

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN AKUT ST  
ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ  
OLGULARDAKİ NÖTROPİL SAYILARININ VE  
NÖTROPİL/LENFOSİT ORANLARININ ORTA SÜRELİ  
KLİNİK SONLANIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Gurbet Özge YUNUS**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2013**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**REPERFÜZYON TEDAVİSİ UYGULANAN AKUT ST  
ELEVASYONLU MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ  
OLGULARDAKİ NÖTROFİL SAYILARININ VE  
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ ORTA SÜRELİ  
KLİNİK SONLANIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. Gurbet Özge YUNUS**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR**

**ESKİŞEHİR  
2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gurbet Özge YUNUS'a ait "Reperfüzyon tedavisi uygulanan akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsli olgulardaki nötrofil sayılarının ve nötrofil/lenfosit oranlarının orta süreli klinik sonlanım üzerine etkileri" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı                      Prof. Dr. Necmi ATA  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye                                      Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye                                      Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../..... Tarih ve ...../...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince yakından ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Bilgin TİMÜRALP'e, Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, Prof. Dr. Alparslan BİRDANE'ye, Doç. Dr. Hüseyin Uđur YAZICI'ya, Doç. Dr. Taner ULUS'a ve tezimin hazırlanmasında desteği, deneyimleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yunus, G.Ö. Reperfüzyon tedavisi uygulanan akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsli olgulardaki nötrofil sayılarının ve nötrofil/lenfosit oranlarının orta süreli klinik sonlanım üzerine etkileri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Bu çalışmanın amacı; reperfüzyon tedavisi uygulanan akut STEMİ hastalarında prognostik değerler olarak önem kazanan inflamatuvar göstergelerden nötrofil sayısı ve nötrofil/ lenfosit oranlarının orta süreli klinik sonlanım üzerine etkilerini değerlendirmektir. Çalışmaya hastanemize başvurusunda akut STEMİ tanısı alıp primer PKG uygulanan 110 hasta dahil edildi ancak; takip eden 96 saat içerisinde 5 hasta sistemik enfeksiyon gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Takibe alınan 105 hastanın 85'i (%81) erkek, 20'si (%19) kadındı; yaş ortalamaları ise  $58.36 \pm 13.01$  olarak saptandı. Hastalar en az 48 saat olacak şekilde koroner yoğun bakım ünitesinde izlendi. Tüm hastalarda başvuru anında serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, AST, ALT, 0., 4., 24. ve 48. saatlerde ise tam kan sayımı çalışıldı. Hastalar takiplerinde klinik son nokta olarak ölüm, re-infarktüs ve SVO açısından izlendiler. 1. ayda telefon viziti, 6. ayda ise klinik ziyaret yapıldı. 6. ayda yapılan klinik vizitte 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile apikal iki ve dört boşluk görüntülemeyen “modifiye Simpson” yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Olgulara uluslararası geçerliliği olan EQ5D yaşam kalite ölçeği uygulandı. Absolü nötrofil sayıları (sırasıyla  $p=0,029$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ) ve 4., 24., 48. saat WBC sayılarında artış (sırasıyla  $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ,  $p<0,001$ ), absolü lenfosit sayılarında düşüş (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) ve nötrofil/ lenfosit oranlarında artış ( $p<0,001$ ) ile MACE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu çalışmanın sonuçları, yüksek nötrofil sayıları ve yüksek nötrofil/lenfosit oranlarının hastalarda re-Mİ, SVO ve ölüm gelişimini etkilediğini, ayrıca enfarkt alanını etkileyerek LVEF düşüşünde rol oynadığını gösterdi. LVEF düşüşüne bağlı olarak da dolaylı olarak hastaların yaşam kalitelerini de etkilediğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, akut ST-elevasyonu Mİ, EQ5D

## ABSTRACT

**Yunus, G.Ö. Mid-term clinical effects of neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in acute ST-elevated myocardial infarction patients treated with reperfusion therapy. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Speciality thesis. Eskişehir, 2013.**

Aim of this study is to evaluate the mid-term clinical effects of neutrophil counts and neutrophil/lymphocyte ratio that are becoming important inflammatory prognostic factors, in acute ST-elevated myocardial infarction patients treated with reperfusion therapy. 110 patients with acute STEMI undergoing PCI for reperfusion were included in the study; but within 96 hours of follow-up 5 patients were excluded due to diagnosis of systemic infection. 105 patients were evaluated; 85 (81%) of them were male, 20 (19%) were female; the mean age was  $59.36 \pm 13.01$ . Patients have been observed in coronary intensive care unit at least 48 hours. In all patients, serum electrolytes, glysemia, blood uric nitrogen (BUN), creatine, AST and ALT at admission and also 0.-4.-24. and 48. hours full blood counting have been studied. The patients have been observed in terms of re-infarction, cerebrovascular disease and death as the ultimate. In the first month phone call visits and at the end of 6 months clinical visit were committed. At the end of 6 months left ventricular ejection fraction has been measured from apical four and two chamber views and "modified Simpson" method was used by two dimensional transthoracic echocardiography. EQ5D quality of life questionnaire which is valid internationally has been filled in by patients. It is revealed that between MACE and at 4.-24.-48. hours absolute neutrophil counts (respectively  $p=0.029$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ), the decrease in the absolute lymphocyte counts (respectively  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ), the increase in the WBC counts (respectively  $p=0.021$ ,  $p=0.009$ ,  $p<0.001$ ), in neutrophil/lymphocyte ratio ( $p<0.001$ ) are statistically significant. As a result of this study, it is obvious that high neutrophil counts and high neutrophil/lymphocyte ratios effect re-MI, cerebrovascular disease and even death; and also effect the decrease of LVEF as affecting infarct area. In relation to the decrease of LVEF, patients' quality of life is affected negatively.

Key Words: Neutrophil count, Neutrophil/lymphocyte ratio, Acute ST-elevated MI, EQ5D

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.2. Ateroskleroz Histopatoloji	4
2.2.1. Yağlı Çizgiler	4
2.2.2. Fibröz Plak	5
2.2.3. İlerlemiş Lezyonlar	5
2.3. Ateroskleroz Patogenezi	6
2.3.1. Endotel Disfonksiyonu	6
2.3.2. Dislipidemi	7
2.3.3. İnflamasyon	8
2.4. Aterom Plaklarının Yerleşimi	9
2.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri	9
2.5.1. Yaş ve Cinsiyet	9
2.5.2. Heredite	11
2.5.3. Sigara	11
2.5.4. Obezite	12
2.5.5. Dislipidemi	14
2.5.6. Hipertansiyon	16
2.5.7. Diyabetes Mellitus	18
2.6. Akut ST Segment Elevasyonu Miyokard Enfarktüsü	19
2.6.1. Fiziopatoloji	20



	Sayfa
2.6.2. Klinik Prezantasyon	20
2.6.3. Elektrokardiyografi	22
2.6.4. Kardiyak Hasar Belirteçleri	23
2.6.5. Tanı	25
2.6.6. Akut Miyokard Enfarktüsü ve İnflamasyon	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AIDS	Autoimmune Deficiency Syndrome
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin Aminotransaminaz
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ASA	Asetil Salisilik Asit
AST	Aspartat Transaminaz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BUN	Kan Üre Azotu
CPK-MB	Kreatin Fosfokinaz
cTn	Kardiyak Troponin
Cx	Sirkümfleks Arter
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EQ5D	Euroqol 5 Dimension
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events (İkincil ve Birincik Korumada Olayları Girişim Yoluyla Azaltmada Avrupa Eylemi)
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hgb	Hemoglobin
HPL	Hiperlipidemi
HsCRP	Yüksek Duyarlıklı CRP
HT	Hipertansiyon

Htc	Hemotokrit
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IL	İnterlökin
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogram/Metre <sup>2</sup>
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAC	Makrofaj Adezyon Molekülü
MACE	Majör Advers Kardiyak Olay
MCP	Monosit Kemotaktik Protein
Mg/dl	Miligram/Desilitre
Mmol/L	Milimol/Litre
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
NSTEMİ	ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PDA	Arka İnen Arter (Posterior Desenden)
PKG	Perkütan Koroner Girişim
RCA	Sağ Koroner Arter
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project (Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Projesi)
SKB	Sistolik Kan Basıncı
STEMİ	ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
SVO	Serebrovasküler Olay
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
Th	Yardımcı T Hücresi
TİMİ	Thrombolysis In Myocardial Infarction (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz)

TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VAS	Görsel(Visual) Analog Ölçek
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VF	Ventriküler Fibrilasyon
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VT	Ventriküler Taşikardi
WBC	Beyaz Küre Sayısı

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. LDL ve okside LDL'nin ateroskleroz patogenezindeki rolü	8
2.2. SCORE tablosu: Risk faktörlerine göre yüksek kardiyovasküler riskli ülkelerde 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık (KVH) riski: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve toplam kolesterol.	10
2.3. 10 yıllık mortalite için göreceli risk tablosu. Kolesterolün mmol/L mg/dL dönüşürülmesi	11
2.4. Risk-yaşı kavramının açıklaması	12
2.5. SCORE projesinden elde edilen risk değerlerine göre, 60 yaşında, risk faktörleri olan ve olmayan kadın ve erkeklerde, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı ile 10 yıllık ölümcül KVH olayları ilişkisi	16
4.1. Yaş ile EF arasındaki ilişki	44
4.2. MACE gelişimi ile EF arasındaki ilişki	44
4.3. VAS ölçek ile olguların kabiliyetleri arasındaki ilişki	49
4.4. EF ile olguların kabiliyetleri arasındaki ilişki	54

**TABLULAR**

	Sayfa
2.1. Vücut ağırlığı artışının potansiyel olumsuz kardiyovasküler etkileri	13
2.2. Erişkinlerde vücut ağırlığının beden kitle indeksi olarak sınıflandırılması	14
2.3. Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflaması	17
2.4. Miyokard Enfarktüsünün Farklı Tiplerinin Klinik Sınıflaması	27
4.1. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri	37
4.2. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları	38
4.3. MACE gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri	41
4.4. MACE gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları	42
4.5. EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların laboratuvar bulguları	45
4.6. EQ5D ölçeğinin her bir maddesine verilen cevapların frekans dağılımı	48
4.7. VAS ölçeğe göre hastaların klinik bulguları	49
4.8. VAS ölçeğe göre hastaların demografik bulguları	50
4.9. VAS ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri	50
4.10. İndeks ölçeğe göre hastaların klinik özellikleri	52
4.11. İndeks ölçeğe göre hastaların demografik bulguları	53
4.12. İndeks ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri	54
4.13. EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların anket verileri	55

## 1.GİRİŞ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) sinsice ilerleyen ve belirtiler ortaya çıktığında çoğu zaman ileri bir aşamaya ulaşmış olan kronik bir hastalıktır. Son dekatlarda birçok Avrupa ülkesinde KVH mortalitesi önemli ölçüde azalmasına rağmen; hala Avrupa’da erken ölümlerin en önemli nedeni KVH’tır. Günümüzde KVH’a bağlı ölümlerin  $>80$ ’inin gelişmekte olan ülkelerde meydana geldiği düşünülmektedir. KVH aynı zamanda kitlesel yeti yitimine sebep olur. Yeti kaybına uyarlanmış-yaşam yıllarının (DALY) 1990 yılında 85 milyon DALY iken; giderek artış göstermesi ve 2020 yılında yaklaşık 150 milyon DALY’ye ulaşması beklenmektedir. Dolayısıyla KVH, yakın gelecekte de üretkenlik kaybının en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaya devam edecektir (1).

Tıp biliminin ilerlemesi ve iyileşen yaşam koşulları ile beraber ortalama insan ömrü uzamıştır. Yaş ilerledikçe kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık için yapılan harcamalar daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmalarında, hastalık geliştikten sonra yapılan sağlık harcamalarının belirgin olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Tedavi edici hekimlikten ziyade koruyucu hekimliğin ön plana alınmasının önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Primer korunma kapsamında, hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlerin alınması ve tedavilerin uygulanmasına yönelik girişimler ön plana çıkarılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda, mortalitenin en önde gelen sebebi olan kardiyovasküler hastalıklar için primer korunma tedbirleri düşünülmüş ve bazı risk faktörleri ortaya çıkarılmıştır. Framingham Kalp Çalışması toplumda genel risk faktörlerinin tanımlanmasında çok önemli bir role sahiptir ve bu çalışmada yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, ve diyabetes mellitus (DM) en önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (2). Bununla beraber günümüzde KVH’nın tütün kullanımı, sağlıksız yeme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik ve psikososyal stres kavramlarını içeren yaşam tarzı ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm KVH’a bağlı ölümlerin dörtte üçünden fazlasının uygun yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceğini belirtmektedir (3).

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verilerine göre Türkiye’de yaklaşık iki milyon kişide

KAH olduğu belirlenmiş ve her yıl yaklaşık 160.000 kişinin KAH'a bağlı olarak öldüğü bildirilmiştir (4). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise; ülkemizde aterosklerotik KAH ve inme nedeni ile meydana gelen ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu düşünülmektedir (5). Ülkemiz koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde üçüncü sırada (Letonya ve Estonya'dan sonra), kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (6).

Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar ile KVH'a yol açan majör risk faktörlerinin tanımlandığı daha önce belirtilmiştir. Ancak; toplumdaki KVH prevalansını ve popülasyonun bir kısmında karşımıza çıkan prematür hastalığı açıklamada tanımlanan majör risk faktörleri yetersiz kalmaktadır. Örneğin akut miyokard enfarktüsü (AMİ) ve kararsız angina tablosu ile başvuran hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımamaktadırlar (7). KAH patogenezi multifaktöriyel olmakla beraber elimizdeki bilgiler ışığında çevresel faktörlerin de etkisi altında genetik yatkınlığın, hastalığın başlangıcı ve progresyonunda etkili olduğu gözükmektedir. Aterosklerozda etkisi bilinen ve önemi vurgulanan bir başka konu ise inflamasyondur. Özellikle son dekatta moleküler tıp alanındaki gelişmeler ile inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve progresyonunda önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerika Kardiyoloji Derneği gibi önemli kuruluşlarda yayımladıkları kılavuzlarda kronik sistemik inflamatuvar hastalıkları kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli birer risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı, hsCRP, interlökinler gibi birçok inflamatuvar marker ile ateroskleroz gelişimi ve progresyonu arasındaki ilişkiyi belirlemek açısından birçok çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, reperfüzyon tedavisi uygulanan akut miyokard enfarktüslü hastalarda nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı ile hastaların istenmeyen klinik olay gelişimi ve prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Ateroskleroz ile ilgili mevcut bilgilere rağmen halen bazı temel özellikleri anlaşılamamıştır. Birçok yaygın ve sistemik risk faktörünün hastalığın oluşmasına zemin hazırlamasına rağmen ateroskleroz, dolaşımın belirli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen bölgeye göre farklı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

Ateroskleroz, Yunancada ‘yulaf’ veya ‘yulaf ezmesi’ anlamına gelen “athere” ve ‘sert’ anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, lipitten zengin (yumuşak) ve kollajenden zengin (sert) bileşen olmak üzere iki bileşenden oluşan olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır ancak; ateroskleroz kronik inflamatuvar, fibroproliferatif bir damar hastalığıdır.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve elastisitesinin kaybolması ile karakterize büyük ve orta büyüklükteki müsküler arterlerin tutulduğu bir hastalıktır. Arteriyel yatağı fokal olarak tutmaya eğilimlidir (8). Arter duvarı tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. Tunika intima; arter duvarı ile dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tabakadır. “Endotelyum” adı verilen sürekli tek hücre tabakası, bazal membran ve az miktarda primitif mezenşimal hücrelerden oluşan bağ dokusunu içerir. Tunika media; arter duvarının en geniş tabakası olup vasküler düz kas hücrelerini içerir. Vasküler düz kas hücreleri arteriyel hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve tunika medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturan, birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler. Tunika adventisya; media tabakasını sarıp çevredeki bağ dokusu stroması içine uzanan bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmını ön planda kollajen ve elastin oluştururken, media tabakasından uzaklaştıkça yerini gevşek bağ dokusu alır. Liflere ek olarak adipositler, mast hücreleri, fibroblastlar ve sempatik sinir uçları da adventisya tabakasında bulunur. Normal bir arterde tunika medianın iç kısmı ve tunika intima avaskülerdir (9).

Ateroskleroz öncelikle LDL kolesterol olmak üzere kanda dolaşan lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima

tabakasında birikmesi ile başlar. LDL okside olur ve okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinler ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik inflamatuvar ve fibroproliferatif bir süreç başlar. KAH iki farklı süreci içerir: birincisi sabit ve az oranda reversibl olup yıllar içinde kademeli olarak damar lümeninin daralmasına yol açan süreç (ateroskleroz); ikincisi ise reversible olup yavaş ilerleme kaydederken ani, hızlı ve beklenmedik bir şekilde tam veya kısmi koroner oklüzyona yol açan süreç (tromboz, vazospazm veya her ikisi birlikte). Belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozu farklı oranlarda içerirler ve aterotromboz terimi sıklıkla kullanılır. Genellikle kronik stabil anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz daha baskınken, akut koroner sendromlardan sorumlu lezyonları ise büyük oranda tromboz oluşturur (10).

## **2.2. Aterosklerozun Histopatolojisi**

Aterosklerozun gelişiminde 3 evre mevcuttur. Değişik plak tipleri aterosklerozun değişik evrelerini yansıtır. Aterosklerozun başlangıç lezyonu intimada yağlı çizgilenmeler olup çocukluk döneminde gözlenmektedir. Yapılan bir otopsi çalışmasında 15-34 yaşları arasında toplam 2876 erkek ve kadında aortik yağlı çizgilenmeler saptanmıştır (11). Yaş ilerledikçe aterosklerozun ilerlemiş lezyonları daha sık görülmektedir. İlerlemiş koroner ateroskleroz plakları 15-19 yaşları arasında erkek ve kadınlarda sırasıyla yüzde 2-0 oranında izlenirken; 30-34 yaşları arasında erkek ve kadınlarda sırasıyla yüzde 20-8 oranında izlenmektedir. Aterosklerotik lezyonların varlığı ile non-HDL kolesterol  $>160$  mg/dl ve HDL kolesterol  $\leq 35$  mg/dl olması arasında ilişki saptanmıştır (12).

### **2.2.1. Yağlı Çizgiler**

Aterosklerozun ilk fazında, histolojik olarak intimada fokal kalınlaşma ve buna eşlik eden düz kas hücreleri ile birlikte ekstrasellüler matrikste artış gözlenir. Düz kas hücreler intima tabakasına göç ederek orada çoğalır (13). Aterosklerotik koroner arter segmentlerinde saptanan biglikan (küçük bir dermatan sülfat proteoglikan) apolipoprotein E, VLDL kalıntıları, LDL ve HDL gibi lipoproteinleri bağlayarak bu bölgede hapseder. Böylece intrasellüler ve ekstrasellüler lipid depozitleri birikerek yağlı çizgilenmeler oluşur (14). Makrofajlar ve az sayıda T-

lenfositleri de içeren yağlı çizgiler genişledikçe daha fazla düz kas hücresi intima tabakasına göç eder. Yağlı çizgilerin derin tabakasında yerleşen düz kas hücrelerinin apoptozise yatkın oldukları bilinmektedir. Apoptoz ile birlikte makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonunun yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişte önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (15).

### **2.2.2.Fibröz Plak**

Fibröz plak, zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesine bağlı olarak yağlı çizgilerdeki lipid yüklü düz kas hücrelerinin artışı ile oluşan konnektif doku birikiminden oluşmaktadır. En dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya göç eden düz kas hücreleri fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın en önemli görevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeğini birbirinden ayırmaktır. Plağın fibröz başlık hacminin tüm plak hacmine oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli etkidir. Fibröz plak makroskopik olarak beyaz renklidir ve lümeneye doğru büyüyerek lümeni daraltır. Büyüme kritik düzeyi aşarsa klinik semptomlar gözlenir (16, 17).

### **2.2.3. İlerlemiş Lezyonlar**

Lümeden ve media tabakasından revaskülarize olup çoğunlukla kalsifiye olabilen nekrotik lipid çekirdek içerirler. Plağın lipid çekirdek içeriği %40'ı aştığı zaman zedelenebilir plaktan söz edilir. Devam eden inflamatuvar sürece bağlı olarak makrofajlardan salınan metalloproteinazların etkisi ile plağın fibröz çatısı yıpranır. Plağın üzerindeki endotel hasarlanınca, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin trombojenik subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Plak üzerine trombüs oturursa lümeni kısmi veya tam olarak tıkar. Trombüs ve/veya hemoraji ile birlikte komplike lezyondan söz edilir. Hasar onarımı ve plak üzerine oturan trombüsün organize olması ile plağın boyutu büyür ve lümeni tıcarsa akut kardiyovasküler olaylara sebep olur (16, 17).

İlerlemiş lezyonlar koroner arter yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir. Pozitif ve negatif yeniden şekillenme olmak üzere iki tip yeniden şekillenmeden söz edilmektedir. Pozitif yeniden şekillenmede (Glasgow fenomeni) plak yükü artışı ile lokal damar çapında artış gözlenir (dilate koroner ateroskleroz). Bunun sonucunda

plak alanı ile eksternal elastik membran arasında pozitif korelasyon olur. Negatif yeniden şekillenmede ise plak yükü artışı ile lokal damar çapında büzülme meydana gelir (obstrüktif koroner ateroskleroz). Buna bağlı olarak eksternal elastik membran alanında azalma söz konusudur. Negatif yeniden şekillenmede aterom plağı damar lümeni içine büyüyerek kan akımına karşı direnç oluşturacak şekilde lümeni daraltır. Uzun yıllar belirgin progresyon göstermeden sessiz kalabileceğı gibi belli bir düzeye ilerleyerek (lüminal kesitte %50 = çapsal kesitte %70) distaldeki dokuda iskemiye yol açabilir. Plağın daha da büyümesi, akımın kritik düzeyde yavaşlamasına ve trombüs agregasyonu ve/veya vazospazm gelişmesiyle akımın durmasına ve enfarktüse yol açabilir. Pozitif yeniden şekillenmede ise aterom plağı damar lümeni dışına doğru büyür ve lümeni belirgin olarak daraltmaz ancak; iskemik olay oluşturmada negatif yeniden şekillenme ile hemen hemen aynı riski taşır. Bunun sebebi lümeni daraltmasa dahi plak içeriğinin fazla olması veya plağın duyarlı (vulnerable) olması olabilir (17).

Pozitif yeniden şekillenmenin koroner arter hastalığının erken dönemlerinde artan plak yüküne bağlı lümen kaybını önlemeyi amaçlayan kompensatuvar bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte arteriyel yeniden şekillenme ile plak fizyolojisi ve klinik prezentasyon arasında ilişki mevcuttur (17). Pozitif yeniden şekillenme, kararsız angina ile prezente olan hastaların kompleks ve stabil olmayan plaklarında gözlenirken; negatif yeniden şekillenme ise kararlı angina ile prezente olan hastaların düzgün ve stabil plaklarında gözlenmektedir (18).

### **2.3.Aterosklerozun Patogenezi**

Ateroskleroz patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamatuvar ve immunolojik faktörler öne çıkanlardır.

