önceki 30 gün içerisinde travma ya da cerrahi öyküsü olan, başvurudan önceki 30 gün içerisinde hemodinamik instabilite yaratan aritmi, kalp yetmezliği, AMİ nedeniyle yatış ve perkütan girişim öyküsü olan ve akut metabolik asidoz tablosu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirilen Parametreler: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların AKS tipi, başvuru sırasındaki kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, EKG’deki ST segment değişikliği varlığı, Killip 3 ya da 4 ya da kardiyak arrest tablosu ile başvuru olup olmadığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), UAP/NSTEMI tanılı hastalar için TIMI ve başvuru sırasındaki ve taburculuktaki GRACE skorları, STEMI tanılı hastalar için TIMI risk skorları kaydedildi. Başvuru sırasındaki (Acil servise başvuru sırasında kabul edilir edilmez değerlendirilmek üzere alınan ilk venöz kan örneği değerlendirildi) serum kreatinin, CRP, beyaz küre sayısı (BKH), nötrofil, lenfosit, monosit kantitatif sayıları ve yüzdeleri, kardiyak belirteçler (troponin/CKMB) (her iki parametre için de takipte görülen en yüksek değer kaydedildi) birer laboratuvar bulguları olarak kaydedildi. Ayrımsal beyaz küre sayıları otomatik Coulter sayacı tekniği (Coulter LH 780 Hematology Analyzer, Beckman Coulter Corp., Hialeh, Florida) ile elde edildi. Hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası 6 aylık ve tüm takip sürecini kapsayan mortalite ve kardiyak nedenli hastaneye yatış (kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI) NLR grupları arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Değerlendirmeye alınacak veriler kardiyoloji kliniği kateter raporu arşivinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. Takip parametreleri için ayrıca hastalar telefon ile aranarak bilgi alındı. Daha önce yapılan çalışmalar^(17,24) ile karşılaştırılabilirliğini arttırmak amacı ve daha önce yapılan çalışmalarda^(19,25) mortalite dağılımının NLR >4,7 ve <4,7 olguları arasında farklılık göstermiş olduğunun saptanmış olması nedeniyle hastalar NLR’ye göre düşük (<3,0), orta (3,0-4,7) ve yüksek (>4,7) olmak üzere 3 grup altında değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi. Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Oransal normal dağılan verilerin karşılaştırılması için ANOVA, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması için Kruskal Allis testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Temel Bulgular

Ortalama takip süresi $25,2 \pm 5,9$ ay (ortanca 26 ay) olan hastaların genel özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Laboratuvar değerleri ile NLR grupları karşılaştırıldığında CRP, troponin I ve CKMB değerleri NLR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Spearman

sıralama korelasyon analizi yapıldığında NLR ile CRP ($p=0,001$, $r=0,238$) troponin I ($p=0,000$, $r=0,499$), CKMB ($p=0,000$, $r=0,550$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

NLR ve Risk Skorları İlişkisi

AKS hastaları için hesaplanan risk skorları ile NLR grupları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hem başvuru sırasında hem de taburculuk sırasında hesaplanan GRACE skorları, UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2, TIMI 3-4 puanına sahip hasta sayıları ve STEMI hastaları için hesaplanan ortalama TIMI skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo 2).

UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2 olarak hesaplanan hasta sayısı düşük NLR grubunda fazla sayıda bulunmuştur. Düşük riskli olarak kabul edilen bu hasta grubunun NLR grupları arasındaki dağılımı da istatistiksel olarak anlamlıdır. STEMI tanılı

hastalar için hesaplanan ortalama TIMI skorları da yüksek NLR grubundaki hastalarda orta ve düşük NLR grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Spearman korelasyon analizi yapıldığında NLR ile başvuru GRACE skoru ($p=0,000$, $r=0,496$) (Şekil 1) taburculuk GRACE skoru ($p=0,000$, $r=0,368$) (Şekil 1) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. STEMI TIMI risk skoru ile NLR arasında sınırda anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,054$, $r=0,134$).

