

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN VE GİRİŞİMSEL TEDAVİ
UYGULANAN TIP II DİYABETİK HASTALARDA NÖTROFİL VE NÖTROFİL /
LENFOSİT ORANININ HASTANE İÇİ MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Utku ŞENOL

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN VE GİRİŞİMSSEL TEDAVİ
UYGULANAN TIP II DİYABETİK HASTALARDA NÖTROFİL VE NÖTROFİL /
LENFOSİT ORANININ HASTANE İÇİ MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Utku ŞENOL

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. Utku ŞENOL'a ait "Akut Miyokard İnfarktüsü geçiren ve girişimsel tedavi uygulanan Tip II diyabetik hastalarda nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranının hastane içi mortalite ve morbidite üzerine etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih :

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji ABD
Üye	Prof.Dr. Necmi ATA Kardiyoloji ABD
Üye	Doç. Dr. Hüseyin Uğur YAZICI Kardiyoloji ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun/....../2013
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŐEKKÖR

Eđitimim süresince yakın ilgi ve desteği ile bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesiyle üzerimde büyük emekleri olan sayın hocalarım, Prof. Dr. Necmi ATA, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK, Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŐOđLU, Prof. Dr. Alpaslan BİRDANE, Doç. Dr. Hüseyin Uğur YAZICI ve Doç. Dr. Taner ULUS ‘a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımları olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR ‘a katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şenol, U. Akut Miyokard İnfarktüsü geçiren ve girişimsel tedavi uygulanan Tip II diyabet tanılı hastalarda nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranının hastane içi mortalite ve morbidite üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2013. Akut miyokard infarktüsü plak rüptürü sonucu oluşan klinik tabloların ortak adı olmasına rağmen, patofizyolojisinin temelinde inflamasyon yatmaktadır. Yıllar öncesinden beri nötrofillerin, iskemi ve reperfüzyon sonrası miyokard hasarındaki potansiyel zararlı etkileri öngörülmüştü. Nötrofiller, infarktın iyileşme süreci ve fibrozisten başlıca sorumlu hücrelerdir. Pek çok çalışma nötrofil lenfosit oranı (NLR) ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yüksek NLR seviyelerinin hastane içi reinfarktüs ve mortalite açısından anlamlı olduğu saptanmıştır. Diyabetes mellitus gibi kronik hastalıkları olan hastalarda daha yüksek NLR düzeyleri olup, yüksek NLR seviyeleri, kontrolsüz nötrofil aktivasyonu ve azalmış düzenleyici T hücre aktivitesi ile sistemik inflamasyonda belirleyici bir rol almaktadır. Bu çalışmada akut miyokard infarktüs geçiren ve reperfüzyon tedavisi uygulanan diyabetik hastalarda, nötrofil lenfosit oranı ile hastane içi morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi inceledik. AMİ'li 87 hastada (ortalama yaş 65 ± 9) nötrofil lenfosit oranının incelenmesi için 0. saat, 24. saat, 48. saat ve taburculuk öncesi tam kan sayımı yapıldı. Tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde yattıkları sürece monitorize edildi. Hastalar hastane içi kısa dönemde komplikasyon (İ.SVO, GİS kanama, stent trombozu, kontrast nefropati, aritmi ve kardiyojenik şok) gelişenler ve gelişmeyenler olarak ikiye ayrıldı. İstenmeyen klinik son nokta gelişen hastalarda nötrofil lenfosit oranı daha yüksek saptandı. Mortalite gelişen gruba daha ileri detay amaçlı ayrı bir analiz yapıldı. Bu analizin sonucunda, nötrofil lenfosit oranı mortalite gelişen grupta istatistiksel olarak daha anlamlı yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil, akut miyokard infarktüsü, nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

Şenol, U. Short Term Effects Of Neutrophil Levels And Neutrophil Lymphocyte Rate On Clinical Situation And Laboratory In Diabetic Patients Performed Reperfusion Therapy With Acute Myocardial Infarction. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskişehir, 2013. Although acute myocardial infarction is a common nomenclature of the clinical situations which is caused by plaque rupture, the basic pathophysiology is inflammation. For years, the potential harmful effects of the neutrophils' in the ischemia and myocardial injury after reperfusion were predicted.