#### **2.3.1. Endotel Disfonksiyonu**

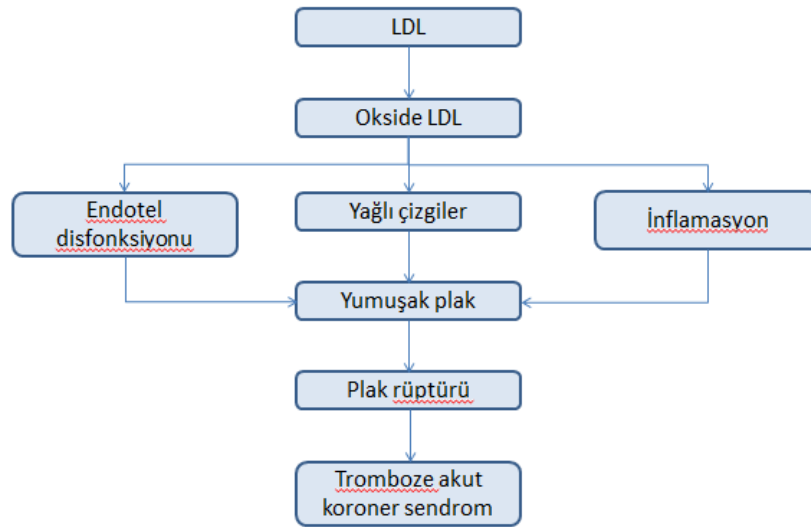
Dislipideminin tetiklediğı endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç basamağını oluşturmaktadır. Ailede koroner arter hastalığı öyküsünün varlığı, mikrosirkülasyondaki endotel disfonksiyonunu gösteren koroner arteriyel kan akımı regülasyonundaki bozukluğun önemli bir işaretidir. Aile öyküsü ile olan ilişki diğer

risk faktörlerinden bağımsız olup; pozitif aile öyküsü yaş ve hiperkolesterolemi ile ilişkili endotel disfonksiyonunu arttırmaktadır (19).

### **2.3.2. Dislipidemi**

Ateroskleroz gelişiminde dislipidemi önemli bir yere sahiptir. Özellikle LDL'nin yüksek ve HDL'nin düşük olması ateroskleroz için önemli risk faktörleridir (20). Dolaşımda bulunan LDL, köpük hücreleri adı verilen kolesterolden zengin makrofajların içinde birikmektedir (aterosklerotik plağın lipid çekirdeğinde değil) (21). Subendotelyal bölgeye geçen LDL burada oksitlenerek okside LDL'yi oluşturur. LDL'nin oksidasyonu makrofajlar tarafından fagosite edilebilmesi için gereklidir. Fagositoz işlemine makrofajlar üzerindeki CD36 adı verilen çöpçü reseptörler aracılık eder. Okside LDL'nin makrofajlarca fagositozu başlangıçta endotel hasarını önlemeye yönelik koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen; zaman içinde köpük hücrelerinde aşırı kolesterol birikimi mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve nekroza neden olur. Ardından hücresel proteazlar, inflamatuvar sitokinler ve protrombotik moleküller açığa çıkar (22,23).

Okside LDL endotel hücre yüzeyinde direk hasara yol açabilir (24). Ayrıca makrofajlardan sitokin salınımı ve antikor üretimine aracılık ederek inflamatuvar ve immün mekanizmaları tetikleyebilir (şekil 2.1). Protrombotik moleküllerin açığa çıkmasına neden olarak trombosit agregasyonunu arttırabilir ve plak instabilitesinde önemli rol oynayabilir. HDL ise ters kolesterol transferi, endotel fonksiyonlarının korunması, antitrombotik etki ve düşük kan viskozitesinin korunması gibi anti-aterojenik özelliklere sahiptir. Bu veriler ışığında plazma HDL kolesterol seviyesi ile kardiyovasküler risk arasında ters ilişki mevcuttur (25).



Şekil2.1. LDL ve okside LDL'nin ateroskleroz patogenezindeki rolü (25)

### 2.3.3. İnflamasyon

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili yapılan ilk gözlemler ve öne sürülen ilk teorilerden beri inflamasyonun varlığı bilinmektedir (26). İnflamasyonun hem hücresel hem de humoral mekanizmalarla ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (27).

Endotel normal şartlar altında lökosit adezyonuna dirençlidir. Monosit ve T lenfositlerin endotel yüzeyine yapışabilmesi için bazı lökosit adezyon moleküllerinin salınması gerekir. İmmunglobulin üst ailesinden olan “vascular celi adhesion molecule-1” (VCAM-1) ve “intercelluler adhesion molecule-1” (ICAM-1), selektin ailesi (E-selektin, L-selektin, P-selektin) bunların arasında önemli bir yere sahiptir (28, 29). Ateroskleroza eğilimi olan bölgelerde lipoproteinlerin intima tabakasına göçünden sonra okside LDL'yi fagosite eden makrofajlardan birçok inflamatuvar madde, sitokin ve büyüme faktörleri salınır. Bunlar arasında adezyon moleküllerinin yanı sıra monosit kemotaktik protein (MCP-1), makrofaj ve makrofaj-granülosit koloni stimüle edici faktörler, çözünür CD40 ligand, interlökin (IL)-1, IL-3, IL-8, IL-18 ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi sitokinler ve kemokinler de bulunmaktadır (30,31). Bu moleküller aracılığıyla lökositler endotele yapışır ve intima tabakasından içeriye girerler. Subendotelyal bölgede lipid birikimi ve ardından lökosit migrasyonu

aterosklerozdaki ısrarcı vasküler inflamasyonun en karakteristik özelliğidir. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, kandaki monosit ve nötrofil sayısı ile beraber lökosit sayılarındaki artışın kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (32).

#### **2.4. Aterom Plaklarının Yerleşimi**

Aterom plakları sıklıkla arterlerin bifurkasyon ve kıvrım bölgelerinde başlar. Aterom plaklarının bu bölgelerde daha sık gözlenmesi, ateroskleroz oluşumunda kan akımı değişkenliği, kan akım hızında azalma, artmış türbülans ve düşük kan akış geriliminin (shear stress) rol oynadığını düşündürmektedir. Laminar kan akımının bozulduğu bölgelerde düşük kan akış gerilimi endotel fonksiyonlarını etkiler. Endotel hücrelerinden nitrik oksit (NO) salınımının azalması sonucu lökositlerin damar duvarı ile etkileşimleri kolaylaşır, LDL modifikasyonu ve monosit adezyonu artar, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon indüklenir (33, 34). Ateroskleroz, kan akış hızının azaldığı ve kan akış geriliminin düşük olduğu küçük çaplı koroner arterlerde daha sık görülmektedir (35).

#### **2.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri**

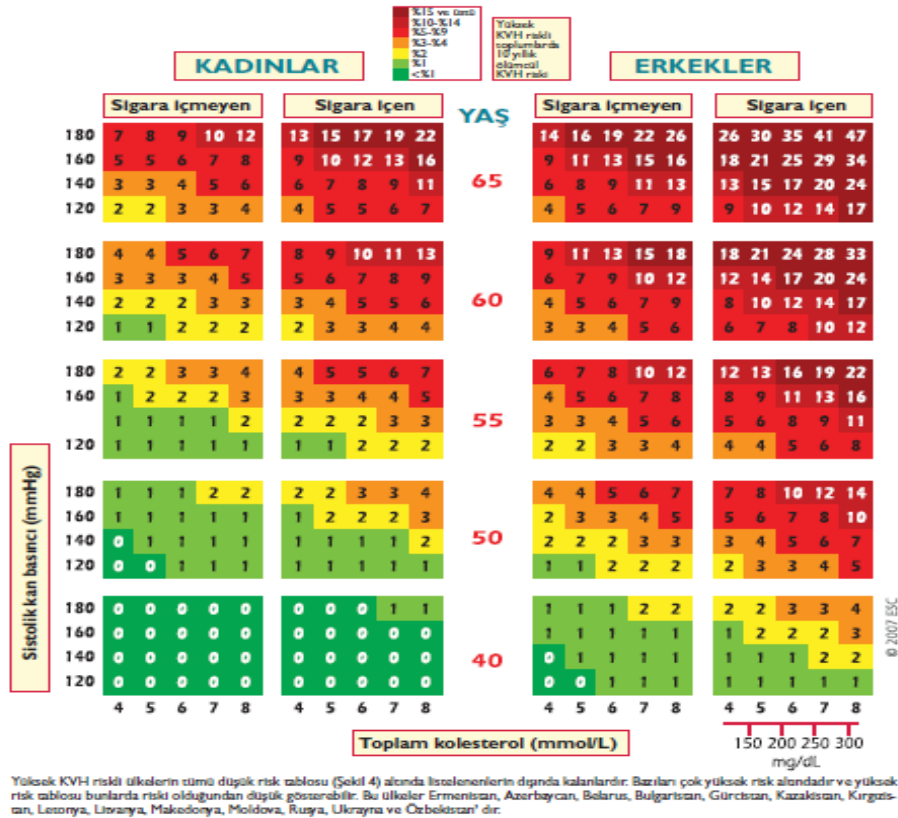
Ateroskleroz gelişimine bazı risk faktörlerinin katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu risk faktörlerinden multivariate analizle bile etkinliğini kaybetmeyenler majör risk faktörü olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz gelişiminde önemli yerlere sahip oldukları bilinmektedir. Bu majör risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (36, 37, 38, 39).

##### **2.5.1. Yaş ve Cinsiyet**

Amerikan kalp birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Artan yaş ve erkek cinsiyetin KVH riskini arttırdığı bilinmektedir. Risk değerlendirmesinde sınıflandırmada kullanılan "sabit" özelliklerdendir (40). Yaş, bilinen ve bilinmeyen koroner kalp hastalıkları risk faktörlerine maruziyetin iyi bir göstergesidir. Nispeten genç kişilerde risk faktörlerinin tamamı mevcut olsa bile, izleyen bir yıl içinde mutlak bir KVH olayı riski düşüktür. Örneğin, kan kolesterol seviyesi yüksek (8 mmol/L), SKB 180 mmHg olan ve sigara içen 45 yaşında bir erkek bireyin 10 yıllık ölümcül KVH riski %4'tür (şekil 2.2) ancak; bu bireyin riski hiçbir risk faktörü

olmayan başka bir bireye göre 12 kat daha yüksektir (şekil 2.3). Bu birey 50 yaşına ulaştığında izleyen 10 yıllık ölümcül KVH riski %14'e çıkacak ve primer profilaktik tedavi gerektirecektir (41).

Tüm Avrupa ülkelerinde KVH kadınlarda ölümlerin en önde gelen sebebidir. 75 yaş altında kadınların %42'si KVH'dan ölürken, erkeklerde bu oran %38'dir (42). Kadınlarda 55 yaş altında inmeden değil ama KKH'dan ölüm oranının düşük olması endojen östrojenin koruyucu etkisine bağlanabilir. KVH mortalitesi menopoz sonrası hızlanmaz ve buna bağlı olarak kadınlarda riskin tamamen ortadan kalkmadığı sadece ertelendiği düşünülebilir (41).



Şekil 2.2.SCORE tablosu: Risk faktörlerine göre yüksek kardiyovasküler riskli ülkelerde 10-yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık (KVH) riski: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve toplam kolesterol.



Sistolik kan basıncı (mmHg)	Sigara içmeyen					Sigara içen				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

© 2007 ESC

Şekil 2.3.10 yıllık mortalite için göreceli risk tablosu. Kolesterolün mmol/L mg/dL dönüştürülmesi 8=310, 7=270, 6=230, 5=190, 4=155.

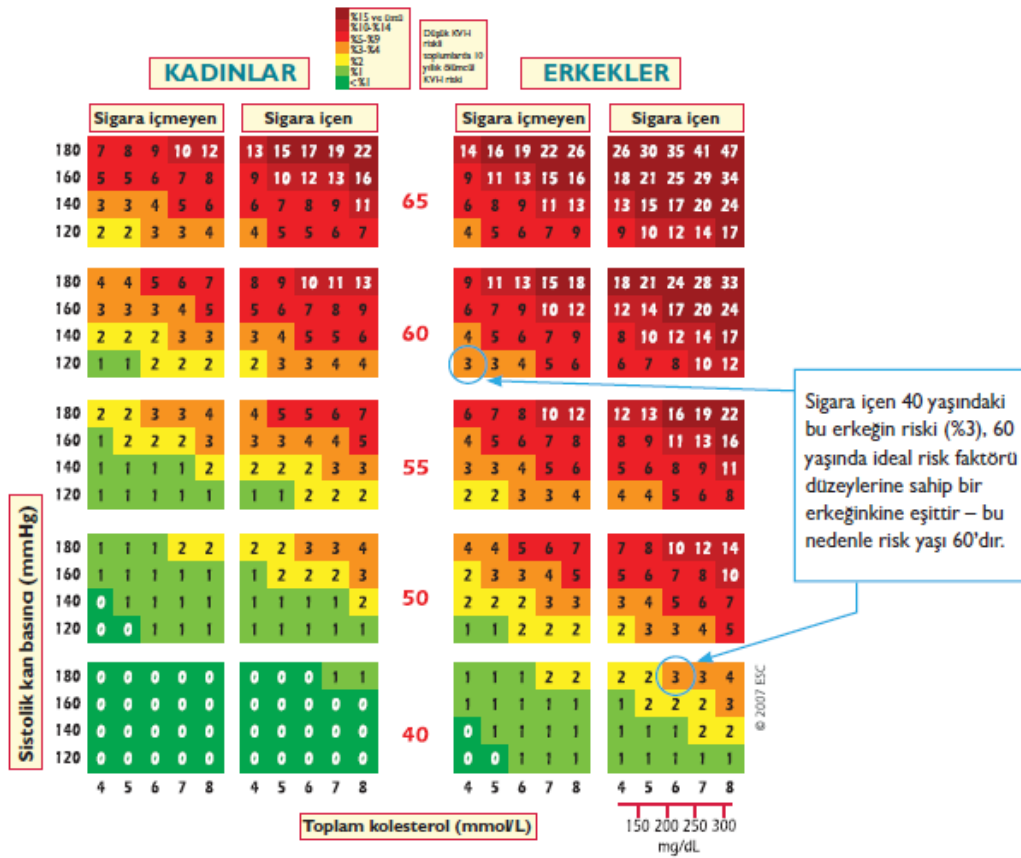
### 2.5.2. Heredite

Bireyin birinci derece erkek yakınları 55 yaşından önce ve kadın yakınları 65 yaşından önce aterosklerotik hastalıktan etkilenmişse majör risk faktöründen bahsedilir. Aile öyküsü genetik ve çevrenin değişken bir bileşimidir. Birçok kardiyovasküler risk faktöründe güçlü kalıtımın kanıtları mevcuttur. Çok sayıda genetik polimorfizmin (>%1 sıklıkta görülen sekans varyantları) toplum düzeyinde riski istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttırdığı gözlenmektedir (43). Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan bireylerde erken ateroskleroz riski 12 kat artmaktadır.

### 2.5.3. Sigara

Sigara birçok hastalığın kanıtlanmış bir nedeni olmanın yanısıra içenlerdeki tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Bu ölümlerin yarısı KVH nedenlidir ki; sigara; KKH, iskemik inme, PAH, abdominal aort anevrizması olmak üzere her tür KVH riskinde artışa sebep olur. Sigara içenlerde 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk 2 katına çıkmaktadır (şekil 2.4). Miyokard enfarktüsü göreceli riski, sigara içenlerde >60 yaş iki katına çıkarken, <50 yaş beş katına çıkmaktadır (44, 45). Sigara içiciliği ayrıca kadınlarda miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini 4.7 kat, erkeklerde ise 2.7 kat arttırmaktadır (46). EUROASPIRE III araştırmasında katılımcıların %30'u koroner olay gelişene kadar sigara içmiş ve bu

oran 1.5 yıllık ortalama bir süre sonrasında yarı yarıya düşmüştür (47). TEKHARF çalışmasına göre sigara içiciliği ülkemizdeki en yaygın risk faktörüdür. Ülkemizde sigara içme alışkanlığı erkeklerde azalırken, kadınlarda ise artış göstermektedir. Ülkemizdeki kadınlarda KAH'a bağlı mortalite diğer Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede saptanmıştır (48). Sigaranın bırakılması KAH riskini hızlı bir şekilde azaltmakta ve sigaranın bırakılmasının ardından bireyin göreceli riski yaklaşık bir yıl içinde içmeyen bir bireyin düzeyine inmektedir (49).



Şekil 2.4. Risk-yaşı kavramının açıklaması

#### 2.5.4. Obezite

Obezite, çocuk ve erişkinlerde dünya çapında önemli bir sorun haline gelmektedir (50). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erişkinlerin yaklaşık üçte biri fazla kilolu, beşte biri ise obezdir (51). ABD'de 2005-2020 yılları arasında obezite eğilimi kontrol altına alınamazsa, obezitenin giderek azalan sigara içme

oranlarının olumlu etkilerini baskılayacağı düşünülmektedir (52). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde obezite prevalansı 30 yaş üzeri erkeklerde %21, kadınlarda ise %43'tür. Yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerin ardından dahi 10 yıl içinde beden kitle indeksinde kadınlarda  $1.26 \text{ kg/m}^2$ , erkeklerde ise  $1.29 \text{ kg/m}^2$  artış gözlenmiştir. Dolayısıyla ülkemizde de önemli ölçüde obezite eğiliminin olduğu görülmektedir (53).

Karın yağının bileşenlerinden biri olan viseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif endokrin bir organ olduğu bilinmektedir. Bu endokrin organ, kardiyovasküler homeostazda rol oynayabilen bazı peptid ve peptid olmayan bileşenleri sentezleyip kana salıvermektedir (54). Vücut ağırlığı artışının sağlık üzerindeki etkileri tablo 2.1 'de özetlenmiştir. Dokuz Avrupa ülkesinden 360.000 katılımcı ile yapılan yeni bir araştırmada, hem genel obezite hem de abdominal yağlanmanın ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

Tablo2.1.Vücut ağırlığı artışının potansiyel olumsuz kardiyovasküler etkileri

• İnsülin direncinde artma (glikoz entoleransı, tip 2 diyabet)
• Kan basıncında artma
• Sistemik enflamasyon ve protrombotik durumda artma
• Albüminüri
• Dislipidemi (toplam kolesterol, LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, trigliseritler, apolipoprotein B, küçük yoğun LDL partiküllerinde artma, HDL kolesterol ve apolipoprotein AI' de azalma)
• Kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar (endotel işlev bozukluğu, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, inme, sol ventrikül geometrisinde bozulma, sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu, sempatik aktivite artması)

Beden kitle indeksi [ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup>] vücut ağırlığını kategorize etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkinlerde 25-29 kg/m<sup>2</sup> BKİ aralığı fazla kilolu,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  BKİ obez olarak tanımlanır (tablo 2.2). BKİ artışı ile KVH risk arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir ancak; yağ dokusu bölgesel dağılımının kardiyovasküler risk belirlemede toplam vücut ağırlığından daha önemli

bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Bel çevresi bölgesel yağ dağılımının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup; bel çevresi ölçümü için en uygun seviye, ayakta duran bir kişide alt kaburga kenarı ile ön süperior iliak krista arasındaki mesafenin ortasıdır. DSÖ 'nün bel çevresi eşik değerleri Avrupa'da da yaygın kabul görmüş ve DSÖ bel çevresi ölçümüne göre iki öneride bulunmuştur (56):

1. Erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm bel çevresi çapı daha fazla kilo alınmaması gereken eşik değer
2. Erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm bel çevresi çapı kilo verilmesinin öğütlenmesi gereken eşik değerdir.

Tablo 2.2.Erişkinlerde vücut ağırlığının beden kitle indeksi olarak sınıflandırılması

Erişkinler (>18 yaş)	Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	<18.5
Normal	18.5–24.9
Fazla kilolu	25–29.9
Obez	$\geq 30$
Sınıf 1	30–34.9
Sınıf 2	35–39.9
Sınıf 3	$\geq 40$
Sınıf 4	$\geq 50$
Sınıf 5	$\geq 60$

Ulusal Sağlık Enstitüsü ve DSÖ sınıflandırma şemaları sınıf 4 ve 5 obeziteyi kapsamamaktadır.

### 2.5.5. Dislipidemi

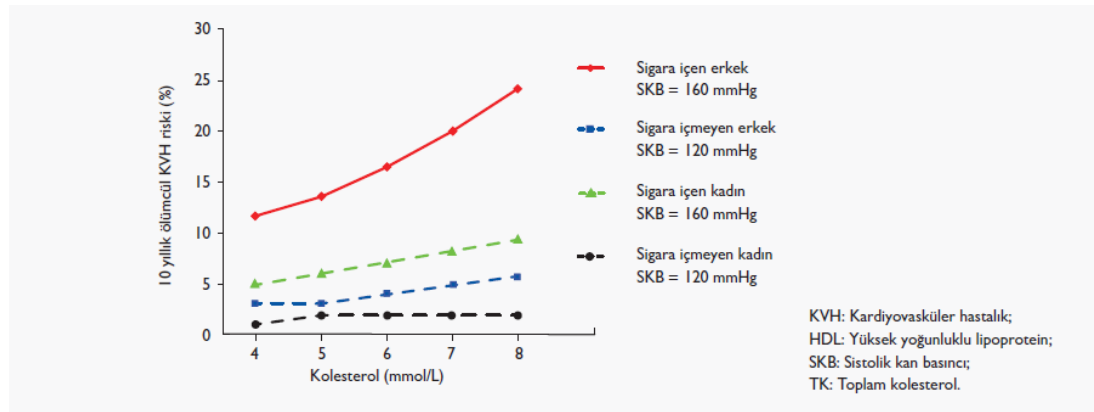
Hem genetik ve patolojik çalışmalar, hem de gözlemsel ve girişimsel çalışmalar özellikle hiperkolesterolemi olmak üzere dislipideminin KVH gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koymuştur. Kan plazmasında, lipitler (kolesterol ve

trigliseritler gibi) çeşitli proteinlere (apolipoproteinler) bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. LDL'ler, özellikle küçük ve yoğun LDL'ler, aterojeniktir. HDL'ler ateroskleroza neden olmaz; hatta antiaterojenik etkileri vardır. Şilomikronlar ve VLDL'ler aterojenik değildir ancak; trigliseritden zengin olmaları nedeniyle yüksek konsantrasyonlarında pankreatit açısından dikkatli olmak gerekir (41).

Kolesterolün çoğu plazmada LDL'ler ile taşınır ve LDL'nin en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Hem toplam kolesterol hem de LDL kolesterol ile KVVH arasında riski arasında düzeyleri ile pozitif korelasyon gösteren güçlü bir ilişki bulunmaktadır ve bu ilişki hem kanıtlanmış hem de kanıtlanmamış KVVH olan bireyler için geçerlidir (57). Hem epidemiyolojik hem de anjiyografik veya klinik sonuçları noktalarını inceleyen araştırmalar sonucunda, plazma LDL kolesterolünü düşürmenin hem KVVH riskini azalttığı kanıtlanmıştır hem de KVVH'dan korunmada öncelikler arasında olması gerektiği ortaya konmuştur (58). Bu konuda yapılan birçok çalışmanın bir meta-analizinde, LDL kolesterolün düşürülmesi ile KVVH'da doza bağımlı göreceli azalma olduğu net bir şekilde gösterilmiştir. LDL kolesterolde her 1 mmol/L azalmayla KVVH'a bağlı ölümcül olmayan MI ve mortalite %20-25 oranında azalma kaydedilmiştir. Sekonder koruma yapılan hastalarda ise LDL kolesterolün 1.8 mmol/L'ye (yaklaşık 70 mg/dl) düşürülmesi ile tekrarlayan kardiyovasküler olay riskinin en düşük seviyeye indirildiği görülmüştür (59). Bundan dolayı yüksek riskli hastalar için hedef LDL kolesterolünün <1.8 mmol/L (yaklaşık 70 mg/dl) veya başlangıç LDL kolesterolünün >%50 düşürülmesi önem taşımaktadır (41).