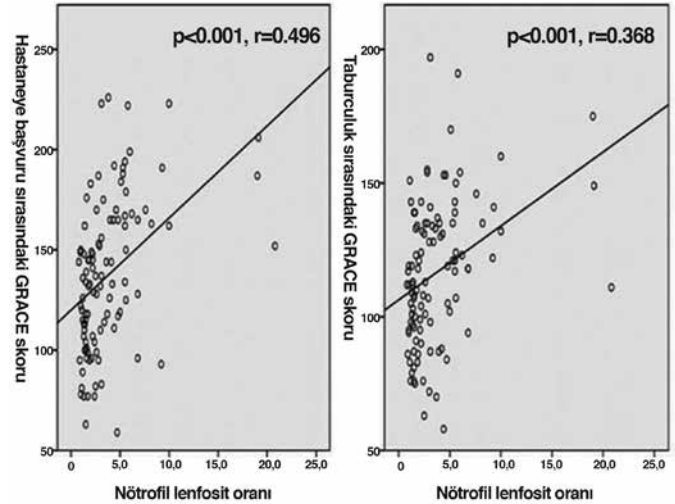
NLR ve Hastane İçi Mortalite İlişkisi

NLR gruplarına göre hastane içi mortalite değerlendirildiğinde düşük NLR grubunda 2 (%2,3), yüksek NLR grubunda ise 4 (%4,8) hasta kaybedilmiştir. Orta NLR grubundaki hastalar arasında mortalite gözlenmemiştir. İstatistiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ile orta NLR grupları arasında ve düşük ile yüksek NLR grupları arasında da istatistiksel fark bulunmamıştır. Altıncı ay ve tüm takip süresince NLR grupları arasında mortalite farkı saptanmamıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı (%)
Cinsiyet	Erkek 152 (72,7) Kadın 57 (27,3)
Yaş (ortalama)	63,03±10,7
Risk faktörleri	Hipertansiyon 131 (62,7) Diyabet 68 (32,5) Dislipidemi 83 (39,7) Sigara 127 (60,8) Aile öyküsü 64 (30,6) MIŞ öyküsü 38 (18,2) PKG öyküsü 40 (19,1)
KAH, KKY, KBY öyküsü	KABG öyküsü 31 (14,8) KKY öyküsü 10 (4,8) KBY öyküsü 7 (3,3)
Tanı	UAP NSTEMI 109 (52,2) STEMI 100 (47,8)

KABG: Koroner arter baypas greft, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, MI: Miyokard enfarktüsü, PKG: Perkiütan girişim, UAP: Anstabil anjina pektoris, NSTEMI: ST Segment yükselmesi olmayan MI, STEMI: ST Segment yükselmesi olan MI



Şekil 1. Hastaneye başvuru ve taburculuktaki GRACE risk skoru ile nötrofil lenfosit oranının korelasyonu

Tablo 2. Risk skorları ve NLR grupları arasındaki ilişki

Değişkenler	NLR <3	3,0≤NLR≤4,7	4,7<NLR	Eğilim için p değeri
GRACE (başvuru)	157,78±6,775	192,39±17,126	227,2±9,682	,000002*
GRACE (taburculuk)	106,43±4,125	132,6±12,592	141,54±8,3	,00035*
UAP/NSTEMI TIMI= 0-2	17 (%27,9)	5 (%25)	5 (%17,9)	,005*
UAP/NSTEMI TIMI= 3-4	28 (%45,9)	10 (%50)	13 (%46,4)	,004*
UAP/NSTEMI TIMI ≥5	16 (%26,2)	5 (%25)	10 (%35,7)	,053
STEMI TIMI	2,48±,497	3,1±,464	3,873±,333	,012*

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events, UAP: Anstabil anjina pektoris, NSTEMI: ST segment yükselmesi olmayan MI, STEMI: ST segment yükselmesi olan MI, TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction, * $p<0,05$.