The neutrophils are mainly responsible cells for the healing process of infarction and fibrosis. Recent studies showed a relationship between the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and coronary artery disease (CAD). High levels of NLR were found to be significant in terms of hospital mortality and re-infarction. Patients with chronic diseases such as diabetes mellitus have higher levels of NLR and high levels of NLR have a determining role in inflammation by uncontrolled systemic neutrophil activation and decreased activity of regulatory T cells. In this study, we investigated the relationship between levels of neutrophils and neutrophil lymphocyte rate in patients with diabetes mellitus having acute myocardial infarction and reperfusion therapy being performed. In order to investigate neutrophil lymphocyte rate in 87 patients with acute MI (mean age 65 ± 9), CBC was performed at 0th, 24th, 48th hour and before discharge. All the patients were monitorized during hospitalization in coronary care unit. During the hospitalization the patients were divided into whom developing complications such as ICVA, gastrointestinal hemorrhage, stent thrombosis, contrast agent nephropathy, arrhythmia and cardiogenic shock or not. Adverse clinical end points studied in patients with neutrophil and neutrophil lymphocyte rate levels were significantly higher than other groups. A separate analysis was performed for further details of death group. According to the results of this analysis neutrophil and neutrophil lymphocyte rate were statistically more significantly higher.

Key Words: Neutrophil, acute myocardial infarction, neutrophil lymphocyte rate

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.2 Aterosklerozun Patofizyolojisi	4
2.3 Aterosklerozun Histopatolojisi	5
2.4 Aterosklerozun Etyopatogenezi	7
2.5 Aterosklerozda Görev Alan Diğer Hücreler	10
2.6 Ateroskleroz Risk Faktörleri	12
2.7 Akut Miyokard İnfarktüsü	18
2.8 Diyabetes Mellitus ve Kardivasküler Sistem	24
2.9 Koroner Arter Hastalığında İnflamatuvar Markerların Yeri	29
2.10 Koroner Kalp Hastalığı ile Lökosit Arasındaki İlişki	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
CK	Kreatin Kinaz
CRP	Serum Reaktif Protein
Cx	Sirkumfleks Arter
DM	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
HDL	Yüksek Yoğunlukta Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule – 1
IL – 1	İnterlökin – 1
IL – 6	İnterlökin – 6
IL – 10	İnterlökin – 10
IVCA	Ischemic serebrovascular accident
KYBÜ	Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Yoğunlukta Lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
NLR	Nötrofil / Lenfosit Oranı
NSTEMİ	Non- ST Eleve Miyokard İnfarktüsü
Ox-LDL	Okside LDL
PAI – 1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü – 1
PMVT	Polimorfik Ventrikül Taşikardi
RCA	Sağ Koroner Arter
sCD40L	Çözünebilir CD40 Ligandı
SVO	Serebrovasküler Olay
STEMİ	ST Eleve Miyokard İnfarktüsü

TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
TK	Total Kolesterol
TNF – α	Tümör nekrozis faktör alfa
VCAM – 1	Vascular Cell Adhesion Molecule – 1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1: Nötrofil ve Mortalite Arasındaki İlişki	33
2: Nötrofiller ile Klinik Son Noktalar Arasındaki İlişki	33

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. NECP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	15
2.2. Dislipidemi için NCEP ATP III Tedavi Önerileri	17
2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	25
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	37
4.2. Komplikasyon Oranları	38
4.3. Hastalara Ait Hematolojik Parametreler	39
4.4. Hastalara Ait Biyokimyasal Parametreler	40
4.5. Hastalara Ait Diğer Parametreler	40
4.6. Ölen Grupla Karşılaştırmalı Hematolojik Parametreler	41
4.7. Ölen Grupla Karşılaştırmalı Diğer Parametreler	41