Hipertrigliserideminin KVVH ile ilişkisi hiperkolesterolemi kadar güçlü görünmemekle beraber anlamlı bir bağımsız KVVH risk faktörü olduğu bilinmektedir (60). Açlık trigliserit ölçümünün >1.7 mmol/L (yaklaşık 150 mg/dl) olması artmış risk için bir gösterge olarak kabul edilmektedir ancak; tedavi hedefini <1.7 mmol/L (yaklaşık 150 mg/dl) olarak belirlemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır (61). Orta dereceli hipertrigliseridemi ile KVVH riski arasında, çok yüksek dereceli hipertrigliseridemiye göre daha güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Çok şiddetli hipertrigliseridemi (>10 mmol/L veya yaklaşık 900 mg/dl) pankreatit için risk faktörüdür ve trigliseritler için hedef düzey belirleyebilecek yeterli kanıt sağlayan randomize çalışma yoktur (41).

HDL kolesterolün düşük olması KVH riskini arttıran bağımsız bir faktördür (62). HDL kolesterol için bir tedavi hedefi belirleyebilmek için yeterli bilimsel kanıt yoktur ancak; HDL kolesterolün erkeklerde  $<1.0$  mmol/L (yaklaşık 40 mg/dl) kadınlarda ise  $<1.2$  mmol/L (yaklaşık 45 mg/dl) olması artmış risk belirteci olarak görülebilir (41). HDL kolesterolün  $\geq 60$  mg/dl veya  $\geq 1.55$  mmol/L olması negatif bir risk faktörü olarak kabul edilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır (63). SCORE projesinden elde edilen değerlere göre, total kolesterol/HDL kolesterol oranı  $>5$  olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi prediktif faktörlerinden biri olduğu görülmektedir (şekil 2.5) (41).



Şekil 2.5. SCORE projesinden elde edilen risk değerlerine göre, 60 yaşında, risk faktörleri olan ve olmayan kadın ve erkeklerde, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı ile 10 yıllık ölümcül KVH olayları ilişkisi

### 2.5.6. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı birçok epidemiyolojik çalışmada KKH, kalp yetersizliği, AF, PAH, böbrek yetersizliği, serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (64, 65). Sistemik arteriyel hipertansiyon kolesterole bağımlı aterosklerozun hem hızlandırıcısı hem de KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (66). KKH hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre 2-3 kat fazladır (67). Toplam  $>1$  milyon kapsayan gözlemsel verilere göre, kan basıncı düzeyinin sistolik 115 mmHg ve diyastolik 75 mmHg üzerinde olması hem KKH hem de inme nedeni ölümü progresif ve lineer olarak arttırmaktadır (68).

Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin elastikiyeti azaldığından sistolik basınçta artma, diyastolik basınçta azalma olur ve buna bağlı olarak nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini belirlemede nabız basıncı, sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür (69). Bazı çalışmalar da nabız basıncının özellikle yüksek risk altındaki sistolik hipertansiyonlu hastaları belirlemede hem de olumsuz kardiyovasküler gidişi değerlendirmede SKB ve DKB'dan daha iyi bir prediktif değer olduğunu göstermiştir (70). Ancak; büyük bir meta-analiz (%70'i Avrupa'da yapılmış 61 gözlemsel çalışma), nabız basıncını SKB ve DKB'dan daha az öngördürücü bulmuş ve sadece nabız basıncının 55 yaşından sonra öneminin arttığını doğrulamıştır (68).

Tablo 2.3. Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflaması

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

İzole HT popülasyonun %20'sinden azında görülür (71) ve yüksek kan basıncı olan bireylerde diyabet, insülin direnci, dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle beraber hedef organ hasarı da daha yaygın görülmektedir (41). Akut MI geçiren hipertansif bireylerde enfarktüs sonrası angina, sessiz miyokard iskemisi, VT, VF, AF, kardiyojenik şok normotansif bireylere göre daha fazla görülmektedir (72).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, HT ülkemizde erişkinlerde KKH'na bağlı ölümlerin en yaygın ve en önemli etkenlerindedir.

HT'nin ülkemizde hala 5 milyon erkek ve 7 milyon kadını etkilediği düşünülmektedir (4).

### **2.5.7. Diyabetes Mellitus**

Diyabet varlığı KAH'a eşdeğer olarak kabul edilmekte (63) ve kardiyovasküler hastalıkların diyabetik kişilerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olduğu bilinmektedir (41). Erkek ve kadınlarda riski sırasıyla 2 ve 4 kat artırır ve MI geçiren tip II diyabeti olan bireylerin sağ kalım oranları diyabeti olmayan bireylere göre çok daha düşüktür. Tip II diyabetli bireylerde artmış kardiyovasküler risk, yüksek ihtimalle, insülin rezistansına eşlik eden diyabetik dislipidemi olarak adlandırılan anormal lipoprotein profili ile yakından ilişkilidir. Diyabetik bireylerde LDL seviyesi yüksek/normale yakın seyrederek ancak; LDL parçacıkları yoğun, küçük ve dolayısıyla daha aterojenik bir yapı kazanmışlardır. Diyabetik dislipidemisinin diğer önemli bileşenleri yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleridir. İnsülin bağımlı diyabeti olan bireylerde yoğun aterosklerotik özellik gösteren lipoprotein (a) seviyesi de yüksektir ve insülin hem damar duvarında düz kas proliferasyonunu uyararak hem de arter duvarında kolesterol esterlerinin depolanmasını artırarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompanse edilebilir hiperinsülineminin HT, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombotik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (73-79).

Diyabet KAH'da etken olan risk faktörlerinin ortaya çıkışını kolaylaştırır ve MI riskini bağımsız olarak arttırmaktadır (80). Diyabetik bireylerde yüksek kan basıncının etkin kontrolü ve statinler ile dislipidemi tedavisi sağlanırsa kardiyovasküler olay riski azalır. Glisemik kontrolün ise retinopati, nefropati ve nöropati gibi diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini önemli oranda azalttığı bilinmektedir. Ancak; yakın döneme kadar glisemik kontrolü sağlamanın kardiyovasküler son noktaların sıklığını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (41).



TEKHARF çalışmasına göre, ülkemizde tip II diyabeti olan 2 milyona yakın erişkin birey bulunmakta ve diyabetik birey sayısı ise her geçen yıl %6 oranında artmaktadır. Yine bu çalışmaya göre hiperinsülinemi, diyabeti olmayan erkek ve kadın bireylerde KAH gelişiminde önemli bir bağımsız etkidir (48).

## **2.6. Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMİ)**

Koroner kan akımının çeşitli nedenlere bağlı olarak ani olarak azalması/kesilmesine bağlı gelişen ve ilgili arterin beslediği miyokard dokusunda farklı derecelerde iskemik nekrozla sonuçlanan bir hastalıktır. Yapılan çalışmaların sonucunda miyokard enfarktüsü veya akut koroner sendrom olarak değerlendirilen hastalarda toplam olgu ölüm oranı ilk ayda %50 dolaylarına ulaştığı ve bu ölümlerin yaklaşık yarısının ilk iki saatte gerçekleştiği gösterilmiştir. Hastanede tedavi edilen olgularda ise mortalitenin toplumdaki mortalitenin aksine yıllar içinde belirgin düşüş gösterdiği gözlenmiştir (81, 82).

Miyokard enfarktüsü altı saat ile altı gün arasında akut, bir hafta ile bir ay arasında iyileşmekte olan, bir aydan sonra ise iyileşmiş olarak sınıflandırılabilir. Kaybedilen doku miktarına göre fokal nekrozlar mikroskopik, sol ventrikülün %10'undan az olanlar küçük, %10-30 arasında olanlar orta ve %30'dan fazla olanlar büyük miyokard enfarktüsü olarak adlandırılabilirler (25).

Koroner arterlerin beslediği alanlara bağlı olarak akut miyokard enfarktüsünde etkilenen bölgeler farklılık gösterecektir. Örneğin LAD (sol ön inen arter) oklüzyonunda interventriküler septumun ön üçte ikisi, sol ventrikül anterior ve lateral duvarı, anterolateral papiller kasın bir kısmı ile sağ ventrikülün anteromedial bölümü etkilenirken; Cx (sirkümfleks arter) oklüzyonunda anterolateral papiller kasın bir kısmı, sol ventrikül serbest duvarının laterali ve sol atriyum etkilenecektir. RCA (sağ koroner arter) oklüzyonunda ise sağ ventrikülün üçte ikisi, sağ atriyum ve interventriküler septumun arka üçte biri öncelikle etkilenecektir. Cx veya RCA 'dan biri baskınlığı belirleyen PDA (arka inen arter)'yı verir. Posteromedial papiller kas da RCA ve Cx'ten beslenmektedir. Sinoatriyal nod %60 RCA, %40 Cx'ten; Atrioventriküler nod ise %80 RCA, %20 Cx'ten beslenmektedir. Dolayısıyla RCA ve Cx'in oklüzyonu ile oluşan akut miyokard enfarktüsü seyrinde farklı aritmiler de gözlenebilmektedir (25).

### 2.6.1.Fizyopatoloji

Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların büyük bir kısmında aterosklerotik plak bulunmaktadır. Plağın miyokard enfarktüsünden önceki dönemde arter lümenini daraltma derecesi sanılanın aksine yüksek değildir ve enfarktüsle ilişkili trombüslerin dörtte üçünün hafif veya orta şiddette darlığa yol açan plaklar üzerinde geliştiği düşünülmektedir. Aterosklerotik plağın yırtılması sonucu intimal hasar, trombosit agregasyonu ve trombüs meydana gelir. Koroner vazokonstriksiyon ve mikroemboliler de bu sürece eşlik edebilir. Olaya trombüsün katılmasıyla kısa sürede darlık ciddi düzeylere ulaşır ve hatta;STEMİ’de tam tıkanmaya ilerlemektedir. Çoğu zaman plağın yırtılması ile bunun klinik sonuçları arasında yaklaşık iki haftaya kadar uzayabilen bir süreç bulunmaktadır. İnflamasyon plak instabilitesinde ve buna bağlı olarak akut sendromların patogeneğinde belirgin ve önemli bir rol oynamaktadır. C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin kan düzeyleri ile akut koroner sendromların klinik seyri ve sonlanımı arasında ilişki bulunmaktadır (25, 81, 83, 84).

Plak yırtılmasından sonra izlenen trombotik yanıt dinamiktir ve çoğunlukla vazospazmla beraber tromboz ve trombolizis eş zamanlı gerçekleşir. Dolayısıyla kan akışında ara ara tam tıkanmaya ve distal embolizasyonlara yol açabilir (81, 85, 86). Yaşlanan bir plakta reendotelizasyonun eksik olması ve buna bağlı trombüs oluşumu, ani tıkaçıcı koroner tromboz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Primer perkütan koroner girişim uygulanan akut miyokard enfarktüslü olgularda, enfarktüs ile ilişkili arterin %25-30 oranında açık olduğu (endojen lizis) gözlenmiştir (25).

STEMİ sirkadiyen değişiklik göstermekte ve sabahın erken saatlerinde daha sık görülmektedir. Bu durum kan basıncı artışı ile sonuçlanan beta adrenerjik uyarı, hiperkoagülabilitate ve trombosit hiperaktivitesinin etkileşimi ile açıklanabilir. Fiziksel ve emosyonel stres gibi sempatik deşarj ve vazokonstriksiyonda artışa yol açabilecek aktiviteler de plak yırtılması ve koroner tromboza yol açabilir (82, 84).

### 2.6.2. Klinik Prezantasyon

En önemli klinik belirti ağrıdır. Genellikle 10-20 dakika ya da daha uzun süren, nitrogliserine yanıt vermeyen göğüste rahatsızlık hissi olarak tarif edilir. Çoğunlukla birkaç saati geçer. Epigastrik ya da iki skapula arasında olacak şekilde farklı lokalizasyonlarda da anlatılabilir. Ağrı; boyun, çene, omuz, sağ kol ve

epigastriyuma yayılabilir ancak; çene üstü ve göbek altına yayılım göstermez. Epigastrik yansıma bazen hazımsızlık ve peptik şikayetler ile karışabilir. İnferiyor MI'da gastrointestinal semptomlar yaygın olarak görülür. Daha önce KAH öyküsünün olması hastanın şikayetini tanımlayabilmesi açısından yol gösterici olabilir. Ağrının karakteri sol kola yayılan (özellikle ulnar tarafa) baskılayıcı, sıkıştırıcı tarzda anlatılan tipik angina'dır. Ancak; daha uzun süreli ve daha şiddetlidir, istirahat veya nitrogliserin ile hafiflemez. Ağrı zirve pikine hemen ulaşmaz. Başladıktan sonra tedrici olarak ağrının şiddeti artar ve zirve şiddetine ulaştıktan sonra saatlerce aynı şekilde devam eder. Bazen operasyon geçirmiş hastalar (anestezik ajan almış), yaşlılar, diyabetik ve bayan olgular ağrı tarif etmeyebilirler. AMİ bu tip olgularda ağrısız ve sessiz olarak da geçirilebilir. Terleme, bulantı, kusma, halsizlik, baş dönmesi, konfüzyon, hazımsızlık, bayılma gibi şikayetler eşlik edebilir (25).

AMİ olan hastalar huzursuz, endişeli ve sıkıntılı bir tablo sergilerler. Sol ventrikül yetersizliği ve sempatik stimülasyonu olan hastalarda soğuk terleme, ciltte soğukluk klinik tabloya eşlik edebilir ve bu olgular çoğunlukla oturur pozisyona geçme eğilimindedirler. Komplikasyon gelişmemiş AMİ'li olguların çoğu normotansif seyrederken; özellikle inferiyor MI'da vagal uyarının baskın olması sebebiyle hastalar hipotansif olmaya meyillidirler. Ayrıca aşırı kusmaya bağlı hipovolemi nedeniyle de hipotansiyon gözlenebilir. Sol ventrikül yetersizliği veya aritmi gelişen olgularda hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi gözlenebilmektedir. Bazı hastalar ise kardiyojenik şok tablosunda başvurabilmektedir. Olguların bir bölümünde kalp sesleri derinden gelebilir ve kalp yetersizliği belirtileri olsun veya olmasın S3 ve S4 duyulabilir. Papiller kas fonksiyon bozukluğuna bağlı mitral yetersizlik varsa erken veya geç sistolde, apekte, orta dereceli sistolik üfürüm duyulabilir. Eğer papiller kas rüptüre olmuşsa mitral yetersizlik üfürümünün daha belirgin olması beklenir. Ventriküler septal rüptür gelişmişse mezokardiyak alanda daha belirgin olmak üzere pansistolik üfürüm duyulabilir (25).

Hastalarda ağrının başlaması ile hastaneye ulaşma arasındaki süre uzadıkça miyokard hasarı artmaktadır. Dolayısıyla mümkün olan en kısa sürede EKG çekilmeli ve sol dal bloğu veya ST segment elevasyonu saptanırsa erken reperfüzyon

tedavisi başlanmalıdır. Amaç tıkalı olan koroner arteri mümkün olan en kısa sürede açmaktır (25).

Hastaların takibi sırasında ilk 24-48 saatte yaklaşık 38-38.5 dereceye ulaşan ateş yüksekliği görülebilir. Enfarktüsün başlangıcından sonra 4-8 saat içinde vücut sıcaklığı yükselme eğilimine girer ve 7-8. günlerde normale döner. Bu durum doku nekrozuna nonspesifik bir cevap olarak değerlendirilir.

### 2.6.3. Elektrokardiyografi

EKG, STEMI için temel tanı yöntemidir. Mümkün olan en kısa sürede ve hızlı çekilmelidir. EKG’de ST segment yükselmesinin gözlenmesi veya göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişen sol dal bloğu saptanması, reperfüzyon tedavisi gerektirmektedir. Çünkü EKG’de ısrarcı ST segment yükselmesi olan olgularda, anjiyografik olarak çoğunlukla tam tıkalı bir koroner arter saptanmaktadır. ST segment yükselmesi ile birlikte bazı derivasyonlarda ST segmentte çökme gözlenebilir. Resiprokal değişiklik olarak adlandırılan bu durum tanıyı destekleyen bir bulgudur. Bazı olgularda ise ilk saatlerdeki EKG ile kesin tanı konamayabilir. Bu nedenle seri EKG kayıtları almak gerekmektedir. Bazı olgularda ise gerçek posteriyor ve sağ ventrikül MI’ı göstermek amacıyla V7-8-9 ile V4R derivasyonları ek olarak kaydedilmelidir (25).

STEMI olgularında EKG’de tipik olarak üç evre gözlenmektedir. ST segment yükselmesinin gözlendiği akut evrede T dalgası pozitifdir. ST segmentinin izoelektrik hatta inmeye başladığı subakut evrede T dalgası bifazik olarak gözlenir ve patolojik Q dalgası oluşmaya başlar. Kronik evrede ise ST segmenti izoelektrik hattadır ve T dalgası pozitif veya negatif olabilir. Transmural enfarktüs oluşmuşsa, 30 msn’den daha geniş ve 1 mm’den daha derin olarak tanımlanan patolojik Q dalgası ortaya çıkmaktadır (hastaların %50’sinden azında görülür). Eğer ST segmenti kronik evrede halen yüksek izleniyorsa enfarktüs geçirilen bölgede anevrizma geliştiği düşünülür (25).

Akut dönemde ST segment yüksekliğinin gözlendiği derivasyonlar ile miyokard enfarktüsü yerleşimi arasındaki ilişki aşağıda özetlenmiştir (25):

- V1-3: Anteroseptal
- D2-3, aVF: İnferyor
- D1, aVL, V5-6: Anterolateral

- D2-3, aVF, V5-6: İferolateral
- V1-6, (D1, aVL): Anteriyor
- V4R: Sağ ventrikül
- V1-2’de ST segment çökmesi mevcutsa posteriyor MI

#### 2.6.4. Kardiyak Hasar Belirteçleri

Biyokimyasal belirteçler hem miyokardiyal nekrozun tanısında hem de prognozun belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. Miyokard hücresinin hasarlanması ile açığa çıkan çeşitli hücre içi enzim ve proteinlerin serumda saptanması ile miyokardiyal hasar biyokimyasal olarak ortaya konmuş olur. Miyokard hasarını gösteren çok sayıda belirteç mevcuttur ancak; bunlar arasında en çok kullanılanlar CPK-MB, kardiyak troponinler ve miyoglobindir (87).

**Miyoglobin:** Kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir hem proteindir. Bilinen en hızlı yükselen belirteçtir ancak; miyokarda özgül değildir. Miyokardt an hızlı salınıp böbreklerden hızla atılır. Ağrı sonrasında 1 saat içinde yükselmeye başlar ve 24 saat içinde normal seviyelere iner. Bu nedenle kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ancak özgüllüğü olmadığı için pozitif prediktif değerinden ziyade negatif prediktif değeri daha güvenilirdir. 4-6 saatlik süre içerisinde miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için anlamlı bir kriterdir (88).

**CPK-MB:** CPK’nın elektroforezde üç tane komponenti bulunmaktadır. Bunlardan MM iskelet kası, BB beyin ve MB kalp kasına aittir (25). CPK-MB uzun yıllar akut miyokard enfarktüsü tanısı için altın standart olarak görev yapmıştır. Semptomların başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saatte pik değerine ulaşır ve 3 gün içinde normale döner (89). Herhangi bir nedenle miyokardiyal hücre ölümü gerçekleştiğinde (örneğin kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokardit gibi) CPK-MB’de artış gözlenecektir. CPK-MB diğer dokularda da az miktarda bulunduğundan artışın iskelet kası hasarına, kronik renal yetersizliğe veya hipotiroidiye de bağlı olabileceği unutulmamalıdır (90).

**Kardiyak Troponinler:** Kardiyak troponinlerin geliştirilmesi ile miyokardiyal hasar tanısında çok büyük bir adım atılmıştır. Troponin üç komponent içermektedir: troponin I (cTnI), troponin T (cTnT) ve troponin C. Troponin C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğundan kardiyak özgüllüğü yoktur.

cTnI kardiyak spesifitesi en yüksek troponindir ve cTnT ile beraber miyokard enfarktüsünde hasarı gösteren en önemli belirteçlerdir. cTnI, semptom başlangıcından itibaren 3. saatte yükselmeye başlar, 12-24 saatte pik yapar ve 10-14 gün yüksek seyrettikten sonra normal seviyelere iner. Troponinlerdeki artışın tipik olarak plak yırtılması sonrası trombositten zengin trombüslerin distal embolizasyonları ile meydana gelen irreversible miyokardiyal hücre nekrozunu gösterdiği düşünülmektedir. MI ve ölüm açısından kısa dönem prognoz (30 gün) tahmini açısından en iyi biyobelirteçler oldukları bilinmektedir. Hastanın hastaneye başvurusunda negatif saptanan tek bir troponin değeri AKS tanısını dışlamak için yeterli görülmemektedir. Miyokardiyal hasarı kanıtlamak veya dışlamak için hasta kabulünden 6-12 saat sonra yeni bir ölçüm yapmak gerekmektedir. Troponinler miyokardiyal hasar belirteçleri olmakla beraber yüksek saptandıkları her koşulda AMİ düşünmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır. AKS dışında bazı durumlarda da troponin yüksek saptanabilir ve troponinler de artış gözlenebilir. Bunlar (84, 87, 91, 93, 94):

- Ağır konjestif kalp yetersizliği
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalığı veya hipertrofik obstruktif KMP
- Kardiyak kontüzyon, ablasyon, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
- Endokardit ve miyokardit
- Apikal balonlaşma sendromu
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmiler ve bradiaritmiler
- İnme ve subaraknoid kanama dahil nörolojik hastalıklar
- Pulmoner emboli, ciddi pulmoner hipertansiyon
- Kronik ve akut böbrek yetersizliği (özellikle serum kreatinin >2.5 mg/dl)
- Hipotiroidi
- Rabdomiyoliz
- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz, skleroderma)
- Bedenin yüzde otuzundan fazlasını etkileyen ciddi yanıklar
- İlaç toksisitesi (5-fluorourasil, adriyamisin, herceptin, yılan zehiri)
- Solunum yetersizliği, sepsis vb durumlardır.

STEMİ kardiyak hasarın en belirgin olduğu klinik durum olmakla birlikte tanı için belirteçler yönlendirici değildir. Çünkü STEMİ tanısı mümkün olan en kısa sürede konulmalı ve tedavisi başlanmalıdır. Dolayısıyla tanı koymak için kardiyak hasar belirteçlerinin beklenmesi tedaviye başlamada önemli gecikmelere yol açacaktır (25).

### **2.6.5. Tanı**

Miyokard enfarktüsünde tanı için öykü, klinik bulgular, EKG ve biyokimyasal belirteçler olmak üzere dört önemli komponent bulunmaktadır. Bu komponentlere göre DSÖ enfarktüs tanısını üç grupta toplamıştır (25).

#### **a. Kesin Miyokard Enfarktüsü**

- EKG’de bir günde meydana gelebilen hasarın bulguları ve gelişen patolojik Q dalgaları
- Tipik veya atipik ağrı ile birlikte EKG değişiklikleri, miyokardiyal hasar belirteçlerinde yükselme ile birlikteyse kesin miyokard enfarktüsü tanısını düşündürür. Atipik göğüs ağrısı ve kardiyak hasar belirteçlerinde yükselme birlikteliği, EKG değişikliği olmasa bile kesin enfarktüs kanıtı olarak alınır.
- Ani ölüm ile karşımıza gelen olgularda yeni miyokard enfarktüsünün patolojik olarak ortaya konması kesin enfarktüs göstergesidir.