NLR ve Hastane Yatış İlişkisi

Altıncı ay kardiyak nedenli hastaneye yatış (KKY ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 6. ayda düşük NLR grubunda 10 (%13,6), orta NLR grubunda 11 (%28,9), yüksek NLR grubunda 15 (%20,5) olmak üzere toplam 36 olay gerçekleşmiştir (Şekil 2). İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR, düşük ve yüksek NLR ile orta ve yüksek NLR grupları arasında fark saptanmamıştır. Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış (KKY ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm takip sürecinde düşük NLR grubunda 24 (%32,0), orta NLR grubunda 18 (%46,1), yüksek NLR grubunda 24

(%32,8) olmak üzere toplam 66 olay gerçekleşmiştir (Şekil 3). İstatiksel anlamlılık analizi yapıldığında düşük ve orta NLR, düşük ve yüksek NLR ile orta ve yüksek NLR grupları arasında fark saptanmamıştır.

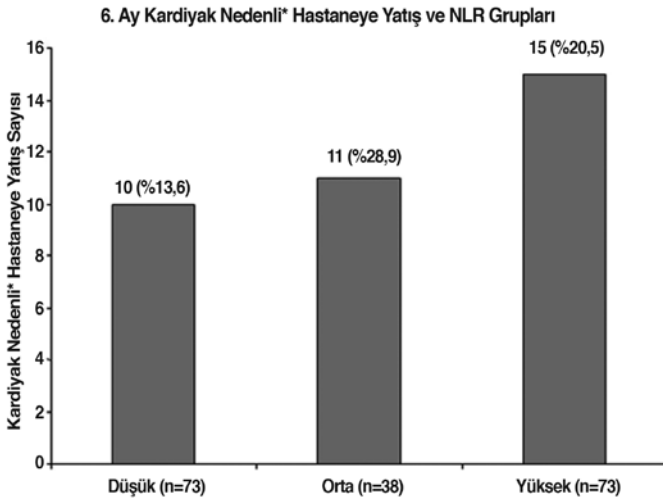
TARTIŞMA

NLR akut fazda vasküler yataktaki kompleks inflamatuvar aktivite hakkında kolaylıkla ulaşılabilir bir biyogösterge olarak AKS tanıli hastalarda miyokardiyal hasarın laboratuvar belirteçleri ve risk skorları ile ilişkili saptandı. Ancak, mortalite ve kardiyovasküler sonuçları öngörmemize yardımcı olmadı.

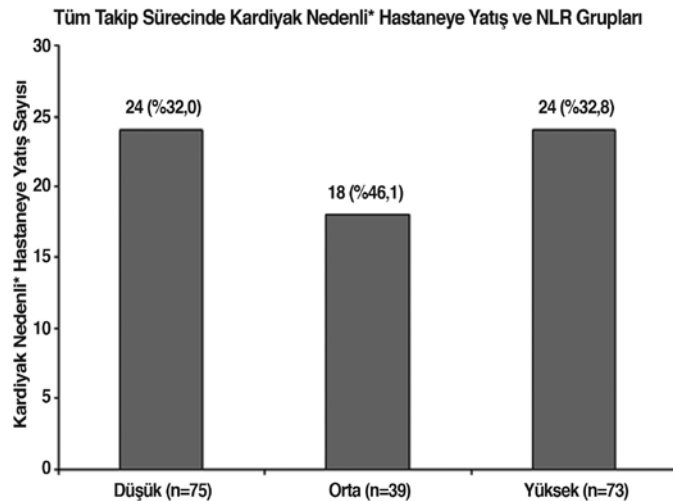
AKS hastaları için hesaplanan risk skorları ile NLR grupları arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hem başvuru sırasında hem de taburculuk sırasında hesaplanan GRACE skorları, UAP/NSTEMI hasta grubunda TIMI 0-2, TIMI 3-4 puanına sahip hasta sayıları ve STEMI hastaları için hesaplanan ortalama TIMI skorları gruplar arasında anlamlı olacak şekilde farklı saptanmıştır. Azab ve ark. çalışmasında⁽²⁶⁾ başvuru sırasında ve taburculukta hesaplanan GRACE skorları daha yüksek NLR gruplarında daha yüksek değerlendirilmiştir ve bu artış gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Daha önce de belirtilen ve NLR ve AKS sonuçları ile ilgili yapılmış en büyük çalışmada da⁽¹⁴⁾ benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak AKS'de risk sınıflaması için kullanılan, yeterli doğrulukta olduğu ve klinik değerlendirmeden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiş bu iki risk skorlama sistemi ile NLR grupları arasında anlamlı ilişkinin çalışmamızda gösterilmiş olması NLR'nin AKS'de pratik bir risk belirteci olarak kullanılabilceği konusundaki diğer literatür bilgilerini ve önemli yazarların düşüncelerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hastane içi mortalite ve taburculuk sonrası 6 aylık ve tüm takip sürecini kapsayan mortalite oranları NLR grupları arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda^(24,27) hastane içi, taburculuk sonrası 30. gün ve 6. ay mortalite oranları değerlendirilmiştir. Azab ve ark. yaptığı çalışmada 619 antabil anjina pektoris/ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanıli hastanın başvuru sırasındaki NLR ve ortalama NLR (farklı günlerde değerlendirilen 3 ayrı ayrımsal beyaz küre sayısından hesaplanan ortalama NLR değeri) değeri ile ABD Sosyal Güvenlik Ölüm İndeksi kayıtlarından 4. yıl mortalite oranları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ortalama takip süresi 25,2±5,9 aydı (ortanca 26 ay). Bu takip süresi yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında oldukça uzun olarak değerlendirilmiş ve takip süresinin uzunluğu açısından çalışmamıza diğer çalışmalarda farklı bir nitelik kazandırdığı düşünülmüştür.