1. GİRİŞ

Batı dünyasında görülen en sık ölüm nedenlerinin başında ateroskleroz gelmektedir ve ciddi morbiditeye neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO) aterosklerozun, yakın gelecekte tüm dünyada en fazla görülen mortalite nedeni olacağını bildirmiştir (1). Koroner arter hastalıklarının (KAH) tedavisinde devam eden gelişmeler ile birlikte, giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen, hala en çok öldüren hastalıklardan biridir. WHO verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13,7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette de en sık ölüm sebebidir.

Koroner arter hastalığının patogenezi multifaktöriyel olmasına rağmen aile ve tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar genetik üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Bugün elimizdeki bilgiler ışığında genetik determinasyon, çevresel faktörlerin de etkisi altında hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi safhalarında etkili görülmektedir. Net olan konu inflamatuvar mekanizmaların ateroskleroz üzerinde temel bir etkiye sahip olduğudur. Özellikle son dekada moleküler tıptaki gelişmeler sayesinde inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve ilerleyişinde öneminin sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür.

Uzun yıllardır, aterosklerozun öncü lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görülmeye başlandığı bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerde, fetal gelişme döneminde başladığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu hastalıkla mücadele edebilmek için ömür boyu çaba sarf edilmesi gerekmektedir (2).

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verilerine göre Türkiye'de KAH sayısının 2000 yılı itibarı ile yaklaşık iki milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bilinmektedir (3). Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin % 43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (4).

Hızla gelişen tıp ile birlikte beklenen ortalama insan ömrü artmış, beraberinde de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmıştır. Ülke ekonomilerinde sağlık

harcamalarının çok daha dikkat çekmeye başladığı günümüzde yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları, hastalık geliştikten sonra sağlık harcamalarının ne denli yüksek olduğunu ortaya koyduğundan, artık tedavi edici hekimlikten ziyade koruyucu hekimliğin ön plana alınmasına ve hastalıklar daha gelişmeden önce gerekli önlemlere yönelik girişimlerin başlatılmasına yönelinmiştir. İşte buradan yola çıkılarak, mortalite sıralamasında birinciliği elden bırakmayan kardiyovasküler hastalıklar henüz gelişmeden alınacak birincil (primer) korunma tedbirleri düşünülmüş ve risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Framingham Kalp Çalışması (5) toplumda genel risk faktörlerinin tanımlanmasında hayati rol oynamıştır. Bu çalışmada geniş ölçüde araştırılan risk faktörleri yaş, sigara, genetik yatkınlık, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve diyabetes mellitus (DM) olmuştur. Global riski azaltma yaklaşımlarının başında, kişinin risk derecesini belirlemek ve tedavi hedeflerini ona göre saptamak gelmektedir.

Koroner kalp hastalıklarının sadece yarısında hiperlipidemi görülmesi nedeni ile aterosklerozun başlangıç ve gelişiminde diğer inflamatuvar mekanizmaların da rol aldığını kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda yeni aterosklerotik risk faktörleri üzerinde durulmaktadır.

Avrupa ülkeleri arasında koroner mortalite açısından erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (7). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Gelişmekte olan ülkelere göre ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1,4 milyon artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmekteydi (7). Buna karşın son iki dekada KAH'a yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki KAH prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin akut Miyokard infarktüsü (AMİ) veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar (6).

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Ateroskleroz

Ateroskleroz, Gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenlerinden biridir. Ateroskleroz ile ilgili elimizdeki bilgilere rağmen bu hastalığın bazı temel özellikleri halen anlaşılamamıştır. Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörleri hastalığın ortaya çıkışına sebebiyet vermesine karşın ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

Ateroskleroz, Yunancada “yulaf” veya “yulaf ezmesi” anlamına gelen “athere” ve sert anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim, iki bileşenden oluşan -lipitten zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (sert) bileşen- olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır, ancak ateroskleroz sinsi, kronik ve ilerleyici fibroinflamatuvar bir süreçtir.