#### **b. Olası Miyokard Enfarktüsü**

- Göğüs ağrısı tipik karakterde olup yirmi dakikadan uzun sürüyor ve nitrogliserine yanıt vermiyorsa
- Atipik şikayet olarak kabul edilen hazımsızlık, terleme, aşırı halsizlik veya akut kalp yetersizliği var ve kardiyak hasar belirteçlerinde normalin iki katından daha az ve EKG’de patolojik Q dalgası yoksa olası miyokard enfarktüsünden bahsedilir.

#### **c. Miyokard Enfarktüsü Bulgusu Kabul Edilmeyen**

- Tipik klinik öyküsü olmayan, enzim değişikliği ile EKG değişikliği ve patolojik Q dalgası bulunmayan, otopside kardiyak patoloji gösterilemeyen olgular miyokard enfarktüsü olarak kabul edilmezler.

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Derneği konunun tartışmalı olması nedeniyle 2007 yılında ortak bir çalışma düzenleyip miyokard enfarktüsünün

evrensel tanımını yapmış ve 2012 yılında yeniden düzenlemişlerdir. Miyokard enfarktüsünün farklı tiplerinin klinik sınıflamasını düzenlemişlerdir (tablo 2.4) (92). Bu tanıma göre; miyokardiyal hasar belirteçlerinde (tercihen troponin) yükselme ve/veya düşme (99 persentilin en az bir değeri üzerinde) ile beraber miyokard iskemisi kanıtlarından en az birinin olması akut miyokard enfarktüsü tanısı koymak için gerekmektedir (94). Tanımda geçen miyokard iskemisi kanıtları:

İskemi belirtileri (hastanın kliniği)

- Yeni iskemiyeye bağlı EKG değişiklikleri (Yeni gelişen ST-T değişiklikleri veya sol dal bloğu)
- EKG’de patolojik Q dalgası gelişmesi
- Görüntüleme yöntemlerinde yeni gelişen canlı miyokard kaybı veya yeni gelişen duvar hareket bozukluğu görülmesi



Tablo 2.4.Miyokard Enfarktüsünün Farklı Tiplerinin Klinik Sınıflaması (92)

Tip 1	Plak erozyonu ve/veya rüptür, çatlak veya yırtılmaya bağlı <u>iskemi ile ilişkili spontan miyokard enfarktüsü</u>
Tip 2	Koroner arter spazmı, koroner <u>emboli</u> , anemi, aritmi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi <u>miyokard oksijen sunum ve sağlanması arasındaki dengesizlikle iskemiye neden olan sekonder durumlarla ilişkili miyokard enfarktüsü</u>
Tip 3	Açıklanamayan ani kardiyak ölüm, kardiyak <u>arrest</u> , sıklıkla <u>miyokard iskemisini destekleyen bulgulara eşlik eden yeni ST segment yükselmesi</u> veya yeni sol dal bloğu ya da koroner anjiyografi veya otopside taze pıhtı kanıtı
Tip 4a	<u>Perkütan koroner girişimle ilgili miyokard enfarktüsü (Troponin miktarında 99 persentilin en az beş katı yükselme olması)</u>
Tip 4b	<u>Koroner anjiyografi veya otopsi ile kanıtlanan stent trombozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü</u>
Tip 5	<u>Koroner by-pass cerrahisi ile ilişkili miyokard enfarktüsü (Troponin düzeyinde 99 persentilin en az on katı yükselme olması)</u>

### 2.6.6. Akut Miyokard Enfarktüsü ve İnflamasyon

İnflamasyonun akut koroner sendromların patogenezindeki rolü iyi bilinmektedir (95, 96, 97). KVH etyolojisinde bilinen birçok risk faktörü olmasına rağmen; bu risk faktörlerinden hangilerinin nasıl etkileşime girerek hastalığı ortaya çıkardıkları tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda, inflamasyonun KVH ve klasik risk faktörleri arasında bağlantı kurduğuna dair önemli kanıtlar toplanmaktadır (98-104). İnflamasyon aterojenik sürecin başlamasında önemli bir yere sahiptir ancak; yeni kanıtlar inflamasyonun aterosklerozun ilerlemesinde ve nihayetinde AKS gözlenmesinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (105-107).

Sayısız inflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), yakın zamana kadar en geniş çaplı çalışmış olanıdır. Güçlü bir kardiyovasküler risk prediktörü olduğunu gösteren güçlü ve önemli kanıtlar bulunmaktadır (100, 101, 104, 106, 108-111). CRP'ye ek olarak fibrinojen, lökosit sayısı, serum amiloid A, IL-6, IL-1, D-dimer ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'i içeren diğer inflamatuvar belirteçlerin

de ateroskleroz oluşumu ve ilerlemesinde katkısı olduğu bilinmektedir (100, 103, 110, 112-128). Son on yılda, inflamatuvar belirteç olarak lökosit sayısının aterosklerozdaki rolünün daha net bir şekilde ortaya konmasına ihtiyaç duyulmuştur. CRP ile birlikte lökositöz cevabı, AMİ gelişimi sırasında güvenilir bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Hatta lökosit sayısı sağlıklı görünen bireylerde, stabil anginalı ve STEMİ/NSTEMİ de içeren AKS olgularında kardiyovasküler sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur (121, 123, 124, 126, 129).

AMİ'nin akut döneminde lökositöz cevabı, akut faz reaktanı olarak lökosit sayısındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Bu cevap nekrotik yara dokusu tarafından uyarılmaktadır ve nihayetinde nekrotik alanın kollajen ile onarımına öncülük eden bir sürecin merkezi komponenti olarak tanımlanır (125). Miyokardiyal nekroz alanı ne kadar genişse bölgesel ve sistemik lökosit cevabı da o kadar büyük olacaktır (108, 113, 115, 116). Bununla beraber, kalıcı ve abartılı inflamatuvar cevap, sistemik inflamasyona ve orijinal yara dokusundan uzakta geniş doku hasarına yol açacaktır. Böyle bir sistemik etki çoğunlukla uygunsuz vazodilatasyon, artmış mikrovasküler permeabilite ve lökosit brikimi ile sonuçlanacaktır (125). İnflamasyon gerekli ve yararlı bir cevap olmasına rağmen; bu kompanzatuvar mekanizmanın, kardiyojenik şokta kanıtlandığı üzere, ciddi derecede zararlı olduğu bazı durumlar bulunmaktadır. Kardiyojenik şokta, inflamatuvar yanıtta oluşan bir disregülasyonun masif ve kontrolsüz proinflamatuvar mediyatör salınımına yol açtığına inanılmaktadır. Ardından buna bağlı olaylar zinciri sonucunda geniş doku hasarı ve ölüm gerçekleşmektedir (130). Bu bağlamda, inflamatuvar sistem aktivasyonuna sekonder doku hasarı ile enfeksiyöz hastalıklara bağlı gelişen sepsiste gözlenen doku hasarına benzerlik göstermektedir. Ancak bu durum enfeksiyöz olmayan durumlarda da gözlenmektedir (örneğin pankreatit). Enfeksiyon olmadan gözlenen disregüle inflamatuvar cevabın sonuçlarını anlatan bu duruma "Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu" adı verilmektedir (131). AMİ'da gözlenen akut inflamatuvar cevap, serum sitokin düzeylerindeki yükselme ile ilişkilidir (132, 133). Sitokinlerin aktivasyonu NO sentaz enziminin indüksiyonuna ve NO seviyesinde artışa yol açmaktadır. Bu artış ise uygunsuz vazodilatasyon ile beraber sistemik ve koroner perfüzyon basıncında düşmeye yol açabilmektedir (130, 134).

Deneysel gözlemler lökositozun derecesi ile enfarktüs alanının genişliği arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (115, 116, 135, 136). Örneğin koroner oklüzyonun gerçekleştiği zamanlarda nötrofil seviyesinde oluşturulan düşüş sonucunda miyokardiyal enfarkt alanı ve miyokardiyal reperfüzyon hasarında azalma gözlenmiştir (137, 138). Birçok bilim adamının da keşfettiği üzere lökosit sayısı ve kalp yetersizliği arasındaki ilişki de bu durumla benzerlik göstermektedir (112, 122, 139-141). Ancak; lökositoz yalnızca enfarkt genişliğini gösteren bir belirteç olmaktan çok daha büyük bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma, AMİ'da gözlenen lökositozun derecesinin enfarkt büyüklüğü ile ilişkilendirilen diğer klasik değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiş ve bu hipotezi doğrulamıştır (157).

Lökositozun AMİ'da nekrotik dokunun yerini kollajenin alması için gerekli olan onarıcı cevabın önemli bir parçası olduğu ve bazı durumlarda, kardiyojenik şokta olduğu gibi, bu yanıtın zararlı sonuçlara yol açabileceği daha önce belirtilmişti (130). Lökosit sayısı ile kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Birincisi, dolaşan lökosit-trombosit agregatlarının intravasküler tıkaç oluşumunu kolaylaştırarak no-reflow fenomeni oluşumuna yol açmasıdır (139, 142-144). Vasküler tıkaçların, nötrofillerin iskemik endotele CD18 ve adhezyon molekülü ICAM-1 gibi integrinler aracılığı ile tutunması ile oluştuğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalardan elde edilen ve klinik çalışmalarla desteklenen gözlemler sonucunda, no-reflow fenomeninde lökositozun önemli katkısı olduğu görülmüş ve reperfüzyon sonrası TIMİ akımında kötüleşme ve buna bağlı olarak advers olaylarda artış gözlenmiştir İkincisi, kardiyojenik şokun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla lökositozun iskemik/reperfüzyon hasarının başlaması ve ilerlemesinde merkezi bir role sahip olmasıdır (130). İskemik alanın reperfüzyonunun sağlanması ile oksijen radikalleri, proteazlar ve lökotrienleri serbest bırakan nötrofiller ortamda birikir ve bunun sonucunda mevcut kardiyak hasar daha da kötüleşir (137, 138, 145, 146). Üçüncüsü ise lökositlerin koagülasyon sistemi üzerindeki etkileri ile bağlantılıdır. Akut inflamatuvar süreçte, lökositozun derecesi ve diğer akut faz reaktanlarının salınımı ile kan viskozitesi (147) ve faktör VII, faktör VIII gibi koagülasyon faktör düzeyleri arasında korelasyon mevcuttur (121).AMİ sırasında tetiklenen inflamatuvar yanıt, interlökinlerin (IL-1, IL-6, IL-8)ve dolaşan

monositlerin üzerinde makrofaj adezyon moleküllerinin (MAC-1) ekspresyonlarını da içermektedir. Buna bağlı olarak monositlerin prokoagulan aktivitelerinde artış gözlenmektedir (148-150). Ayrıca, artmış tromborezistans zayıf miyokardiyal reperfüzyon ile ilişkilidir. Bu durum, dolaşan monosit ve nötrofiller tarafından vasküler hasar bölgesinde uyarılan artmış trombin oluşumu ile açıklanabilmektedir (120).

AMİ hastalarında lökosit sayısı ile kardiyovasküler sonuçları arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlara rağmen; lökositlerin subgruplarının öngördürücülüğü hakkında yapılan çalışma sayısı azdır. Son çalışmalar lökosit subgrupları ile prognoz arasında farklı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Nötrofili, monositoz (daha az kapsamlı olmak üzere) ve lenfopeni AMİ hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (151-154). Sonuçta, lökosit sayısı her bir hücre tipinin kendine ait seyirinin toplamını yansıtmaktadır (155).

**Nötrofiller:** AMİ'da nötrofil birikimi ile ilişkili en dramatik ve patolojik olarak anlamlı olan anormallikler, mikrovasküler obstrüksiyon ve miyokardiyal hasardır. Nötrofiller büyük ve sıkı hücrelerdir. Kapiller endotele yapışarak tromboliz veya primer anjiyoplasti sonrası kapiller reperfüzyonun gerçekleşmesini engelleyebilirler (152). İnflamasyon olmadığı zaman lökositlerin damar duvarı ile etkileştiği çok nadir görülmektedir (152). İnflamatuvar bir uyarı geldiği zaman L-selektin, P-selektin ve E-selektin olarak anılan ayrı adezyon molekülleri, lökositlerin yuvarlanmasını, postkapiller venüllere tutunmasını ve dokuya invazyonunu uyarırlar (156). Nötrofillerin sıkı adezyonu için B2 integrinler (CD18) ve bağlanmaları için de ICAM-1 aktivasyonu gerekmektedir. Transendotelial göç, spesifik toksik ürünlerin salınımı aracılığıyla parankim hücrelerinde direkt hasara yol açmaktadır. STEMİ hastalarında, bazal nötrofili büyük enfarkt alanının ve değişken koroner perfüzyonun öngördürücüsüdür (152, 157). 515 hastayı kapsayan klinik takipte, nötrofili ve yüksek nötrofil/lenfosit oranı takip eden aylarda gerçekleşen ölümün öngördürücüleri olarak saptandı (177).

**Monositler:** Nötrofiller hasarlı miyokard bölgesinde ilk saptanan lökositler olup debris fagositozundan sonra hasarlı dokudan ayrılırlar. Buna karşın monositler kapillerlerden ekstravasküler alana göç edip makrofajlara dönüşürler ve akut epizodun ardından 2-3 gün sonra hasar bölgesinde sayıca nötrofillerden fazla saptanırlar. Makrofajlardan salınan sitokinler fibroblast proliferasyonu, kollajen üretimi ve monositozu uyarırlar. Makrofajlar ve monositler karaciğerde CRP üretimini uyaran başlıca faktör olan IL-6 ve bununla beraber birçok humoral faktör sentezleyip salgırlar (153). Mariani ve arkadaşlarının yürüttüğü primer anjiyoplasti ile tedavi edilen 238 STEMI hastasının dahil edildiği bir çalışmada, olguların art arda lökosit subgrupları ölçülmüş ve bazal ile 6. ay sistolik fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Monositozun başarısız veya inkomplet miyokardiyal reperfüzyon ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun da ötesinde monosit sayısının bağımsız olarak sistolik fonksiyonlarda 6 ay içinde daha az iyileşme ile ilişkili olduğu görülmüştür(158). Bu bulgu monositlerin hiperakut faz tamamlandıktan sonra onarım sürecindeki önemini vurgulamaktadır (155). Nötrofili ve monositozun kötü anjiyografik ve klinik sonuçlarla ilişkili olmalarına rağmen; halen basit birer belirteç mi oldukları yoksa bu hücrelerdeki artışın doğrudan nekroz alanının genişlemesi ve belirgin reperfüzyon hasarının gelişmesine mi yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen bu etkileşimin gerçekte karşılıklı olduğu düşünülmektedir (153).

**Lenfositler:** Organizmamızda sahip olduğumuz en güçlü koruyucu araç inflamasyondur. İnflamasyon, immün sistemin hızlıca tehlikeleri tanımasına, hasar bölgelerine hücre toplamasına, yabancı maddeleri yok etmesine ve yaraları iyileştirmesine aracılık eden genetik bir cevaptır. Nötrofiller kısa yaşayan (saatler) hücrelerdir. Antijenle karşılaşmaları ile ilgili hafıza oluşturmazlar ve özellikleri tüm bireylerde benzer olmak üzere kalıtımla aktarılır. Lenfositler ise dekatlar boyunca yaşayabilen hücrelerdir. Lenfosit repertuarı nötrofillerin aksine her bireye özel olarak oluşmuştur (159). İmmün cevapla beraber uyarıldıkları zaman klonal ayrışmayla birlikte ayrı ayrı efektör hücrelere farklılaşırlar ve antijen ile ilgili hafıza oluştururlar(159-161). Genetik, yaş, cinsiyet, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler kişisel lenfosit havuzunu şekillendirmektedir (162).

Lenfopeni ilişkili immunsupresif hastalıklarda kardiyovasküler hastalıkların insidansında artış gözlenmiştir. AIDS, posttransplant immunsupresyon veya atomik bomba maruziyeti sonrası gibi durumlarda, olgularda CD4 hücre düzeylerinde anlamlı azalma ve aterosklerotik süreçte hızlanma görülmektedir (161). Son zamanlarda, hiperinflamasyonun sepsis gibi stres durumlarında vücudun birincil cevabı olduğu teorisine meydan okunmaya ve hatta; çoklu organ yetersizliğine immun sistemdeki deregülasyonun sebep olduğu düşüncesi ortaya atılmaya başlanmıştır. Bu çizgide, ciddi lenfopeni sepsisin başlangıç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Masif lenfosit apoptozisinin kalıtsal olarak aktarılan ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına karşı koruyucu bir mekanizma olması altta yatan temel mekanizma gibi görünmektedir. Hasta prognozunun lenfosit sayısının normale yükselmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (162). AMİ tanısı alan hastalarda da lenfopeni ortaya çıkmasına rağmen; prognostik ve patofizyolojik etkileri tam olarak ortaya konmamıştır. Çalışmalar AMİ olan ve olmayan olgularda düşük lenfosit sayısı ve yüksek nötrofil/lenfosit oranının daha fazla kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür(151, 154, 177). Dragu ve arkadaşları %68'i STEMİ hastasından oluşan 1037 hastayı kapsayan çalışmalarında, bazal olarak ölçülen düşük lenfosit sayısının ortalama 23 aylık takipte mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu raporlamışlardır(151).

Lenfositler T-lenfositler ve B-lenfositler olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. AMİ'da T-lenfositlerin aktive oldukları bilinmektedir. T-lenfositler yardımcı T hücreler (Th-CD4) ve baskılayıcı T hücreler (CD8) olmak üzere iki subgrupta incelenmektedirler. AMİ tanılı olgularda tersleşmiş CD4/CD8 oranının kötü bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (163). Antijenik uyarı ile beraber Th hücreler Th1 ve Th2 olmak üzere farklı sitokinlerin aracılığı ile iki subgruba farklılaşırlar. Th1 hücreler tipik olarak interferon gama, tümör nekrozis alfa, IL-2, IL-12, IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımından sorumludur. Th2 hücreler ise ters bir aktivite sergileyerek IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10,IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını gerçekleştirirler. Th2'den salınan IL-10 Th1'e farklılaşmayı inhibe eder (163, 164). Th1 yönündeki denge ve proinflamatuvar sitokinler endotelial hücre aktivasyonu, adhezyon moleküllerinin sekresyonu ve lökositlerin aktivasyonuna katkıda bulunur (164, 165). Hatta oklüde arterin proinflamatuvar

sitokinlerin baskın olduğu ortamda reperfüzyonu endotelial hücre apoptozunu indükleyebilir ve buna bağlı olarak mikrovasküler obstrüksiyona yol açan agregatlar oluşabilir (166, 167). AMİ'lı olgularda yüksek proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokinlerin oranı kardiyak sonlanımlar açısından öngördürücüdür (168).

İlk elde edilen klinik bilgiler AMİ'da görülen otoagresif lenfosit yanıtının kusurlu regülatuvar lenfosit ağından kaynaklanabileceğini işaret etmektedir. Bu bulgu stabil seyreden ve akut aterosklerotik klinik veren popülasyon arasındaki farkı bir miktar açıklamaktadır. Mor ve arkadaşları, ilk kez AMİ'lı olgularda T lenfositlerin içinde bir grup defektif düzenleyici hücreleri göstermişlerdir. Okside-LDL spesifikdüzenleyici T lenfositlerin unstabil anjinalı olgularda aktive oldukları ancak; kronik stabil anjinalı olgularda aktive olmadıkları gösterilmiştir. Ayrıca düzenleyici T lenfositlerin sayısı ve baskılayıcı etkilerinin unstabil olgularda azaldığı gözlenmiştir (169). Bu çalışma alanında gelecek terapötik stratejileri yönlendirme açısından bu bulgu çok büyük önem taşımaktadır (155).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Reperfüzyon tedavisi uygulanan akut STEMİ hastalarında prognostik değerler olarak önem kazanan inflamatuvar göstergelerden nötrofil sayısı ve nötrofil/ lenfosit oranlarının orta süreli klinik sonlanım üzerine etkilerini değerlendirmek üzere çalışma yapılması planlandı. 29.06.2011 tarihli 2011/151 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışma başlatıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yapıldı. 01.07.2011 ile 01.09.2012 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu prospektif çalışmaya 01.07.2011 ile 01.03.2012 tarihleri arasında hastanemize başvurusunda akut STEMİ tanısı alıp primer PKG uygulanan 110 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları alındı. Gebeler, malignite tanısı alanlar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar veya takip eden 96 saat içerisinde sistemik enfeksiyon gelişenler (5 hasta bu nedenle çalışma dışı bırakıldı.), karaciğer hastalığı (akut karaciğer hasarı veya kronik karaciğer hastalığı) ya da çoklu organ yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

STEMİ “Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee For The Redefinition of Myocardial Infarction” a göre tanımlandı.

Tüm primer PKGprosedürleri konvensiyonel teknikler kullanılarak uygulandı. Stent tipi, trombektomi cihazı kullanımı, predilatasyon ve poststent dilatasyon uygulamaları, intraaortik balon pompası kullanımı ile tirofiban tedavisi kararı operatörün takdirine bırakıldı. Hastalar en az 48 saat olacak şekilde koroner yoğun bakım ünitesinde izlendi. Tirofiban tedavisi verilen hastalara sistemik bolus uygulaması kararı operatörün takdirine bırakıldı ve bu hastalara koroner yoğun bakım ünitesinde 24 saat tirofiban infüzyonu verildi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda başvuru anında serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, AST, ALT; 0., 4., 24. ve 48. saatlerde ise tam kan sayımı çalışıldı. Tam kan sayımı Beckman Coulter cihazında, biyokimyasal parametreler ise Cobas 6000 cihazında çalışıldı. Tam kan sayımında hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc), beyaz küre (WBC), nötrofil yüzdesi, absolü nötrofil sayısı, lenfosit yüzdesi, absolü lenfosit sayısı ve trombosit değerleri elde edildi.



Hastalar takiplerinde klinik son nokta olarak ölüm, re-infarktüs ve SVO açısından izlendiler. 1. ayda telefon viziti, 6. ayda ise klinik ziyaret yapıldı. Telefon aracılığı ile hasta veya yakınlarına ulaşılarak 1. ayda hastanın durumu ve bu süreçte herhangi bir kardiyak olay geçirip geçirmediği sorgulandı. 6. ayda yapılan klinik ziyarette ise bu sorgulamaya ek olarak 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile apikal iki ve dört boşluk görüntülemeye ortalamaları alınarak “modifiye Simpson” yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Buna ek olarak da hastaların demografik özelliklerine yönelik bilgiler toplandı. Olgulara demografik verileri toplandıktan sonra uluslararası geçerliliği olan ve Türkiye’de de akut koroner sendromlarda geçerlilik çalışması yapılmış olan EQ5D yaşam kalite ölçeği uygulandı. EQ5D yaşam kalite ölçeği, Batı Avrupa Araştırma Topluluğu olan EuroQol grubu tarafından 1987 yılında geliştirilmiş ve 60’ı aşkın dile çevrilmiştir. Bunlardan birisi de Türkçe’dir. Ölçeğin Türkçe versiyonu EuroQol grubundan temin edilmiştir. Ölçek iki parçadan oluşmaktadır. Birincisi EQ5D indeks ölçek; ikincisi ise VAS (Visual Analogue Scale) ölçektir. İndeks ölçekte hastalar 5 konuda 5 seviyeli sorulara cevap verirken; VAS ölçekte ise o günkü sağlık düzeylerine 0 (hayal edebileceği en kötü sağlık düzeyi)-100 (hayal edebileceği en iyi sağlık düzeyi) arasında olmak üzere puanlama sistemi dahilinde puan verdiler.