NLR akut fazda vasküler yataktaki kompleks inflamatuvar aktivite hakkında kolaylıkla ulaşılabilir bir biyobelirteçtir. Horne ve ark. NLR'nin taburculuk sonrası mortaliteyi total BKH sayımından daha iyi bir şekilde öngördüğünü saptamışlardır⁽⁹⁾. Çalışmamızda NLR gruplarına göre 6. ay ve tüm takip sürecinde mortalite değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. AKS tanıli hastaların başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 30. gün mortalitenin değerlendirildiği çalışmada⁽²⁷⁾ hastane içi ve taburculuk sonrası toplam 33 mortalitenin gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada



Şekil 2. Altıncı ay kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI)



Şekil 3. Tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış ve NLR grupları arasındaki dağılımı ile ilgili grafik (*kalp yetmezliği ve/veya anjina pektoris ve/veya ölümcül olmayan MI)

30. gün sonunda düşük NLR grubunda %4, orta NLR grubundan %10, yüksek NLR grubunda %19 oranında mortalite gözlenmiştir. Mortalite açısından tüm gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. İki bin sekizyüz otuzüç AKS tanılı hastanın başvuru sırasında ölçülen NLR değerleri ile hastane içi ve tüm nedenli 6. ay mortalitenin değerlendirildiği Tamhane ve ark. çalışmasında 14 hastane içinde 130 hasta kaybedilmiştir. Hem GRACE skoruna göre düzeltilmiş hem de düzeltilmemiş analizlerde NLR hastane içi ve 6. ay mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur. Bu çalışmada taburculuk sonrasında 165 mortalite gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca hastalar GRACE skoruna göre düşük, orta, yüksek olarak gruplandırıldığında, bu gruplar içerisinde de NLR >4,7 olan hastalarda en yüksek mortalite oranları saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastane içi mortalite oranlarında NLR grupları arasında yüksek NLR grubunda daha fazla mortalite gerçekleşmiş olmasına (toplam 4 hasta) rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastane içi mortalite gerçekleşen 6 hasta STEMI hasta grubunda yer alan hastalar içerisinde gerçekleşmiştir. Hastane içi mortalite oranlarında NLR grupları arasında istatistiksel fark saptanmamasının ve bu açıdan literatürden farklı olmasının nedeni hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Ayrıca daha önce de belirtildiği üzere 6. ay ve tüm takip sürecinde mortalite oranları da değerlendirildiğinde genel olarak diğer çalışmalardan daha uzun takip süresine rağmen NLR grupları arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Yeterli takip süresine rağmen literatürden bu açıdan farklı olarak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasının sebebi olarak hasta sayısının görece diğer çalışmalara göre az olması, diğer çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki gibi ulusal mortalite kayıt bilgi bankalarının olmaması ve bu açıdan hastaların mortalite kayıtlarına sadece hastane kayıtları ve telefon ile ulaşılabilmesi ve bu anlamda 21 hastaya telefon ile ulaşamaması ve retrospektif bir çalışma olması olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda 6. ay ve tüm takip sürecinde kardiyak nedenli hastaneye yatış (KKY ve/veya anjina pectoris ve/veya ölümcül olmayan MI) ve NLR grupları arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Daha önce nötrofil sayısının hastane içi ve takipte inme, KKY, ölümcül olmayan MI ve anjina nedenli tekrar hastaneye yatış ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(28,29). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda AKS tanılı hastalarda NLR ile hastane içi mortalite, kısa ve uzun dönem mortalite sonuçları araştırılmıştır. Ancak mortalite dışında advers kardiyak olaylar araştırılmamıştır. AKS için pratik bir risk öngördürücü parametre olarak değerlendirilen ve bu anlamda araştırılan NLR için bu konuda var olan eksikliği çalışmamızla gidermek istedik ancak yeterli sayıda olay gerçekleşmiş olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu anlamda gelecekte NLR ve advers kardiyak olaylar ile ilişkisinin daha büyük, çok merkezli, prospektif çalışmalar ile değerlendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hasta sayısının görece az olması ve retrospektif niteliği nedeniyle hastaların kardiyak nedenli hastaneye yatış verileri toplanırken 21 hastaya telefon yolu ile ulaşamaması

önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da literatürde daha önce belirlenmiş NLR sınır değerlerinin kullanılması nedeniyle özellikle orta NLR grubunda hasta sayının az olması ile sonuçlanan hastaların grupları arasında homojen olmayan dağılımın bulunmasıydı. NLR değerine göre düşükten sırasıyla yüksek değerlere doğru gruplama yapılarak hasta sayının homojen olarak dağılması sağlanabilirdi.

Sonuç

UAP/NSTEMI hastaları için değerlendirilen başvuru sırasındaki ve taburculuk sırasındaki GRACE skorları ile NLR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. STEMI tanılı hastalar için değerlendirilen TIMI risk skoru ile NLR arasında ise sınırdan anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. Özellikle ST-segment yükselmesi olmayan AKS tanılı hastalarda bu anlamlı korelasyonun gösterilmiş olması NLR'nin AKS tanılı hastalarda bir risk belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir ancak bu bilginin bu konuda yapılacak olan daha kapsamlı prospektif nitelikteki çalışmaların sonuçları ve yapılan çalışmaların sonuçlarını birlikte değerlendiren derlemeler ile desteklenmesi gerekmektedir.

AKS tanılı hastalarda NLR ile mortalite dışı kardiyak sonuçları değerlendirilen bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu anlamdaki elde edilen sonuçların çalışmamızdaki hasta sayının az olması nedeniyle, yapılacak olan daha kapsamlı, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

KAYNAKLAR

1. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
3. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
4. 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.
5. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:692-8.
6. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266-71.
7. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al. for the Women's Health Initiative Research G. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500-8.
8. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:111-8.
9. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.

10. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761-8.
11. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
12. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction thrombolysis in myocardial infarction 10 sub study. *Circulation* 2000;102:2329-34.
13. Pelizzon GG, Dixon SR, Stone GW, Cox DA, Mattos L, Boura JA, et al. Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:729-31.
14. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
15. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
16. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
17. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
18. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-4.
19. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-6.
20. 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.
21. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sanchez A, Rubio R, Garcia E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155-6.
22. Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J, Timoteo AT, Pelicano N, de Sousa L, et al. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Rev Port Cardiol* 2004;23:1387-96.
23. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:812-4.
24. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.
25. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-52.
26. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:470-6.
27. Muhammed Suliman MA, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi S, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res* 2010;41:618-22.
28. Huang G, Zhong XN, Zhong B, Chen YQ, Liu ZZ, Su L, et al. Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2009;39:348-58.
29. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32:561-8.