Ateroskleroz elastik arterlerin, büyük ve orta büyüklükteki musküler arterlerin hastalığıdır. Damar duvarının esnekliğinin kaybolması ve kalınlaşması ile karakterize arteryal hastalık grubunun bir parçasıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olmaya eğilimlidir (8). Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Son evresi olan plak rüptürü aşamasında, endotel fonksiyonlarındaki bozukluğun önemli katkısı vardır. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur (9). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intima tabakasında lokalize olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intima tabakasına göç etmiş olmasına bağlıdır. Medial atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Media tabakasında remodelling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve

böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Arterde ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmede normal görünebilir (10).

Ateroskleroz devamlı gelişim gösteren makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır.

2.2. Aterosklerozun Patofizyolojisi

2.2.1. Normal Arter Duvarı

Arter duvarı üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan media, çevredeki organların bağ dokuları ile birleşen bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya.

Tunika İntima

“Endotelyum” denen sürekli tek hücre tabakası, bunu bazal membranı ve az miktarda pirimitif mezenşimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tarafından oluşur. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifler, proteoglikanlar ve mezenşimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenşimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Tunika Media

Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler.

Tunika Adventisya

Çevredeki bağ dokusu stroması için devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrözdür ve ön planda kollajen ve elastinden oluşur. Media tabakasından uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde medianın iç kısmı ve tüm intima avaskülerdir (11).

2.3.Aterosklerozun Histopatolojisi

Ateroskleroz gelişiminde 3 evre vardır. Değişen bu plak tipleri aterosklerozun değişik safhalarını yansıtır. Koroner ateroskleroza bağlı esas mortalite ve morbidite komplike lezyonlara bağlıdır.

2.3.1. Aterosklerotik Lezyonlar

Yağlı Çizgilenme

Tüm risk faktörleri etkilerini damar endoteli üzerinde yapmaktadır. En erken ateroskleroz lezyonu sayılan yağlı çizgiler erken çocukluk döneminde dahi görülmektedir. Bu lezyonlar köpük hücresinden zengin olup, damar yüzeyinden kabarıktır. Bu görüntü içleri yağ dolu köpük hücreleri nedeni ile oluşmaktadır. Yağlı çizgilere düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) girişi artarsa lezyon daha ileri aşamalara ilerler (12)

Fibröz (Stabil) Plak

Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümeneye doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T- lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipit çekirdeğini birbirinden ayırmaktır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir (12).

Komplike Lezyon (Zedelenebilir Plak)

Aterosklerotik plak dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeni ile plak içindeki makrofajlar metalloproteinazlar salarak plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipit çekirdeği içeriği %40'ı aştığında zedelenebilir plaktan bahsedilir. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelyal doku kan ile temasa geçer. Subendotelyal doku, faktör VII ve

lipoprotein (a)⁴ dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşan trombüs damar duvarını tam veya kısmi olarak tıklayarak akut kardiyovasküler olaylara neden olur (12).

Amerikan kalp cemiyeti bu sınıflandırma ile birlikte plak tiplerinin gelişimine göre de bir sınıflandırma daha yapmıştır.

Tip 1 lezyonlar minör lipit birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, arter lümeninden intimaya geçmeleri ile oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.

Tip 2 lezyonlar çoğunluğu monosit kökenli olan lipit yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel toplanması ile olan yağlı çizgilenmelerdir. Bu lezyonlarda az miktarda lipitle dolu düz kas hücreleri, mast hücreleri ve T lenfositleri bulunur.