Verilerin istatistiksel analizinde sürekli veriler ortalama±standart sapma, median (Q1-Q3); kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren gruplar ve grup sayısı iki olanlar için Student t testi, normal dağılım göstermeyen gruplar için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Seri ölçüm yapılmış değişkenlerin gruplar arasında değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında kıkare analizi kullanılırken; verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı değişkeni için kesme noktaları receiver operating characteristic curve (roc eğrisi) yöntemiyle elde edilmiştir. Analizlerin uygulamasında IBM statistics 21.0 ve MedCalc 11.0 paket programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,005$  değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 110 hasta dahil edildi ancak; ilk 96 saat içerisinde 5 tanesinde sistemik infeksiyon gelişmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Takibe alınan 105 hastanın 85'i (%81) erkek, 20'si (%19) kadındı. Yaş ortalaması  $58.36 \pm 13.01$  olarak saptandı. Hastaların 35'i (%33.3) anterior MI, 13'ü (%12.4) anteroseptal MI, 32'si (%30.5) inferior MI, 23'ü (%21.9) inferior ve sağ MI, 2'si (%1.9) lateral MI tanısı ile primer PKG'a alındı. 1'inde (%1.0) LMCA, 50'sinde (%47.6) LAD, 12'sinde (%11.4) Cx, 42'sinde (%40.0) RCA külprit damar olarak saptandı ve PKG uygulandı. Olguların 28'inde (%26.7) DM, 42'sinde (%40) HT, 35'inde (%33.3) HPL, 18'inde (%17.1) aile öyküsü, 60'ında (%57.1) sigara kullanımı, 29'unda (%27.6) obezite ve kadınların 4'ünde (%20) erken menopoz öyküsü mevcuttu. Hastaların 71'inde (%67.6) komplikasyon gelişmedi. 11'inde (%10.5) ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon (VT/VF), 8'inde (%7.6) atriyoventriküler blok (AV blok), 2'sinde (%1.9) kanama, 3'ünde (%2.9) kardiyak arrest ve 10'unda (%9.5) kardiyojenik şok ve akciğer ödemi gelişti. Komplikasyon gelişmesi ile yaş, kadın cinsiyet, obezite, inferior ve sağ MI ve külprit damarın RCA olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ancak; aile öyküsü, DM, HT, HPL, sigara kullanımı öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.1). Laboratuvar bulgularından glukoz, kreatinin, 4., 24. ve 48. saat lökosit (WBC), nötrofil sayıları ve nötrofil/lenfosit oranlarının yüksek olması ile; 48. saat trombosit ile 4., 24. ve 48. saat lenfosit sayılarının düşük olması ile komplikasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sodyum (Na), potasyum (K), başvuru sırasında ölçülen WBC, nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranı, 0., 4. ve 24. saat trombosit sayıları ve hemoglobin, hematokrit değerleri ile komplikasyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.2).

Tablo 4.1. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri

	<b>Tüm hastalar (n:105)</b>	<b>Komplikasyon gelişenler (n: 34)</b>	<b>Komplikasyon gelişmeyenler (n: 71)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	58.36±13.01	62.12±12.38	56.56±13.00	<b>0.040</b>
<b>Kadın cinsiyet</b>	20 (%19)	11 (%55)	9 (%45)	<b>0.033</b>
<b>DM</b>	28 (%26.7)	12 (%42.9)	16 (%57.1)	0.251
<b>HT</b>	42 (%40)	13 (%31)	29 (%69)	0.966
<b>HPL</b>	35 (%33.3)	9 (%25.7)	26 (%74.3)	0.417
<b>Sigara</b>	60 (%57.1)	16 (%26.9)	44 (%73.3)	0.217
<b>Aile öyküsü</b>	18 (%17.1)	7 (%38.9)	11 (%61.1)	0.710
<b>Obezite</b>	29 (%27.6)	15 (%51.7)	14 (%48.3)	<b>0.017</b>
<b>Külprit damar (RCA)</b>	42 (%40)	20 (%47.6)	22 (%52.4)	<b>0.041</b>
<b>MI tipi (inferior+sağ)</b>	23 (%21.9)	14 (%60.9)	9 (%39.1)	<b>0.020</b>

Tablo 4.2. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları

	<b>Gruplar (komplikasyon)</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>	<b>P değeri</b>
<b>Na **</b>	YOK	71	138	136	140	0,405
	VAR	34	137	136	138,5	
<b>K*</b>	YOK	71	4,3	4,06	4,5	0,619
	VAR	34	4,15	3,6	4,8	
<b>Glukoz*</b>	YOK	71	132	120,25	181,75	<b>0,014</b>
	VAR	34	163	133	368	
<b>Kreatinin*</b>	YOK	71	0,85	0,71	1,02	<b>0,01</b>
	VAR	34	1,025	0,8	1,2	
<b>WBC 0.saat*</b>	YOK	71	10700	8637,5	14475	0,08
	VAR	34	12435	9500	14000	
<b>WBC 4.saat*</b>	YOK	71	10600	8887,5	12795	<b>0,002</b>
	VAR	34	13300	10300	18020	
<b>WBC 24.saat*</b>	YOK	71	10280	8225	11950	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	13200	9490	18600	
<b>WBC 48.saat*</b>	YOK	71	9070	7352,5	10487,5	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	13490	8170	22200	
<b>Abs. Nötrofil 0.saat*</b>	YOK	71	7300	5522,5	10120	0,266
	VAR	34	7695	6600	11500	
<b>Abs. Nötrofil 4.saat*</b>	YOK	71	8200	6612,5	10300	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	11500	8000	15640	
<b>Abs. Nötrofil 24.saat*</b>	YOK	71	7450	5572,5	8875	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	11350	7200	17000	
<b>Abs. Nötrofil 48.saat*</b>	YOK	71	5600	4692,5	7000	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	11550	6450	19800	
<b>Abs. Lenfosit 0.saat*</b>	YOK	71	2080	1432,5	3372,5	0,995
	VAR	34	2050	1360	3020	
<b>Abs. Lenfosit 4.saat*</b>	YOK	71	1700	1352,5	2122,5	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	1260	940	1400	
<b>Abs. Lenfosit 24.saat*</b>	YOK	71	1900	1477,5	2300	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	1300	940	1900	
<b>Abs. Lenfosit 48.saat**</b>	YOK	71	2100	1670	2600	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	1200	772,5	1912,5	
<b>Neu/Lenf 0.saat*</b>	YOK	71	3,222	1,748	6,194	0,357
	VAR	34	4,033	1,646	8,75	
<b>Neu/Lenf 4.saat*</b>	YOK	71	5,056	3,495	6,874	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	9,176	5,506	12,656	

Tablo 4.2. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları(devamı)

<b>Neu/Lenf 24.saat*</b>	YOK	71	3,762	2,578	5,455	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	8,478	5,366	17,323	
<b>Neu/Lenf 48.saat*</b>	YOK	71	2,647	2,061	3,664	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	34	7,041	3,208	18,333	
<b>Hgb 0.saat**</b>	YOK	71	14,5	13,2	15,9	0,188
	VAR	34	14,9	13,2	15,9	
<b>Hgb 4.saat**</b>	YOK	71	13,6	12,4	14,8	0,432
	VAR	34	14,4	13	15,15	
<b>Hgb 24.saat**</b>	YOK	71	13,5	12	14,8	0,107
	VAR	34	13,7	13	14,85	
<b>Hgb 48.saat**</b>	YOK	71	13,5	12,5	15	0,056
	VAR	34	13,9	11,95	15,1	
<b>Htc 0.saat**</b>	YOK	71	41,5	38	45,2	0,468
	VAR	34	41,2	37,07	45,08	
<b>Htc 4.saat**</b>	YOK	71	39,3	34,9	42,4	0,723
	VAR	34	39	34,28	42,23	
<b>Htc 24.saat**</b>	YOK	71	39,2	35,1	42,3	0,262
	VAR	34	38,8	33,3	41,73	
<b>Htc 48.saat**</b>	YOK	71	39	35,7	43,8	0,131
	VAR	34	38,05	32	43,1	
<b>Trombosit 0.saat*</b>	YOK	71	244	209,5	288,5	0,236
	VAR	34	228	164	295	
<b>Trombosit 4.saat*</b>	YOK	71	234	194,25	277,5	0,168
	VAR	34	207	180	290	
<b>Trombosit 24.saat*</b>	YOK	71	228	194,25	271,75	0,096
	VAR	34	200	180	255	
<b>Trombosit 48.saat*</b>	YOK	71	223	188,5	257,5	<b>0,047</b>
	VAR	34	190	159	245	

Takibe alınan hastaların 90'ı (%85.7) ASA, 91'i (%86.7) klopidogrel, 90'ı (%85.7) beta bloker, 20'si (%19) nitrat, 81'i (%77.1) statin, 83'ü (%79) anjiyotensin convertin enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokörü (ACEİ/ARB), 10'u (%9.5) spirinolakton, 4'ü (%3.8) varfarin tedavilerini 6 aylık takip boyunca kullanmaktaydılar.

Hastalar takiplerinde ölüm, re-infarktüs, stent trombozu ve serebrovasküler olay (SVO) gelişimi açısından takip edildi. 13'ünde (%12.4) ölüm, 4'ünde (%3.8)

stent trombozuna bağlı re-enfarktüs ve 2'sinde (%1.9) SVO olmak üzere toplam 19'unda (%18.1) majör advers kardiyak olay (primer son nokta) gözlandı. Ölümlerden biri serebral hemorajiye bağlı, diğerleri ise takiplerde gelişen kalp yetersizliğine bağlı kardiyojenik şok nedeniyle gerçekleşti. SVO'ların ikisinin de etyolojisi iskemikti. Yaş, kadın cinsiyet, DM, sigara kullanımı olması ve komplikasyon gözlenmesi ile MACE gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. MI tipi, külprit damar, HT, HPL, heredite, obezite olması ve ASA, klopidogrel, beta bloker, nitrat, statin, ACEİ/ARB, varfarin kullanımı ile MACE gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.3). Laboratuvar bulgularından glukoz, 0., 4., 24., 48. saat Hgb, Htc ve absolü nötrofil sayıları ve 4., 24., 48. saat WBC sayılarında artış, absolü lenfosit sayılarında düşüş ve buna bağlı olarak nötrofil/ lenfosit oranlarında artış ile MACE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Na, K, kreatinin, başvuru sırasında ölçülen WBC, absolü lenfosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları, 0., 4., 24. ve 48. saat trombosit sayıları ile MACE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.4).

Nötrofil/lenfosit oranının 4., 24. ve 48. saatte yüksek olması ile MACE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ ). 4-saat nötrofil/lenfosit oranı  $> 6,05$  olan olgularda (%84,2 sensitivite ve %64 spesifisite), 24-saat nötrofil/lenfosit oranı  $> 4,8$  olan olgularda (%84,2 sensitivite ve %62,8 spesifisite), 48-saat nötrofil/lenfosit oranı ise  $> 5$  olan olgularda (%78,9 sensitivite ve %81,4 spesifisite) MACE gelişimi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.3. MACE gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri

	<b>Tüm hastalar (n:105)</b>	<b>MACE gelişenler (n:19)</b>	<b>MACE gelişmeyenler (n:86)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	58.36±13.01	66.37±11.97	56.59±12.62	<b>0,003</b>
<b>Kadın cinsiyet</b>	20 (%19)	9 (%45)	11 (%55)	<b>0,002</b>
<b>DM</b>	28 (%26.7)	9 (%32.1)	19 (%67.9)	<b>0,042</b>
<b>HT</b>	42 (%40)	8 (%19)	34 (%81)	1
<b>HPL</b>	35 (%33.3)	4 (%11.4)	31 (%88.6)	0,324
<b>Sigara</b>	60 (%57.1)	6 (%10)	54 (%90)	<b>0,026</b>
<b>Aile öyküsü</b>	18 (%17.1)	2 (%11.1)	16 (%88.9)	0,517
<b>Obezite</b>	29 (%27.6)	6 (%20.7)	23 (%79.3)	0,886
<b>Komplikasyon</b>	34 (%32.4)	16 (%47.1)	18 (%52.9)	<b>0</b>
<b>ASA</b>	90 (%85.7)	6 (%6.7)	84 (%93.3)	1
<b>Klopidogrel</b>	91 (%86.6)	6 (%6.6)	85 (%93.4)	1
<b>Beta bloker</b>	90 (%85.7)	6 (%6.7)	84 (%93.3)	1
<b>Statin</b>	81 (%77.1)	6 (%7.4)	75 (%92.6)	1
<b>Nitrat</b>	20 (%19)	1 (%5)	19 (%95)	1
<b>ACEİ/ARB</b>	83 (%79)	6 (%7.2)	77 (%92.8)	1
<b>Spirinolakton</b>	10 (%9.5)	3 (%30)	7 (%70)	<b>0,016</b>
<b>Warfarin</b>	4 (%3.8)	1 (%25)	3 (%75)	0,24

Takibe alınan 105 hastanın 13'ünde ölüm geliştiğinden 92 hastanın 6 aylık takibi tamamlanabildi. 6 aylık takip sonunda transtorasik 2 boyutlu ekokardiyografi ile yapılan sol ventrikül EF ölçümlerinde hastaların 15'inde (%16.3) EF: %40 ve altında, 77'sinde ise (%83.7) EF: %41 ve üzerinde saptandı. Hastanın cinsiyeti, tanısı, külprit damarı, DM, HT, HPL, heredite, obezite olması, komplikasyon gelişmesi ve ilaç kullanımı (ASA, klopidogrel, beta bloker, ACEİ/ARB, statin, nitrat, warfarin) ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla beraber yaş arttıkça ve MACE gelişmiş olan (SVO ve stent trombozuna bağlı re-

enfarktüs) olgularda EF istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı (şekil 4.1 ve 4.2). Laboratuvar bulgularından 0., 24., 48. saat absolü lenfosit sayılarının düşüklüğü, 24. saat absolü nötrofil sayısındaki artış ve 0., 4., 24., 48. saat lenfosit/nötrofil oranlarının yüksek oluşu ile düşük EF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna karşın; Na, K, kreatinin, glukoz, Hgb, Htc, WBC ve trombosit değerleri ile EF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.5).

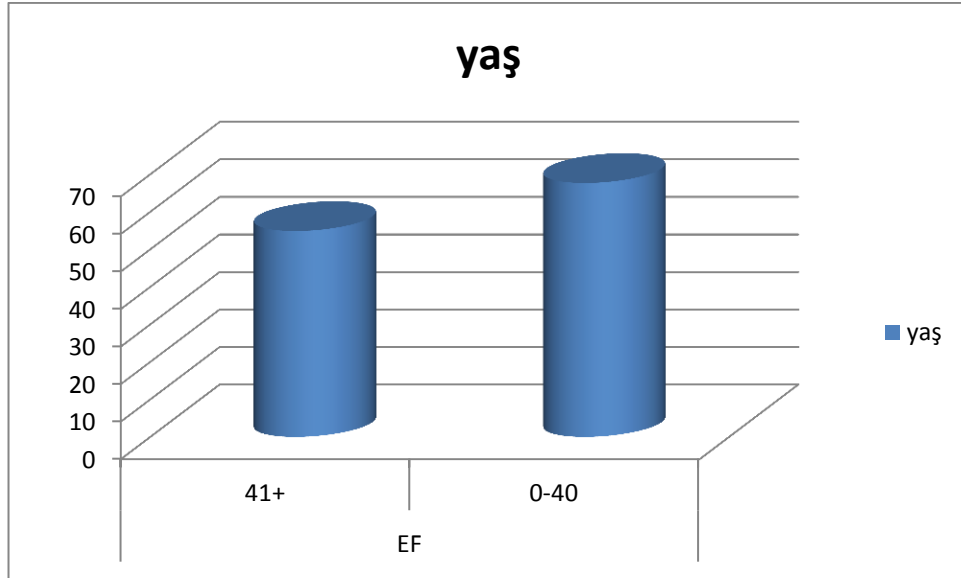
Tablo 4.4. MACE gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları

	<b>Gruplar (MACE)</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>	<b>p değeri</b>
<b>Na*</b>	YOK	86	138	136	139	0,363
	VAR	19	136	135	139,75	
<b>K*</b>	YOK	86	4,2	3,9	4,5	0,179
	VAR	19	4,5	3,9	5,05	
<b>Glukoz*</b>	YOK	86	134,5	118	181	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	229	135,5	460	
<b>Kreatinin*</b>	YOK	86	0,895	0,77	1,06	0,125
	VAR	19	1	0,813	1,152	
<b>WBC 0.saat*</b>	YOK	86	10950	8750	14400	0,145
	VAR	19	13400	9250	16250	
<b>WBC 4.saat*</b>	YOK	86	10850	8870	14100	<b>0,021</b>
	VAR	19	13100	10520	16725	
<b>WBC 24.saat*</b>	YOK	86	10400	8550	12600	<b>0,009</b>
	VAR	19	13000	10285	20400	
<b>WBC 48.saat*</b>	YOK	86	9300	7390	11100	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	14500	9137,5	24000	
<b>Abs. Nötrofil 0.saat*</b>	YOK	86	7210	5500	9880	<b>0,029</b>
	VAR	19	9000	7180	13675	
<b>Abs. Nötrofil 4.saat*</b>	YOK	86	8415	6500	11000	<b>0,008</b>
	VAR	19	11300	8525	15350	
<b>Abs. Nötrofil 24.saat*</b>	YOK	86	7600	5800	9500	<b>0,002</b>
	VAR	19	11000	7890	18425	
<b>Abs. Nötrofil 48.saat*</b>	YOK	86	5925	4760	7700	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	12600	6957,5	20850	
<b>Abs. Lenfosit 0.saat*</b>	YOK	86	2150	1470	3800	0,33
	VAR	19	1800	1362,5	2887,5	
<b>Abs. Lenfosit 4.saat*</b>	YOK	86	1600	1300	2100	<b>0,002</b>
	VAR	19	1100	850	1475	
<b>Abs. Lenfosit 24.saat*</b>	YOK	86	1900	1350	2200	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	1130	861,25	1650	

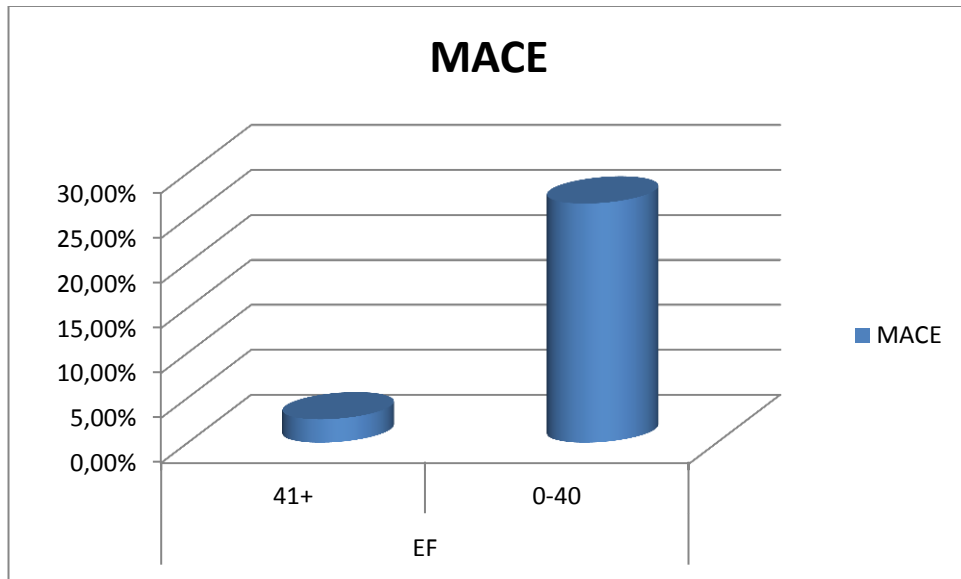


Tablo 4.4MACE gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar bulguları (devamı)

<b>Abs. Lenfosit 48.saat*</b>	YOK	86	2100	1600	2600	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	1040	757,5	1625	
<b>Neu/Lenf 0.saat*</b>	YOK	86	3,102	1,658	6,505	0,059
	VAR	19	5,139	3,067	8,674	
<b>Neu/Lenf 4.saat*</b>	YOK	86	5,227	3,619	8,244	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	8,824	6,513	17,139	
<b>Neu/Lenf 24.saat*</b>	YOK	86	4,064	2,65	7,25	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	8,983	5,494	19,115	
<b>Neu/Lenf 48.saat*</b>	YOK	86	2,8	2,09	4,142	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	16,779	5,325	24,688	
<b>Hgb 0.saat**</b>	YOK	86	14,85	13,4	15,92	<b>0,004</b>
	VAR	19	13	12	14,5	
<b>Hgb 4.saat**</b>	YOK	86	13,75	12,57	15	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	11,8	11	12,7	
<b>Hgb 24.saat**</b>	YOK	86	13,55	12,57	14,83	<b>&lt;0,001</b>
	VAR	19	11,6	10,7	14,3	
<b>Hgb 48.saat**</b>	YOK	86	13,55	12,48	15	<b>0,002</b>
	VAR	19	12	10,6	14	
<b>Htc 0.saat**</b>	YOK	86	42	38,37	45,35	<b>0,022</b>
	VAR	19	38,4	35,3	44	
<b>Htc 4.saat**</b>	YOK	86	39,6	36,15	42,52	<b>0,002</b>
	VAR	19	35	31,7	37	
<b>Htc 24.saat*</b>	YOK	86	39,45	36,3	42	<b>0,008</b>
	VAR	19	35	30	41,05	
<b>Htc 48.saat**</b>	YOK	86	39,1	35,7	43,8	<b>0,008</b>
	VAR	19	33,8	30	41,1	
<b>Trombosit 0.saat**</b>	YOK	86	243	199	284,5	0,886
	VAR	19	231	164	295	
<b>Trombosit 4.saat*</b>	YOK	86	227,5	194	278	0,163
	VAR	19	202	160,25	273,5	
<b>Trombosit 24.saat*</b>	YOK	86	221	188	271	0,405
	VAR	19	213	157,5	272,5	
<b>Trombosit 48.saat*</b>	YOK	86	217,5	181	254	0,318
	VAR	19	204	151,5	265,25	



Şekil 4.1. Yaş ile EF arasındaki ilişki



Şekil 4.2. MACE gelişimi ile EF arasındaki ilişki

Altı aylık takip sonunda 92 hastanın demografik verileri kaydedildi. Olguların 9'u (%9.8) okuryazar değil, 6'sı (%6.5) okuryazar, 30'u (%32.6) ilkokul mezunu, 17'si (%18.5) ortaokul mezunu, 16'sı (%17.4) lise mezunuydu ve 14'ü (%15.2) üniversite ve üzerinde eğitim düzeyine sahiptiler. Olguların 80'i (%76.2) evli, 11'i (%12) dul ve 1'i (%1.1) bekardı. Hastaların 14'ü (%14.2) memur, 18'i (%19.6) işçi

olarak, 12'si (%13) serbest meslekte çalışırken; 9'u (%9.8) ev hanımı, 39'u (%42.4) emekliydi. 47'si (%51.1) tam gün, 7'si (%7.6) yarım gün çalışırken; 38'i (%41.3) herhangi bir işte çalışmıyordu. Olguların 25'i (%27.2) hayatının büyük çoğunluğunu köyde, 21'i (%22.8) ilçede ve 46'sı (%50) ilde geçirmişti. Hastaların 4'ü (%4.3) yalnız, 23'ü (%25) eşiyile, 55'i (%59.8) eşi ve çocuklarıyla, 10'u (%10.9) ise diğer aile üyeleri (torun, gelin vs.) ile yaşıyorlardı. Hastaların 87'sinin (%94.6) sağlık güvencesi varken; 5'inin (%5.4) sağlık güvencesi yoktu. Olguların 34'ü (%37) yaşamlarını hareketsiz ve 35'i (%38) stressiz; 58'i (%63) hareketli ve 57'si (%62) stresli olarak değerlendirdi. Hastaların 48'i (%52.2) kontrollerine her zaman düzenli geldiklerini, 62'si (%67.4) ilaçlarını her zaman düzenli kullandıklarını ve 16'sı (%17.4) diyetlerine her zaman uyduklarını belirttiler. 26'sı (%28.3) kontrollerine çoğu zaman düzenli geldiklerini, 24'ü (%26.1) ilaçlarını çoğu zaman düzenli kullandıklarını ve 31'i (%33.7) diyetlerine çoğu zaman uyduklarını belirttiler. 18'i (%19.6) kontrollerine bazen gittiklerini, 5'i (%5.4) ilaçlarını bazen düzenli kullandıklarını ve 32'si (%34.8) diyetlerine bazen uyduklarını belirtirken; 1'i (%1.1) ilaçlarını hiçbir zaman düzenli kullanmadığını ve 13'ü (%14.1) diyetlerine hiçbir zaman uyum göstermediklerini belirttiler.

Tablo 4.5.EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların laboratuvar bulguları

	<b>Gruplar (LVEF)</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>	<b>P değeri</b>
<b>Na*</b>	>40	77	138	136	140	0,248
	$\leq$ 40	15	137	135,25	138	
<b>K**</b>	>40	77	4,2	4,1	4,6	0,64
	$\leq$ 40	15	4,2	3,9	4,5	
<b>Glukoz*</b>	>40	77	133	118	189,25	0,949
	$\leq$ 40	15	138	126	161	
<b>Kreatinin*</b>	>40	77	0,89	0,778	1,053	0,607
	$\leq$ 40	15	0,9	0,8	1,09	
<b>WBC 0.saat*</b>	>40	77	11100	8500	14425	0,788
	$\leq$ 40	15	9900	8987,5	13592,5	
<b>WBC 4.saat*</b>	>40	77	10800	8852,5	13575	0,425
	$\leq$ 40	15	11100	10100	15315	
<b>WBC 24.saat*</b>	>40	77	10030	8375	12150	0,052
	$\leq$ 40	15	12000	9200	15220	
<b>WBC 48.saat*</b>	>40	77	9100	7397,5	10800	0,169

Tablo4.5 EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların laboratuvar bulguları (devamı)

	$\leq$ 40	15	12200	7282,5	14375	
<b>Abs. Nötrofil 0.saat*</b>	$>$ 40	77	7100	5335	9960	0,453
	$\leq$ 40	15	7270	7000	9150	
<b>Abs. Nötrofil 4.saat*</b>	$>$ 40	77	8400	6440	10800	0,243
	$\leq$ 40	15	9500	7400	13162,5	
<b>Abs. Nötrofil 24.saat*</b>	$>$ 40	77	7100	5657,5	8825	<b>0,012</b>
	$\leq$ 40	15	9480	7352,5	12307,5	
<b>Abs. Nötrofil 48.saat*</b>	$>$ 40	77	5600	4652,5	7100	0,051
	$\leq$ 40	15	6900	5047,5	10850	
<b>Abs. Lenfosit 0.saat*</b>	$>$ 40	77	2200	1700	3821,25	<b>0,015</b>
	$\leq$ 40	15	1370	995	2550	
<b>Abs. Lenfosit 4.saat*</b>	$>$ 40	77	1690	1280	2267,5	0,071
	$\leq$ 40	15	1400	1305	1507,5	
<b>Abs. Lenfosit 24.saat*</b>	$>$ 40	77	1900	1500	2225	<b>0,014</b>
	$\leq$ 40	15	1310	1220	1922,5	
<b>Abs. Lenfosit 48.saat*</b>	$>$ 40	77	2100	1695	2607,5	<b>0,024</b>
	$\leq$ 40	15	1690	1052,5	2005	
<b>Neu/Lenf 0.saat*</b>	$>$ 40	77	2,934	1,657	5,461	<b>0,039</b>
	$\leq$ 40	15	6,505	3,142	8,333	
<b>Neu/Lenf 4.saat*</b>	$>$ 40	77	5,152	3,434	7,635	<b>0,017</b>
	$\leq$ 40	15	7,212	5,408	10,123	
<b>Neu/Lenf 24.saat*</b>	$>$ 40	77	3,8	2,598	5,903	<b>0,002</b>
	$\leq$ 40	15	6	4,738	10,213	
<b>Neu/Lenf 48.saat*</b>	$>$ 40	77	2,625	2,038	3,673	<b>0,002</b>
	$\leq$ 40	15	5,286	2,979	6,71	
<b>Hgb 0.saat**</b>	$>$ 40	77	14	12,6	14,7	0,073
	$\leq$ 40	15	15	13,45	16,1	
<b>Hgb 4.saat**</b>	$>$ 40	77	13,1	12,4	14,4	0,286
	$\leq$ 40	15	13,9	12,5	15,1	
<b>Hgb 24.saat**</b>	$>$ 40	77	13	12,5	14,3	0,274
	$\leq$ 40	15	13,7	12,1	14,9	
<b>Hgb 48.saat**</b>	$>$ 40	77	12,2	11	14	<b>0,002</b>
	$\leq$ 40	15	13,9	13	15,2	
<b>Htc 0.saat**</b>	$>$ 40	77	40,4	37,4	42,4	0,203
	$\leq$ 40	15	42,6	38,4	46,4	
<b>Htc 4.saat**</b>	$>$ 40	77	37,5	34,7	41,8	0,414
	$\leq$ 40	15	40	35,85	42,55	
<b>Htc 24.saat*</b>	$>$ 40	77	37,6	35,7	42,7	0,699
	$\leq$ 40	15	40	35,65	42,3	
<b>Htc 48.saat**</b>	$>$ 40	77	34,8	31,5	41,1	<b>0,007</b>
	$\leq$ 40	15	40,2	36,9	43,95	

Tablo 4.5.EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların laboratuvar bulguları(devamı)

<b>Trombosit 0.saat**</b>	>40	77	225	165	290	0,368
	$\leq$ 40	15	244	205	289,5	
<b>Trombosit 4.saat*</b>	>40	77	229	194	281,75	0,315
	$\leq$ 40	15	221	180,75	257,25	
<b>Trombosit 24.saat*</b>	>40	77	222	189,5	271,25	0,661
	$\leq$ 40	15	214	180	261,5	
<b>Trombosit 48.saat*</b>	>40	77	223	186,75	253,25	0,339
	$\leq$ 40	15	203	177	257,5	

Olgulara demografik verileri toplandıktan sonra uluslararası geçerliliği olan ve Türkiye’de de akut koroner sendromlarda geçerlilik çalışması yapılmış olan EQ5D yaşam kalite ölçeği uygulandı. Hastalar 5 konuda 5 seviyeli sorulara cevap verdiler ve o günkü sağlık durumlarına 0 (hayal edebileceği en kötü sağlık düzeyi)-100 (hayal edebileceği en iyi sağlık düzeyi) arasında olmak üzere VAS ölçek adı verilen puanlama sistemi dahilinde puan verdiler. Cevapladıkları 5 seviyeli sorulara göre ise 0-1 (1’e yaklaştıkça iyileşen yaşam kalitesi) arasında EuroQor Grubunun belirlemiş olduğu indeks ölçek adı verilen puanları saptandı.

Anket verilerinin istatistiksel olarak yapılan değerlendirmesinde Cronbach alfa katsayısı hesaplandı. Cronbach alfa katsayısı 0 ile 1 arasında değer alır. Katsayı 1’e yaklaştıkça güvenilirlik artmakta, 0’a yaklaştıkça azalmaktadır. Cronbach alfa katsayısı <0,40 ise ölçek güvenilir değil, 0,40-0,60 arasında ise ölçek düşük güvenilir, 0,60-0,80 arasında ise orta derecede güvenilir, >0,80 ise yüksek derecede güvenilir yorumu yapılır. Bizim anket verilerimize göre Cronbach alfa katsayısı 0.83 saptandı ve yüksek derecede güvenilir olduğu görüldü.

Yaşam kalite ölçeğinin uygulandığı olguların 58’i (%63) yürüyerek dolaşırken (soru 1: hareket edebilme) güçlük çekmediğini, 28’i (%30.4) çok az güçlük çektiğini, 6’sı (%6.5) orta derecede güçlük çektiğini belirtti. 81’i (%88) kendi kendine yıkanırken ve giyinirken (soru 2: kendi kendine bakabilme) güçlük çekmediğini, 11’i ise (%12) çok az güçlük çektiğini belirtti. 61’i (%66.3) olağan işlerinin yaparken (soru 3: olağan işler) güçlük çekmediğini, 23’ü (%25) çok az güçlük çektiğini, 6’sı (6.5) orta derecede güçlük çektiğini, 2’si (%2.2) ise şiddetli güçlük çektiğini belirtti. 56’sı (%60.9) ağrı veya rahatsızlığının (soru 4: ağrı/rahatsızlık) olmadığını, 26’sı (28.3) hafif olduğunu, 8’i (%8.7) orta derecede

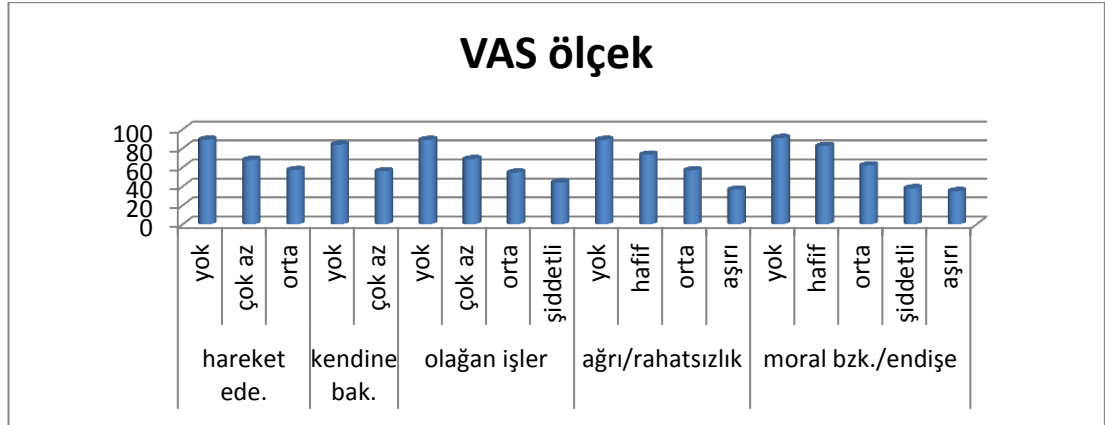
olduğunu, 2'si (%2.2) ise aşırı derecede olduğunu belirtti. 37'si (%40.2) endişe veya moral bozukluğunun (soru 5: endişe/moral bozukluğu) olmadığını, 34'ü (%37) hafif olduğunu, 19'u (%20.7) orta derecede olduğunu, 1'i (%1.1) şiddetli derecede ve 1'i (%1.1) ise aşırı derecede olduğunu belirtti (tablo 4.6).

Tablo 4.6. EQ5D ölçeğinin her bir maddesine verilen cevapların frekans dağılımı

	<b>Problem yok</b>	<b>Hafif problem var</b>	<b>Orta derecede problem var</b>	<b>Şiddetli derecede problem var</b>	<b>Aşırı derecede problem var</b>
<b>Hareket edebilme</b>	58 (% 63)	28 (% 30.4)	6 (% 6.5)	0 (% 0)	0 (% 0)
<b>Kendi kendine bakabilme</b>	81 (% 88)	11 (% 12)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)
<b>Olağan işler</b>	61 (% 66.3)	23 (% 25)	6 (6.5)	2 (% 2.2)	0 (% 0)
<b>Ağrı/Rahatsızlık</b>	56 (% 60.9)	26 (28.3)	8 (% 8.7)	0 (% 0)	2 (% 2.2)
<b>Endişe/Moral bozukluğu</b>	37 (% 40.2)	34 (% 37)	19 (% 20.7)	1 (% 1.1)	1 (% 1.1)

Olguların o günkü sağlık durumlarını değerlendirdikleri VAS ölçek puanlama sisteminde VAS ölçek ortalaması  $80.58 \pm 16.03$  olarak saptandı. Hastaların 69'u (%75) kendilerine 75 ve üzerinde puan verirken; 23'ü (%25) 74 ve altında puan vermişti. VAS ölçek puanlama sistemine göre bayanlarda, anterior MI geçirenlerde, külprit damar LAD olanlarda, HT öyküsü, spirinolakton kullanımı varsa, sigara içmiyorsa VAS ölçek istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı. DM, HPL, heredite, obezite varlığı, ASA, klopidogrel, beta bloker, nitrat, statin, ACEİ/ARB, varfarin ve alkol kullanımı ile anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 4.7). Olgunun eğitim düzeyinin ortaokul ve altında olması, bekar veya dul olması, ev hanımı olması, herhangi bir işte çalışmaması, yaşamının büyük çoğunluğunu köyde geçirmiş olması, yalnız veya diğer aile üyeleri ile yaşıyor olması, yaşamının hareketsiz ve stressiz olması ile VAS ölçeğin düşük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark saptanırken; sağlık güvencesinin olmaması, kontrollerine düzenli gitmemesi, ilaçlarını düzenli kullanmaması ve diyetine uymaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.8). Laboratuvar bulgularından 24. ve 48. saat WBC değerleri, 0. ve 48. saat nötrofil değerleri ve 4. saat nötrofil/lenfosit oranında artış ile VAS ölçek değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş saptandı (tablo 4.9). VAS ölçek düşük olan olguların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hareket edebilme, kendine bakabilme, olağan işlerini yapabilmeye güçlük çektikleri, daha fazla ağrı ve rahatsızlık duyup, daha fazla endişeli ve moral bozukluğu içinde oldukları saptandı (şekil 4.3).



Şekil 4.3.VAS ölçek ile olguların kabiliyetleri arasındaki ilişki

Tablo 4.7. VAS ölçeğe göre hastaların klinik bulguları

	Tüm hastalar (n:92)	Vasskor 0-74 (n:23)	Vasskor 75+ (n:69)	p değeri
Eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)	62 (%67.4)	21 (%33.9)	41 (%33.5)	<b>0,001</b>
Medeni durum (bekar)	12 (%13)	7 (%30.4)	5 (%7.2)	<b>0,004</b>
Meslek (ev hanımı)	9 (%9.8)	6 (%66.7)	3 (%33.3)	<b>0,001</b>
Çalışma (çalışmayanlar)	38 (%41.3)	20 (%52.6)	18 (%47.4)	<b>0</b>
Yaşam yeri (köy)	25 (%27.2)	12 (%48)	13 (%52)	<b>0,001</b>
Yaşadığı kişi (yalnız/diğer aile üyeleri)	14 (%15.2)	9 (%64.3)	5 (%35.7)	<b>0,002</b>
Yaşam biçimi (hareketsiz)	34 (%37)	17 (%50)	17 (%50)	<b>0</b>
Stres durumu (stres yok)	35 (%38)	14 (%40)	21 (%60)	<b>0,018</b>

Tablo 4.8. VAS ölçeğe göre hastaların demografik bulguları

	<b>Tüm hastalar (n:92)</b>	<b>Vasskor 0-74 (n:23)</b>	<b>Vasskor 75+ (n:69)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)</b>	62 (% 67.4)	21 (% 33.9)	41 (% 33.5)	<b>0,001</b>
<b>Medeni durum (bekar)</b>	12 (% 13)	7 (% 30.4)	5 (% 7.2)	<b>0,004</b>
<b>Meslek (ev hanımı)</b>	9 (% 9.8)	6 (% 66.7)	3 (% 33.3)	<b>0,001</b>
<b>Çalışma (çalışmayanlar)</b>	38 (% 41.3)	20 (% 52.6)	18 (% 47.4)	<b>0</b>
<b>Yaşam yeri (köy)</b>	25 (% 27.2)	12 (% 48)	13 (% 52)	<b>0,001</b>
<b>Yaşadığı kişi (yalnız/diğer aile üyeleri)</b>	14 (% 15.2)	9 (% 64.3)	5 (% 35.7)	<b>0,002</b>
<b>Yaşam biçimi (hareketsiz)</b>	34 (% 37)	17 (% 50)	17 (% 50)	<b>0</b>
<b>Stres durumu (stres yok)</b>	35 (% 38)	14 (% 40)	21 (% 60)	<b>0,018</b>

Tablo 4.9. VAS ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri

	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>p değeri</b>
<b>WBC 0.saat</b>	92	12085.43	4332.88	0,157
<b>WBC 4.saat</b>	92	12121.71	3734.14	0,105
<b>WBC 24.saat</b>	92	12027.33	4366.03	<b>0,005</b>
<b>WBC 48.saat</b>	92	11159.62	5277.26	<b>0,002</b>
<b>Abs. Nötrofil 0.saat</b>	92	8528.76	4112.99	<b>0,003</b>
<b>Abs. Nötrofil 4.saat</b>	92	9595.81	3682.21	0,088
<b>Abs. Nötrofil 24.saat</b>	92	9227.33	4395.42	0,093
<b>Abs. Nötrofil 48.saat</b>	92	8140.33	5271.13	<b>0,040</b>
<b>Abs. Lenfosit 0.saat</b>	92	2492.81	1431.52	0,328
<b>Abs. Lenfosit 4.saat</b>	92	1676.02	793.32	0,079
<b>Abs. Lenfosit 24.saat</b>	92	1803.78	735.18	0,294
<b>Abs. Lenfosit 48.saat</b>	92	1968.53	892.27	0,194
<b>Neu/Lenf 0.saat</b>	92	5.13	4.64	0,236
<b>Neu/Lenf 4.saat</b>	92	7.55	6.08	<b>0,023</b>
<b>Neu/Lenf 24.saat</b>	92	6.82	6.39	0,246
<b>Neu/Lenf 48.saat</b>	92	6.25	7.83	0,169
<b>Hgb 0.saat</b>	92	14.34	1.83	0,411



Tablo 4.9. VAS ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri (devamı)

<b>Hgb 4.saat</b>	92	13.49	1.69	0,364
<b>Hgb 24.saat</b>	92	13.32	1.71	0,346
<b>Hgb 48.saat</b>	92	13.35	1.96	0,439
<b>Htc 0.saat</b>	92	41.58	5.46	0,38
<b>Htc 4.saat</b>	92	38.81	4.91	0,325
<b>Htc 24.saat</b>	92	38.49	4.92	0,275
<b>Htc 48.saat</b>	92	38.68	6.02	0,438
<b>Trombosit 0.saat</b>	92	249.48	75.55	0,096
<b>Trombosit 4.saat</b>	92	241.17	74.23	0,105
<b>Trombosit 24.saat</b>	92	233.06	71.46	0,114
<b>Trombosit 48.saat</b>	92	223.18	63.79	0,143

Olguların cevapladıkları 5 seviyeli sorulara göre ise 0-1 (1'e yaklaştıkça iyileşen yaşam kalitesi) arasında EuroQor Grubunun belirlemiş olduğu indeks ölçek adı verilen puanları saptandı. İndeksölçeklerin ortalaması  $0.903 \pm 0.145$  olarak saptandı. Bayanlarda ve spirinolakton kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptanırken; sigara içenlerde ve statin kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Bununla beraber tanı, külprit damar, DM, HPL, heredite, obezite varlığı, nitrat, ACEİ/ARB, varfarin kullanımı ile indeks ölçek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.10). Eğitim seviyesi lise ve üzeri olanlarda, evlilerde, çalışanlarda, eşi ve çocuklarıyla yaşayanlarda, yaşamlarını hareketli ve stresli olanlarda indeks ölçek istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Yaşanılan yer, sağlık güvencesinin olup olmaması, kontrollere düzenli gelip gelinmemesi, ilaçların düzenli kullanılıp kullanılmaması ve diyetle uyulup uyulmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.11). Laboratuvar bulgularından 0. ve 24. saat nötrofil değerleri ve 4. saat nötrofil/lenfosit oranında artış ile indeks ölçekte istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş saptandı (tablo 4.12).

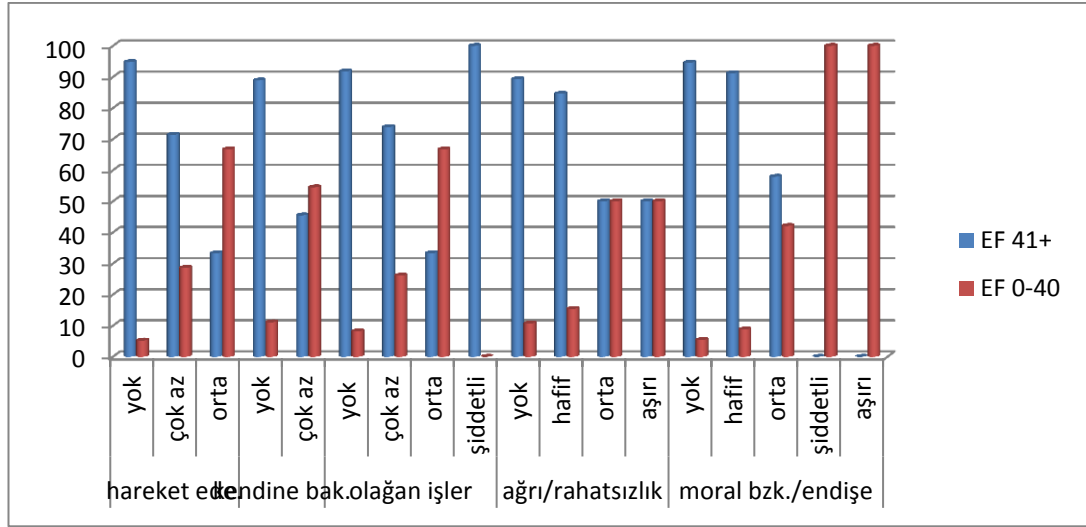
Tablo 4.10. İndeks ölçeğe göre hastaların klinik özellikleri

	<b>Tüm hastalar (n:92)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	92 (%100)	56,96	12,61	0,518
<b>Kadın cinsiyet</b>	11 (%12)	0.783	0.186	<b>0,002</b>
<b>DM</b>	21 (%22.8)	0.900	0.119	0,635
<b>HT</b>	37 (%40.2)	0.858	0.103	0,072
<b>HPL</b>	34 (%37)	0.896	0.140	0,53
<b>Sigara</b>	57 (%62)	0.936	0.126	<b>0,001</b>
<b>Aile öyküsü</b>	17 (%18.5)	0.948	0.821	0,388
<b>Obezite</b>	24 (%26.1)	0.910	0.093	0,534
<b>Statin</b>	81 (%88)	0.910	0.146	<b>0,046</b>
<b>Nitrat</b>	20 (%21.7)	0.873	0.143	0,108
<b>ACEİ/ARB</b>	83 (%90.2)	0.900	0.145	0,305
<b>Spirinolakton</b>	10 (%10.9)	0.800	0.163	<b>0,013</b>
<b>Warfarin</b>	4 (%4.3)	0.936	0.427	0,89

Altıncı ay sonunda ölçülen LVEF  $\leq 40$  olan hastalar ile EF $>40$  olan hastaların yaşam kalite ölçek verileri karşılaştırıldığında EF $>40$  olan olguların indeks ölçek ortalaması  $0.928 \pm 0.114$  iken EF  $\leq 40$  olan olguların  $0.766 \pm 0.205$  olarak saptandı. EF $>40$  olan olguların VAS ölçek puanları ve indeks ölçekleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (tablo 4.13). EF  $\leq 40$  olan olguların ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hareket edebilme, kendine bakabilme, olağan işlerini yapabilmeye güçlük çektikleri, daha fazla ağrı ve rahatsızlık duyup, daha fazla endişeli ve moral bozukluğu içinde oldukları saptandı (şekil 4.4).

Tablo 4.11. İndeks ölçeğe göre hastaların demografik bulguları

	<b>Gruplar</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>p değeri</b>
<b>Eğitim düzeyi</b>	ortaokul ve altı	62	0.875	0.164	<b>0,018</b>
	lise ve üzeri	30	0.961	0.649	
<b>Medeni durum</b>	evli	80	0.925	0.122	<b>0,002</b>
	bekar	12	0.759	0.203	
<b>Meslek</b>	işçi/memur	32	0.976/0.954	0.136/0.156	<b>&lt;0,001</b>
	ev hanımı/emekli	48	0.754/0.887	0.636/0.225	
<b>Çalışma</b>	tam gün	47	0.964	0.570	<b>&lt;0,001</b>
	çalışmayan	38	0.815	0.299	
<b>Yaşam yeri</b>	il	46	0.942	0.76	0,364
	köy	25	0.197	0.197	
<b>Yaşadığı kişi</b>	eş ve çocuklar	55	0.938	0.102	<b>0,008</b>
	diğer aile üyeleri	10	0.737	0.214	
<b>Yaşam biçimi</b>	hareketli	58	0.947	0.108	<b>0</b>
	hareketsiz	34	0.829	0.170	
<b>Stres durumu</b>	var	57	0.939	0.109	<b>0,02</b>
	yok	35	0.844	0.176	
<b>Sağlık güvence</b>	var	87	0.899	0.148	0,356
	yok	5	0.965	0.473	



Şekil 4.4. EF ile olguların kabiliyetleri arasındaki ilişki

Tablo 4.12. İndeks ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri

	N	Ortalama	Standart sapma	p değeri
<b>WBC 0.saat</b>	92	12085.43	4332.88	0,174
<b>WBC 4.saat</b>	92	12121.71	3734.14	0,155
<b>WBC 24.saat</b>	92	12027.33	4366.03	0,085
<b>WBC 48.saat</b>	92	11159.62	5277.26	0,103
<b>Abs. Nötrofil 0.saat</b>	92	8528.76	4112.99	<b>0,006</b>
<b>Abs. Nötrofil 4.saat</b>	92	9595.81	3682.21	0,133
<b>Abs. Nötrofil 24.saat</b>	92	9227.33	4395.42	<b>0,011</b>
<b>Abs. Nötrofil 48.saat</b>	92	8140.33	5271.13	0,065
<b>Abs. Lenfosit 0.saat</b>	92	2492.81	1431.52	0,334
<b>Abs. Lenfosit 4.saat</b>	92	1676.02	793.32	0,05
<b>Abs. Lenfosit 24.saat</b>	92	1803.78	735.18	0,242
<b>Abs. Lenfosit 48.saat</b>	92	1968.53	892.27	0,166
<b>Neu/Lenf 0.saat</b>	92	5.13	4.64	0,241
<b>Neu/Lenf 4.saat</b>	92	7.55	6.08	<b>0,014</b>
<b>Neu/Lenf 24.saat</b>	92	6.82	6.39	0,146
<b>Neu/Lenf 48.saat</b>	92	6.25	7.83	0,062
<b>Hgb 0.saat</b>	92	14.34	1.83	0,278

Tablo 4.12. İndeks ölçeğe göre hastaların hematolojik verileri (devamı)

<b>Hgb 4.saat</b>	92	13.49	1.69	0,292
<b>Hgb 24.saat</b>	92	13.32	1.71	0,27
<b>Hgb 48.saat</b>	92	13.35	1.96	0,378
<b>Htc 0.saat</b>	92	41.58	5.46	0,295
<b>Htc 4.saat</b>	92	38.81	4.91	0,266
<b>Htc 24.saat</b>	92	38.49	4.92	0,221
<b>Htc 48.saat</b>	92	38.68	6.02	0,382
<b>Trombosit 0.saat</b>	92	249.48	75.55	0,066
<b>Trombosit 4.saat</b>	92	241.17	74.23	<b>0,043</b>
<b>Trombosit 24.saat</b>	92	233.06	71.46	0,058
<b>Trombosit 48.saat</b>	92	223.18	63.79	0,113

Tablo 4.13. EF $\leq$ 40 ve EF $>$ 40 olan hastaların anket verileri

	<b>Grup (EF)</b>	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>	<b>p değeri</b>
<b>İndeks ölçek</b>	$\leq$ 40	15	0.806	0.716	0.918	<b>0,001</b>
	$>$ 40	77	0.999	0.909	1.000	
<b>VAS ölçek</b>	$\leq$ 40	15	58	42	70	<b>0</b>
	$>$ 40	77	88	81	93	

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda absolü nötrofil sayıları, 4., 24., 48. saat WBC sayılarında artış, absolü lenfosit sayılarında düşüş ve buna bağlı olarak nötrofil/ lenfosit oranlarında artış ile MACE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 4-saat nötrofil/lenfosit oranı $>6,05$  olan olgularda, 24-saat nötrofil/lenfosit oranı  $>4,8$  olan olgularda ve 48-saat nötrofil/lenfosit oranı ise  $>5$  olan olgularda MACE gelişimi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır. 6 aylık takip sonunda transtorasik 2 boyutlu ekokardiyografi ile yapılan sol ventrikül EF ölçümlerinde hastaların 15'inde (%16.3) EF: %40 ve altında, 77'sinde ise (%83.7) EF: %41 ve üzerinde saptandı. 0., 24., 48. saat absolü lenfosit sayılarının, 24. saat absolü nötrofil sayısındaki artış ve 0., 4., 24., 48. saat nötrofil/lenfosit oranlarının yüksek oluşu ile düşük EF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Anket verilerimize göre Cronbach alfa katsayısı 0.83 saptandı ve yüksek derecede güvenilir olduğu görüldü. Olguların cevapladıkları 5 seviyeli sorulara göre ise 0-1 (1'e yaklaştıkça iyileşen yaşam kalitesi) arasında EuroQor Grubunun belirlemiş olduğu indeks ölçek adı verilen puanları saptandı. İndeks ölçeklerin ortalaması  $0.903\pm 0.145$  olarak saptandı. Olguların o günkü sağlık durumlarını değerlendirdikleri VAS ölçek puanlama sisteminde VAS ölçek ortalaması  $80.58\pm 16.03$  olarak saptandı. 24. ve 48. saat WBC değerleri, 0. ve 48. saat nötrofil değerleri (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,040$ ) ve 4. saat nötrofil/lenfosit oranında artış ( $p=0,023$ ) ile VAS ölçek değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş saptandı. 0. ve 24. saat nötrofil değerleri ve 4. saat nötrofil/lenfosit oranında artış ile indeks ölçekte istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş saptandı. Altıncı ay sonunda ölçülen LVEF  $\leq 40$  olan hastalar ile EF $>40$  olan hastaların yaşam kalite ölçek verileri karşılaştırıldığında ise EF $>40$  olan olguların indeks ölçek ortalaması  $0.928\pm 0.114$  iken EF  $\leq 40$  olan olguların  $0.766\pm 0.205$  olarak saptandı. EF $>40$  olan olguların VAS ölçek puanları ve indeks ölçekleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı.

Tam kan sayımı ucuz ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir tetkiktir. Lökositozun AMİ hastalarında ölümün güçlü bir prediktörü olarak ortaya çıkmasıyla beraber ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan WBC sayımının yararlı bir prognostik belirteç olduğu söylenebilir (156). AMİ'nin akut döneminde lökositoz

cevabı, akut faz reaktanı olarak lökosit sayısındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Bu cevap nekrotik yara dokusu tarafından uyarılmaktadır ve nihayetinde nekrotik alanın kollajen ile onarımına öncülük eden bir sürecin merkezi komponenti olarak tanımlanır (125). Miyokardiyal nekroz alanı ne kadar genişse bölgesel ve sistemik lökosit cevabı da o kadar büyük olacaktır (108, 113, 115, 116). Bununla beraber, kalıcı ve abartılı inflamatuvar cevap, sistemik inflamasyona ve orijinal yara dokusundan uzakta geniş doku hasarına yol açacaktır. Böyle bir sistemik etki çoğunlukla uygunsuz vazodilatasyon, artmış mikrovasküler permeabilite ve lökosit brikimi ile sonuçlanacaktır (125). İnflamasyon gerekli ve yararlı bir cevap olmasına rağmen; bu kompanzatuvar mekanizmanın, kardiyojenik şokta kanıtlandığı üzere, ciddi derecede zararlı olduğu bazı durumlar bulunmaktadır. Kardiyojenik şokta, inflamatuvar yanıtta oluşan bir disregülasyonun masif ve kontrolsüz proinflamatuvar mediyatör salınımına yol açtığına inanılmaktadır. Ardından buna bağlı olaylar zinciri sonucunda geniş doku hasarı ve ölüm gerçekleşmektedir (130). Ancak; lökositoz yalnızca enfarkt genişliğini gösteren bir belirteç olmaktan çok daha büyük bir rol oynamaktadır. Birçok çalışma, AMİ'da gözlenen lökositozun derecesinin enfarkt büyüklüğü ile ilişkilendirilen diğer klasik değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiş ve bu hipotezi doğrulamıştır (157).

AMİ'da lökosit sayısının hem kısa hem uzun dönemdeki yararlılığı yapılan birçok çalışmanın ardından doğrulanmıştır. 515 hastanın dahil edilip 3 yıl takip edildiği bir çalışmada, WBC>10.000/ml olmasının ölüm riskini bağımsız olarak iki kat arttırdığı bildirilmiştir (170, 171, 177). Chia ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma sonucunda STEMI hastalarında primer PKG'dan 24 saat sonraki lökosit profilinin kardiyovasküler sonlanımlar açısından bağımsız bir prediktör olduğu bildirilmiştir (172). AMİ'lı hastalarda ventriküler fibrilasyon gelişimi ile lökositozun derecesi arasındaki ilişkiyi destekleyen bir çalışma bulunmaktadır (173).

AMİ hastalarında lökosit sayısı ile kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlara rağmen; lökositlerin subgruplarının öngördürücülüğü son dekatta önem kazanmaya başlamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, lökosit subgrupları ile prognoz arasında farklı ilişkiler olduğunu göstermiştir.

Mariani ve arkadaşları primer anjiyoplasti işlemi uygulanan 238 akut STEMI hastasını dahilettikleri çalışmada seri lökosit subgrup analizleri yapmış ve

ekokardiyografi ile bazal ve 6. aydaki LV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmişler. 6 ay sonunda ise monositozun başarısız veya inkomplet miyokardiyal reperfüzyon ile ilişkili olduğunu gözlemiş ve bunun da ötesinde monosit sayısının bağımsız olarak ilk 6 ayda daha az sistolik iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (158).

Koroner olayların akut döneminde lenfositopeni, stres yanıtına sekonder olarak artan kortikosteroidlerin etkisine bağlı yaygın olarak görülen bir bulgudur (174). Buna ek olarak lenfositopeni, artmış lenfosit apoptozuna bağlı olarak kritik inflamatuvar düzeylerde görülebilir (175). Bundan dolayı, özellikle AMİ'da Blum ve arkadaşları, lenfositopeni ve CD4/CD8 oranında tersleşmeyle beraber düşük CD4 hücre sayısının varlığını göstermişlerdir (176). Dragu ve arkadaşları, AMİ'lı 1037 hastanın dahil edildiği ve ortalama 23 ay takip edildiği çalışmanın sonucunda düşük bazal lenfosit sayısının bağımsız olarak mekanik komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (151). STEMI tanısı alan 515 hastanın klinik takibinin yapıldığı başka bir çalışmada sadece lenfositopeninin değil yüksek nötrofil/lenfosit oranının da kötü sonlanımlar için öngördürücü olduğu belirtilmiştir (177).

Nötrofil/lenfosit oranı inflamasyonun iki bağımsız belirtecinin kombinasyonundan oluşmaktadır: devam eden nonspesifik inflamasyonun belirteci olan nötrofiller ve regülatuar yolun belirteci olan lenfositler (177, 178). Chia ve arkadaşları, yüksek nötrofil düzeylerinin 180 günlük takipte artmış kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (172). Buna ek olarak Horne ve arkadaşları, görece düşük lenfosit düzeyinin kötü klinik sonlanımlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Beraber değerlendirildiğinde bu iki belirtecin kombinasyonunun (örneğin nötrofil/lenfosit oranı gibi) en güçlü basit lökosit sayım belirteci olduğu kanıtlanmıştır (179). İskemik kalp hastalarında, NSTEMİ, AKS ve PKG işlemi uygulanan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile klinik sonlanımlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (177, 179, 180, 181). Bunlara ek olarak Jin Joo Park ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, başvurudan 24 saat sonraki nötrofil/lenfosit oranının PKG işlemi uygulanan STEMI hastalarında mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu bildirmişlerdir (182). Kalay ve arkadaşları, nötrofil/lenfosit oranının KAH olan olgularda aterosklerotik sürecin anjiyografik progresyonu ile ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır (183). Papa ve arkadaşları, yüksek nötrofil/lenfosit



oranının stabil KAH olan olgularda artmış kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (184). Duffy ve arkadaşları ise nötrofil/lenfosit oranının PKG işlemi uygulanan olgulardaki rolünü değerlendirmiş ve işlem öncesi saptanan yüksek nötrofil/lenfosit oranının artmış uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (185).

Bizim çalışmamızda ileri yaş, kadın cinsiyet, obezitesi olan olgular ve inferior+sağ MI ile sorumlu damarın RCA olduğu olgularda komplikasyon gelişimi daha fazla saptandı. RCA'nın sinoatriyal ve atriyoventriküler nodun beslenmesinde Cx'e göre daha fazla görev üstlenmesi özellikle aritmilere eğilim yönünden bu bulguyu açıklayabilir. Ayrıca sağ ventrikülün RCA'dan beslenmesi ve sağ ventriküle ait MI'da hipotansiyonun sık gözlenmesine bağlı olarak sağ MI ve sorumlu damarın RCA olduğu vakalarda komplikasyon riskinin daha fazla olmasının öngörülebilir bir durum olduğu söylenebilir (25).

Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da 4., 24. ve 48.-saatlerde lökositoz, nötrofili, lenfopeni gelişmesi ve nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması ile komplikasyon gelişimi (aritmi, kardiyojenik şok vs.) açısından istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Primer sonlanım noktası olarak belirlediğimiz ölüm, SVO, re-miyokard enfarktüsü ve stent trombozu gelişimi riski bizim çalışmamızda, ilk 48 saatteki düşük Hgb, diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği üzere nötrofili (sırasıyla  $p=0,029$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ), 4., 24. ve 48. saatlerde ise lökositoz (sırasıyla  $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ,  $p<0,001$ ), lenfopeni (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) ve buna bağlı olarak nötrofil/lenfosit oranlarında artış ( $p<0,001$ ) gözlenen olgularda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Hemogloblin düzeyi miyokarda oksijen sunumunu belirleyen önemli bir faktördür. Hgb düzeyinin düşük olduğu olgularda miyokardın ihtiyaç ve sunum dengesi bozulacağından iskemi, aritmi ve re-MI gelişim riski artmaktadır (25).

Akpek ve arkadaşları primer PKG işlemi uygulanan 418 STEMI hastasının dahil edildiği çalışmalarında nötrofil/lenfosit oranı  $>3,3$  olan olgularda %74 sensitivite ve %83 spesifisite ile no reflow gelişiminin öngörülebilir olduğunu göstermişlerdir (186). Jin Joo Park ve arkadaşları ise primer PKG uygulanan 325 STEMI hastasının dahil edildiği çalışmalarında yüksek nötrofil, düşük lenfosit düzeyleri ve buna bağlı olarak yüksek nötrofil/lenfosit oranları olan olgularda ölüm

riskinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. Artmış mortalite riskini gösteren nötrofil/lenfosit oranını ise özellikle 24-saatte  $\geq 5,44$  olarak belirlemişlerdir (182). Bizim çalışmamızda ise 4-saat nötrofil/lenfosit oranı  $>6,05$ , 24-saat nötrofil/lenfosit oranı  $>4,8$  ve 48-saat nötrofil/lenfosit oranı ise  $>5$  olan olgularda MACE gelişimi açısından belirgin risk artışı saptanmıştır.

Deneysel gözlemler lökositözün derecesi ile enfarktüs alanının genişliği arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (115, 116, 135, 136). Örneğin koroner oklüzyonun gerçekleştiği zamanlarda nötrofil seviyesinde oluşturulan düşüş sonucunda miyokardiyal enfarkt alanı ve miyokardiyal reperfüzyon hasarında azalma gözlenmiştir (137, 138). Birçok bilim adamının da keşfettiği üzere lökosit sayısı ve kalp yetersizliği arasındaki ilişki de bu durumla benzerlik göstermektedir (112, 122, 139-141). Bizim çalışmamızda altıncı ayda yapılan LVEF ölçümünde hastaların 15'inde (%16.3) EF: %40 ve altında, 77'sinde ise (%83.7) EF: %41 ve üzerinde saptandı. 0., 24., 48. saat absö lü lenfosit sayılarının düşük (sırasıyla  $p=0,015$ ,  $p=0,014$ ,  $p=0,024$ ), 24. saat absö lü nötrofil sayılarının yüksek ( $p=0,012$ ) ve 0., 4., 24., 48. saat nötrofil/lenfosit oranlarının yüksek olduğu (sırasıyla  $p=0,039$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ) hastalarda diğ er çalışmalarla benzerlik gösterecek şekilde EF'nin düşük olduğu gözlendi.

Genel yaşam kalitesi ölçekleri belli bir hastalığ a özgü olarak değil de bireylerin genelinin sağ lık durumunu ölçmek için geliştirilmiş ölçeklerdir. Geçerli oldukları ispatlanırsa hastalıklarda da kullanılabilirler. Çalışmada kullanılan EQ-5D ölç eđ i bu kategoriye girmektedir. Ayrıca SF-36, Sintonen 15-D, Nottingham Sağ lık Profili, Sağ lık Yarar İndeksi (Health Utility Index) gibi ölç ekler de bu kategoriye girmektedir. Hastalığ a özgü yaşam kalitesi ölç ekleri ise belli hastalıklara özgü olarak geliştirilen ve sadece bu hastalarda yaşam kalitesini ölç mede kullanılan ölç eklerdir. MacNew kalp hastalığ ına özgü yaşam kalitesi ölç eđ i bu kategoriye girmektedir. Çalışmada kullanılan genel yaşam kalite ölç eđ i olan EQ5D ölç eđ inin Türkiye'deki geçerlilik çalışması MacNew yaşam kalite ölç eđ i ile karşılaşt ırma lı olarak yapılmıştır (187).

AMİ sonrası hastalar hastaneye yatış ö ncesindeki eski yaşamlarına geri dö nmeye güçlükler yaşamakta, geçirilmiş MI nedenli tekrar çalışmama, buna bağ lı olarak iş inikaybetme, boşanma ve iş değ işt irmek zorunda kalma gibi sosyal

travmalarla karşılaşmaktadır. AMİ sonrası hem hasta hem de ailesi için yaşam oldukça yüksek düzeyde stresli olmayabilmektedir. Ayrıca hastalar KAH'a bağlı sorunlar dışında; anksiyete, yorgunluk, iritabilite, konsantrasyon azlığı ve uykusuzluk gibi sorunlar da yaşamaktadır. Kişisel kontrol kaybı, öz-bakım aktivitelerini yerine getirmede yetersizlik veya isteksizlik, ölüm korkusu yaşama gibi sebeplerden ötürü hastaların yaşam kalitesi düşmektedir. Bunların saptanması ve üstesinden gelinebilmesi için hastalarayaşam kalite ölçekleri uygulanmalıdır. Ölçeklerden elde edilen veriler ışığında hastalığın neden olabileceği fizyolojik, psikolojik ve sosyal problemleri düzenlemek, hastalığın tekrar etme riskini azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla planlanmalar yapılmalıdır (188, 189).

Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan EQ5D yaşam kalite ölçeği verileri, VAS ölçek puanlama sistemine göre alınan puanların ortalaması  $80.58 \pm 16.03$  iken; indeks ölçeğe göre hesaplanan indeks ölçek ortalaması  $0.903 \pm 0.145$  olarak saptandı. Kadın olgularda, anterior MI geçirenlerde, külpit damar LAD olanlarda, HT öyküsü, spirinolakton kullanımı olanlarda, sigara içmeyenlerde, eğitim düzeyi ortaokul ve altında olanlarda, bekar veya dul olanlarda, ev hanımı olanlarda, herhangi bir işte çalışmayanlarda, yaşamının büyük çoğunluğunu köyde geçirmiş olanlarda, yalnız veya diğer aile üyeleri ile yaşıyor olanlarda, yaşamı hareketsiz ve stressiz olanlarda, laboratuvar bulgularından 24. ve 48. saat WBC değerleri (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,002$ ), 0. ve 48. saat nötrofil değerleri (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,011$ ) ve 4. saat nötrofil/lenfosit oranında artış ( $p=0,014$ ) saptananlarda VAS ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu. Eğitim seviyesi lise ve üzeri olanlarda, evlilerde, çalışanlarda, eşi ve çocuklarıyla yaşayanlarda, yaşamları hareketli ve stresli olanlarda, sigara içenlerde, laboratuvar değerlerinden 0. ve 24. saat nötrofil değerleri ile 4. saat nötrofil/lenfosit oranı düşük saptananlarda indeks ölçek istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı.

Altıncı ay sonunda ölçülen LVEF  $\leq 40$  olan hastalar ile EF  $> 40$  olan hastaların yaşam kalite ölçek verileri karşılaştırıldığında ise EF  $> 40$  olan olguların indeks ölçek ortalaması  $0.928 \pm 0.114$  iken EF  $\leq 40$  olan olguların  $0.766 \pm 0.205$  olarak saptandı. EF  $> 40$  olan olguların VAS ölçek puanları ve indeks ölçekleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (Bkz. tablo 4.13) (sırasıyla  $p=0$ ,  $p=0,001$ ). EF  $\leq 40$  olan olguların ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hareket

edebilme, kendine bakabilme, olağan işlerini yapabilmeye güçlük çektikleri, daha fazla ağrı ve rahatsızlık duyup, daha fazla endişeli ve moral bozukluğu içinde oldukları saptandı (Bkz. şekil 4.4).

Tüm bu veriler ışığında hastaların demografik verilerinin yaşam kalitelerini beklendiği şekilde etkilediği söylenebilir. Örneğin evde eşi ve çocuklarıyla yaşarken dışarda çalışan, iş ortamına girip hayatını stresli ve hareketli geçiren bireylerde yaşam kalitesinin daha iyi olduğu söylenebilir. Halbuki ev hanımlarında, çalışmayan ve yalnız yaşayan bireylerde hayatın günlük akışı diğer bireylere göre daha yavaş olduğundan kendilerini daha çok dinlemekte ve mevcut şikayetlerini olduğundan daha abartılı hale getirebilmektedirler. Dolayısıyla yaşam kalitelerini daha kötü değerlendirmektedirler. Sigara içenlerde yaşam kalite ölçek skorlarının daha yüksek bulunması ise sigara içen olguların mevcut birçok şikayetini sigaraya atfetmelerine ve kabullenip önemsememelerine, görmezden gelmelerine bağlanabilir.

Sol ventrikül EF, hastaların günlük yaşamlarında olağan aktivitelerini yaparken zorluk yaşayıp yaşamamaları açısından önemli bir belirteç olarak değerlendirilebilir. EF  $\leq 40$  olması olgunun günlük yaşamında nefes darlığı, halsizlik ve yorgunluk gibi semptomlara yol açabilir. Bu durum, hastanın günlük aldığı sıvı miktarına dikkat etmek zorunda olması sebebiyle ve bu semptomlara bağlı olarak olguda endişe ve moral bozukluğu yaratabilir. Böylece hastanın birçok yönden yaşam kalitesi düşmektedir. Dolayısıyla EF düşük olgularda yaşam kalite ölçek skorları düşük saptanmıştır.

Daha önce de belirtildiği üzere deneysel gözlemler lökositözün derecesi ile enfarktüs alanının genişliği arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (115, 116, 135, 136). Örneğin koroner oklüzyonun gerçekleştiği zamanlarda nötrofil seviyesinde oluşturulan düşüş sonucunda (dolayısıyla lökositöz seviyesinde ve nötrofil/lenfosit oranında düşüş) miyokardiyal enfarkt alanı ve miyokardiyal reperfüzyon hasarında azalma gözlenmiştir (137, 138). Birçok bilim adamının da keşfettiği üzere lökosit sayısı ve kalp yetersizliği arasındaki ilişki de bu durumla benzerlik göstermektedir (112, 122, 139-141). Bizim çalışmamızda da lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan olgularda EF'de düşüş saptanmış ve buna bağlı olarak da bu değerlerin ve oranların yüksek saptandığı olgularda yaşam kalite ölçek skorları düşük saptanmıştır. Dolayısıyla lökosit sayısı, nötrofil sayısı

venötrofil/lenfosit oranının EF'yi etkileyerek dolaylı olarak hastaların yaşam kalitesini etkiledikleri söylenebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları, primer PKG işlemi uygulanan STEMİ hastalarında nötrofili, lenfopeni ve yüksek nötrofil/lenfosit oranlarının kısa ve orta süreli prognozu etkilediğini desteklemektedir. Diğer çalışmalarda da benzerlik gösterdiği üzere nötrofili, lenfopeni ve yüksek nötrofil/lenfosit oranları olan hastalarda 6 aylık takipte re-miyokard enfarktüsü, SVO ve ölüm istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Bu olgularda 6. ay sonunda ölçülen sol ventrikül EF istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı. EF düşük saptanan olgularda yaşam kalite ölçeği puanlarında azalma olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla enfarkt alanının genişliğinin belirlenmesinde etkin rol oynayan lökosit ve nötrofil sayısının yüksek olduğu olgularda EF'nin düşüşüne bağlı olarak hastaların yaşam kalitesinin de etkilendiği saptandı.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının görece az olmasıdır. Bu konuda daha fazla hasta sayılı ve daha uzun süreli takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
2. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *Arteriosclerosis* 1998; 8: 737-41.
3. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
4. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Editör: Prof. Dr. Altan Onat, Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş., İstanbul, Eylül 2001.
5. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15.
6. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. 101-190.
7. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR , isolated in acute respiratory tract infection. *NEJM* 1986; 315: 161-68.
8. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York ,McGraw Hill 2005:1425-27.
9. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
10. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, , Loscalzo J. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109: 2617-25.
11. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and

young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999; 281: 727-35.

12. McGill HC, McMahon A, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, Strong JP. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374-9.
13. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-9.
14. O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, Wight TN, Chait A. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: Colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation* 1998; 98: 519-27.
15. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307-15.
16. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.
17. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297-306.
18. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
19. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100: 1502-8.
20. Gordon T, Castelli WP, Hjartland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.



21. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled native low density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque: effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000; 101: 1249-54.
22. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001; 108: 785-91.
23. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 905-11.
24. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500-2.
25. Kozan Ö. Temel Kardiyoloji, Güneş Kitabevleri: 2011;743-772.
26. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 109: 20-6.
27. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: Basic mechanisms: oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
28. Nakashima Y, Raines EW, Pulmp AS, et al. Upregulation of VCAM- 1 and ICAM- 1 at atherosclerosis- prone sites on the endothelium in the apo-E deficient mouse. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1998; 18:842-9.
29. Liyama K, hajra L, Liyama M. et al. Patterns of the vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule- 1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999; 80:810-8.
30. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI, Furukawa Y, Kano S, Shimada K. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation* 1996; 93: 1185-93.

31. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917-23.
32. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1945-56.
33. Hagiwara H, Mitsumata M, Yamane T, Jin X, Yoshida Y. Laminar shear stress-induced GRO $\alpha$  mRNA and protein expression in endothelial cells. *Circulation* 1998; 98: 2584-90.
34. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilator and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83:1774-7.
35. Nwasokwa ON, Weiss M, Gladstone C, Bodenheimer MM. Effect of coronary artery size on the prevalence of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 741-6.
36. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 19-23.
37. Kardiyoloji Miniatlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003. p. 145-55.
38. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1-12.
39. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281, 2002.
40. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.

41. Perk J., Backer G. De, Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syvanne M., Scholte Op Reimer W. J.M., Vrints C., Wood D., Luis Zamorano J., Zannad F., Cooney M.T. ESC Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice-Risk Assessment and Management. *Eur Heart J* 2012;10:1093.
42. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
43. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228–235.
44. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
45. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043–1047.
46. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109.
47. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
48. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
49. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345.

50. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
51. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
52. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252–2260.
53. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
54. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
55. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
56. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
57. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
58. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R,

- Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
59. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
60. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
61. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
62. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.

63. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
64. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
65. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.
66. Roberts WC.: Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
67. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60.
68. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
69. Franklin S.S, Khan S.A., Wong N.D., et al.: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354- 60.
70. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
71. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment *JAMA* 1996; 275: 1571.

72. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-89.
73. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent-diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509.
74. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
75. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229.
76. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49.
77. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-87.
78. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al.: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white hall study. *Lancet* i:1374-6, 1980.
79. Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der.* 1997; 4-18.
80. Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfiled S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: (Review) *N Eng. J Med* 1992; 326:1406 16.
81. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom- Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U,

- Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(23): 2909-45.
82. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353:1547-1557.
83. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and highrisk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-954.
84. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Eng J Med*. 2005; 352(16): 1685-95.
85. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004; 351: 1716-18.
86. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
87. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin I, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
88. Martin G.S., Becker B.N., Schulman G.: Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1709.
89. Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.



90. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984;104:193-202.
91. Camm AJ, Luescher TF, Serruys PF, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333-366.
92. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Katus H.A., Apple F.S., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.R. Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J.J., Bonow R.O., Pinto F., Gibbons R.J., Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W., Uretsky B.F., Steg G., Wijns W., Bassand J.P., Menasche P., Ravkilde J., Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L., Januzzi J.L., Nieminen M.S., Gheorghiade M., Filippatos G., Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D., Smith S.C., Hu D., Lopez Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
93. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006; 114(17): 1863-72.
94. Thygesen K Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(22): 2173- 95.
95. Koenig, W. *Cardiol. Rev.*, 2001, 9, 31.
96. Libby, P; Ridker, P.M.; Maseri, A. *Circulation*, 2002, 105, 1135.
97. Ross, R. N. *Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115.
98. Barter, P.J.; Nicholls, S.; Rye, K. A.; anantharamaiah, G. M.; Navab, M.; Fogelman, A.M. *Circ. Res.*, 2004, 95, 764.
99. Blake, G. J.; Rifai, N.; Buring, J.E.; Ridker, P.M. *Circulation*, 2003, 108, 2993.

100. McDermott, M.M.; Greenland, P.; Green, D.; Guralnik, J.M.; Criqui, M.H.; Liu, K.; Chan, C.; Pearce, W.H.; Taylor, L.; Ridker, P.M.; Schneider J.R.; Martin, G.; Rifai, N.; Quann, M.; Fornage, M. *Circulation*, 2003, 107, 3191.
101. Ridker, P.M.; Buring, J.E.; Cook, N.R.; Rifai, N. *Circulation*, 2003, 107, 391.
102. Sesso, H.D.; Buring, J.E.; Rifai, N.; Blake, G.J.; Gaziano, J.M.; Ridker, P.M. *JAMA*, 2003, 290, 2945.
103. Tedgui, A.; Mallat, Z. *Circ. Res.*, 2001, 88, 877.
104. Wadham, C.; Albanese, N.; Roberts, J.; Wang, L.; Bagley, C.J.; Gamble, J.R.; Rye, K.A.; Barter, P.J.; Vadas, M.A.; Xia, P. *Circulation*, 2004, 109, 2116.
105. Blake, G.J.; Ridker, P.M. *Am. J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003, 285, R1250-R1252.
106. Blake, G.J.; Ridker, P.M. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 37S.
107. Robbins, M.; Topol, E.J. *Cleve. Clin. J. Med.* , 2002, 69 (Suppl. 2), SII130-SII142.
108. Bodi, V.; Sanchis, J.; Llacer, A.; Facila, L.; Nunez, J.; Pellicer, M.; Bertomeu, V.; Ruiz, V.; Garcia, D.; Chorro, F.J. *Med. Clin. (Barc.)*, 2004, 122, 248.
109. Danesh, J.; Wheeler, J.G.; Hirschfield, G.M.; Eda, S.; Eiriksdottir, G.; Rumley, A.; Lowe, G.D.; Pepys, M.B.; Gudnason, V. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 1387.
110. Luc, G.; Bard, J.M.; Juhan-Vague, I.; Ferrieres, J.; Evans, A.; Amouyel, P.; Arveiler, D.; Fruchart, J.C.; Ducimetiere, P. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, 1255.
111. Sanchis, J.; Bodi, V.; Llacer, A.; Nunez, J.; Facila, L.; Ruiz, V.; Blasco, M.; Sanjuan, R.; Chorro, F.J. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 94, 766.
112. Furman, M.I.; Gore, J.M.; Anderson, F.A.; Budaj, A.; Goodman, S.G.; Avezum, A.; Lopez-Sendon, J.; Klein, W.; Mukherjee, D.; Eagle, K.A.; Dabbous, O.H.; Goldberg, R.J. *Am. Heart J.*, 2004, 147, 42.
113. Lindahl, B.; Toss, H.; Siegbahn, A.; Venge, P.; Wallentin, L. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 343, 1139.

114. Mueller, C.; Buettner, H.J.; Hodgson, J.M.; Marsch, S.; Perruchoud, A.P.; Roskamm, H.; Neumann, F.J. *Circulation*, 2002, 105, 1412.
115. Nunez, J.; Facila, L.; Llacer, A.; Sanchis, J.; Bodi, V.; Bertomeu, V.; Sanjuan, R.; Blasco, M.L.; Consuegra, L.; Bosch, M.J.; Chorro, F.J. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2005, 58, 631.
116. Nunez, J.E.; Nunez, E.; Bertomeu, V.; Facila, L.; Sanchis, J.; Bodi, V.; Sanjuan, R.; Blasco, M.L.; Martinez, A.; Llacer, A. *Heart*, 2005, 91, 1094.
117. Sabatine, M.S.; Morrow, D.A.; Cannon, C.P.; Murphy, S.A.; Demopoulos, L.A.; DiBattiste, P.M.; McCabe, C.H.; Braunwald, E.; Gibson, C.M. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 1761.
118. Sanchis, J.; Nunez, J.; Bodi, V.; Gomez, C.; Bosch, M.J.; Chorro, F.J.; Llacer, A. *Eur. Heart J.*, 2005, 25, 47.
119. Yen, M.H.; Bhatt, D.L.; Chew, D.P.; Harrington, R.A.; Newby, L.K.; Ardissino, D.; Van de, W.F.; White, J.A.; Moliterno, D.J.; Topol, E.J. *Am. J. Med.*, 2003, 115, 318.
120. Bouchard, B.A.; Tracy, P.B. *Curr. Opin. Hematol.* 2001, 8, 263.
121. Bovill, E.G.; Bild, D.E.; Heiss, G.; Kuller, L.H.; Lee, M.H.; Rock, R.; Wahl, P.W. *Am. J. Epidemiol.*, 1996, 143, 1107.
122. Cannon, C.P.; McCabe, C.H.; Wilcox, R.G.; Bentley, J.H.; Braunwald, E. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 87, 636, A10.
123. Ensrud, K.; Grimm, R.H., Jr. *Am. Heart J.*, 1992, 124, 207.
124. Ernst, E.; Hammerschmidt, D.E.; Bagge, U.; Matrai, A.; Dormandy, J.A. *JAMA*, 1987, 257, 2318.
125. Hoffman, M.; Blum, A.; Baruch, R.; Kaplan, E.; Benjamin, M. *Atherosclerosis*. 2004, 172, 1.
126. Lee, C.D.; Folsom, A.R.; Nieto, F.J.; Chambless, L.E.; Shahar, E.; Wolfe, D.A. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 154, 758.
127. Madjid, M.; Awan, I.; Willerson, J.T.; Casscells, S.W. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, 1945.

128. Stewart, R.A.; White, H.D.; Kirby, A.C.; Heritier, S.R.; Simes, R.J.; Nestel, P.J.; West, M.J.; Colquhoun, D.M.; Tonkin, A.M. *Circulation*, 2005, 111, 1756.
129. Grimm, R.H.; Jr.; Neaton, J.D.; Ludwig, W. *JAMA*, 1985, 254, 1932.
130. Hochman, J.S. *Circulation*, 2003, 107, 2998.
131. Adrie, C.; Laurent, I.; Monchi, M.; Cariou, A.; Dhainaou, J.F.; Spaulding, C. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, 10, 208.
132. Frangogiannis, N.G.; Smith, C.W.; Entman, M.L. *Cardiovasc. Res.*, 2002, 53, 31.
133. Neumann, F.J.; Ott, I.; Gawaz, M.; Richardt, G.; Holzapfel, H.; Jochum, M.; Schomig, A. *Circulation*, 1995, 92, 748.
134. Wildhirt, S.M.; Dudek, R.R.; Suzuki, H.; Bing, R.J. *Int. J. Cardiol.*, 1995, 50,253.
135. Chatelain, P.; Latour, J.G.; Tran, D.; de, L.M.; Dupras, G.; Bourassa, M. *Circulation*, 1987, 75, 1083.
136. Lucchesi, B.R. *Annu. Rev. Physiol*, 1990, 52, 561.
137. Jolly, S.R.; Kane, W.J.; Hook, B.G.; Abrams, G.D.; Kunkel, S.L.; Lucchesi, B.R. *Am. Heart J.*, 1986, 112, 682.
138. Romson, J.L.; Hook, B.G.; Kunkel, S.L.; Abrams, G.D.; Schork, M.A.; Lucchesi, B.R. *Circulation*, 1983, 67, 1016.
139. Barron, H.V.; Cannon, C.P.; Murphy, S.A.; Braunwald, E.; Gibson, C.M. *Circulation*, 2000, 102, 2329.
140. Menon, V.; Lessard, D.; Yarzebski, J.; Furman, M.I.; Gore, J.M.; Goldberg, R.J. *Am. J. Cardiol.*, 2003 92, 368.
141. Kyne, L.; Hausdorff, J.M.; Knight, E.; Dukas, L.; Azhar, G.; Wei, J.Y. *Am. Heart J.*, 2000, 139, 94.
142. Ott, I.; Neumann, F.J.; Gawaz, M.; Schmitt, M.; Schomig, A. *Circulation*, 1996, 94, 1239.

143. Sarma, J.; Laan, C.A.; Alam, S.; Jha, A.; Fox, K.A.; Dransfield, I. *Circulation*, 2002, 105, 2166.
144. Siminiak, T.; Flores, N.A.; Sheridan, D.J. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 160.
145. Ferrante, R.J.; Hobson, R.W.; Miyasaka, M.; Granger, D.N.; Duran, W.N. *J. Vasc. Surg.*, 1996, 24, 187.
146. Hansen, P.R. *Circulation*, 1995, 91, 1872.
147. Stuart, J.; George, A.J.; Davies, A.J.; Aukland, A.; Hurlow, R.A. *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 464.
148. Marx, N.; Neumann, F.J.; Ott, I.; Gawaz, M.; Koch, W.; Pinkau, T.; Schomig, A. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 165.
149. Neumann, F.J.; Ott, I.; Marx, N.; Luther, T.; Kenngott, S.; Gawaz, M.; Kotzsch, M.; Schomig, A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 3399.
150. Ott, I.; Neumann, F.J.; Kenngott, S.; Gawaz, M.; Schomig, A. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 82, 938.
151. R. Dragu, R. Zuckerman, M. Suleiman et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction *Atherosclerosis*, 196 (2008), pp. 405–412.
152. N.G. Frangogiannis, C.W. Smith, M.L. Entman The inflammatory response in myocardial infarction *Cardiovasc Res*, 53 (2002), pp. 31–47.
153. W.J. Gibson, C.M. Gibson The association of impaired myocardial perfusion and monocytosis with late recovery of left ventricular function following primary percutaneous coronary intervention *Eur Heart J*, 27 (2006), pp. 2487–2488.
154. B.D. Horne, J.L. Anderson, J.M. John et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*, 45 (2005), pp. 1638–1643.
155. Bodi V., Sanchis J., Nunez J., Mainar L., Minana G., Benet I., Solano C., Chorro F.J., Llacer A. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction:Unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-73.

156. D. Tousoulis, M. Charakida, C. Stefanidis Endothelial function and inflammation in coronary artery disease *Heart*, 92 (2006), pp. 441–444.
157. Nunez J., Nunez E., Sanchis J., Bodi V., Llacer A. Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: The Cinderella of Inflammatory Markers *Cur Med Che*, 2006;13:2113-18.
158. M. Mariani, R. Fetiveau, E. Rossetti et al. Significance of total and differential leucocyte count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty *Eur Heart J*, 27 (2006), pp. 2511–2515.
159. J.J. Goronzy, C.M. Weyand Immunosuppression in atherosclerosis *Circulation*, 114 (2006), pp. 1901– 1904.
160. G. Caliguri, A. Nicoletti Lymphocytes responses in acute coronary syndromes: lack of regulation spawns deviant behaviour *Eur Heart J*, 27 (2006), pp. 2485–2486.
161. D. Ducloux, B. Challier, P. Saas et al. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients *J Am Soc Nephrol*, 14 (2003), pp. 767–772.
162. R.S. Hotchkiss, I.E. Karl The pathophysiology and treatment of sepsis *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 138–150.
163. A. Blum, S. Yeganeh The role of T-lymphocyte subpopulations in acute myocardial infarction *Eur J Intern Med*, 14 (2003), pp. 407–410.
164. B.A. Steppich, P. Moog, C. Matissek et al. Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes *Atherosclerosis*, 190 (2007), pp. 443–451.
165. X. Cheng, Y.H. Liao, H. Ge et al. TH1/TH2 functional imbalance after acute myocardial infarction: coronary arterial inflammation or myocardial inflammation *J Clin Immunol*, 25 (2005), pp. 246–253.
166. A.L. Pasqui, M. Di Renzo, G. Bova et al. T cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction *Clin Exp Med*, 3 (2003), pp. 37–44.

167. L. Rössig, S. Flichtlscherer, C. Heeschen et al. The pro-apoptotic serum activity is an independent mortality predictor of patients with heart failure *Eur Heart J*, 25 (2004), pp. 1620–1625.
168. T. Kilic, D. Ural, E. Ural et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome *Heart*, 92 (2006), pp. 1041–1046.
169. A. Mor, G. Luboshits, D. Planer et al. Altered status of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes *Eur Heart J*, 27 (2006), pp. 2530–2537.
170. H.V. Barron, C.P. Cannon, S.A. Murphy et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy *Circulation*, 102 (2000), pp. 2329–2334.
171. J. Sanchis, V. Bodi, J. Núñez et al. Prognostic usefulness of white-blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST elevation acute chest pain *Am J Cardiol*, 98 (2006), pp. 885–889.
172. S. Chia, J.T. Nagurney, D.F. Brown, O.C. Raffel, F. Bamberg, F. Senatore, F.J. Wackers, I.K. Jang Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction *Am J Cardiol*, 103 (2009), pp. 333–337.
173. Maise, A.S.; LeWinter, M.; Henning, H.; Ross, J.; Engler, R. *Circulation*, 1985, 72, III414.
174. M. Onsrud, E. Thorsby Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulationsI. Effect on natural killer cell activity *Scand J Immunol*, 13 (1981), pp. 573–579.
175. R.S. Hotchkiss, I.E. Karl The pathophysiology and treatment of sepsis *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 138–150.

176. A. Blum, S. Sclarovsky, E. Rehaviah, B. Shohat Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction *Am Heart J*, 127 (1994), pp. 1226–1230.
177. J. Nunez, E. Nunez, V. Bodi, J. Sanchis, G. Minana, L. Mainar, E. Santas, P. Merlos, E. Rumiz, H. Darmofal, A.M. Heatta, A. Llacer Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction *Am J Cardiol*, 101 (2008), pp. 747–752.
178. B. Azab, M. Zaher, K.F. Weiserbs, E. Torbey, K. Lacossiere, S. Gaddam, R. Gobunsuy, S. Jadonath, D. Baldari, D. McCord, J. Lafferty Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction *Am J Cardiol*, 106 (2010), pp. 470–476.
179. B.D. Horne, J.L. Anderson, J.M. John, A. Weaver, T.L. Bair, K.R. Jensen, D.G. Renlund, J.B. Muhlestein Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*, 45 (2005), pp. 1638–1643.
180. U.U. Tamhane, S. Aneja, D. Montgomery, E.K. Rogers, K.A. Eagle, H.S. Gurm Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome *Am J Cardiol*, 102 (2008), pp. 653–657.
181. B.K. Duffy, H.S. Gurm, V. Rajagopal, R. Gupta, S.G. Ellis, D.L. Bhatt Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol*, 97 (2006), pp. 993–996.
182. Park J.J., Jang H.J., Oh I.Y., Yoon C.H., Suh J.W., Cho Y.S., Youn T.J., Cho G.Y., Chae I.H., Choi D.J. prognostic value of netrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol* 2013;111:636-42.
183. N. Kalay, O. Dogdu, F. Koc, M. Yarlioglues, I. Ardic, M. Akpek, D. Cicek, A. Oguzhan, A. Ergin, M.G. Kaya Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis *Angiology*, 63 (2012), pp. 213–217.



184. A. Papa, M. Emdin, C. Passino, C. Michelassi, D. Battaglia, F. Cocci Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease Clin Chim Acta, 395 (2008), pp. 27–31.
185. B.K. Duffy, H.S. Gurm, V. Rajagopal, R. Gupta, S.G. Ellis, D.L. Bhatt Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention Am J Cardiol, 97 (2006), pp. 993–996.
186. Akpek M., Kaya M.G., Lam Y.Y., Sahin O., Elcik D., Celik T., Ergin A., Gibson C.M. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention Am J Cardiol 2012;110:621-27.
187. Hatice K.S. Akut koroner sendromlu hastalarda yaşam kalitesi: EQ5D ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
188. Dilek F. Koroner arter hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi (tez). Edirne:Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
189. Eski S. Miyokart İnfarktüsü Geçiren Bireylerin Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi(tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği, 1999.