Tip 3 lezyonlar, yukarıdaki lezyonlara ek olarak, bu lezyonlar az miktarda ekstraselüler lipit kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar, koroner aterosklerozun öncü lezyonları sayılmasına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 lezyonlarda ise ekstraselüler lipit hücreleri bir araya gelerek, lipit çekirdek oluşturur. Bu çekirdek ince bir düz kas tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar kalınlığını artırır. Bu aşamada yeniden yapılanma başlar.

Tip 5 lezyonlar aşamasında yoğun bağ dokusu depolanması vardır. Bu fibrozis, düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Bu lezyonlar çoğunlukla büyüktür. Ve bu nedenle yeniden remodelling ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır.

Tip 6 lezyonlar ise tip 5 plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun nedeni plak yırtılmasıdır. AMİ'de klinik olayların nedeni tip 6 lezyonlarıdır.

Tip 7 lezyonlarda yoğun kalsifikasyon varken tip 8 lezyonlarda plakların neredeyse tümü kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Son iki tip lezyonlar, 5. ve 6. plaklara göre daha stabildir. Bu nedenle plak stabilizasyonunun önemi üzerinde durulmaktadır. Son dönemde statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13).

2.4. Aterosklerozun Etyopatogenezi

Aterosklerozun nedeninin belirlenmesi için çok yoğun çabalar harcanmaktadır. Bu nedenle patogenez ile ilgili pek çok teoriler öne sürülmüştür. En çok kabul ve en çok geçerlilik kazanan hipotez damar endotelinde meydana gelen inflamasyonun aterosklerozu başlattığı ve ilerlettiği şeklindedir.

2.4.1. Lipit Hipotezi

En eski hipotezlerden biridir. Aterosklerozun damar duvarında lipit birikmesi ile oluştuğu gösterildi. Ancak bu hipotez, kolesterol düzeyleri normal olan hastalarda gelişen aterosklerotik kalp hastalıklarını izah edememektedir.

2.4.2. Trombojenik Hipotez

Bu hipoteze göre, damar içinde oluşan trombüs yavaş yavaş arter duvarı içine girer ve ateroskleroza sebep olur. Ancak bu hipotez immatür damarlarındaki aterosklerozu izah etmez. Trombüs sebep değil bir sonuçtur.

2.4.3. Hasara Yanıt Hipotezi

Aterosklerozda oluşan dejeneratif değişikliklerin, arteriyel intimanın hasara karşı iyileşme yanıtı olduğu sonucuna varıldı.

2.4.4 Modifiye Hasara Yanıt Hipotezi

1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezini modifiye ettiler. Endotel yaralanmasına karşı aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumu gösterildi. Bu hipotez daha sonra revize edildi ve endotel disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığı fark edildi. Bu hasar yapıcı ajanların risk faktörleri (DM, hiperlipidemi, okside LDL, HT, sigara) olduğu bilinmektedir.

2.4.5. İnflamasyonun Teorisi

Son çalışmalar Ross'un hipotezinin devamı olarak yapılan çalışmalardır. İnflamasyon teorisinde en göze çarpan özellik endotelial disfonksiyondur. Bu sürecin en önemli hücreleri endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerdir. Sonuç olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşumunu başlatır.

2.4.6. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Ateroskleroz arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine karşı verilen karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır (14). İnsanda aterosklerozun ilk basamağı hala tartışmalıdır. Ancak çeşitli patofizyolojik gözlemler endotelial hasara cevap şeklinde olduğu yönündedir. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde, hasar sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu süreci başlatmaktadır (15). Koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilen durumların hemen hepsi (sigara, hiperkolesterolemi, HT, DM, okside LDL-kolesterol) endotelde hasara neden olarak, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (16). Endotel, hasara cevap olarak normal homeostatik özelliklerini değiştirir ve bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve aterosklerozla ilgili klinik olaylarda önemli rol alırlar; artan permabilite ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlanması, kan lökosit ve trombositlerinin adhezyon kapasitesinin artması protrombotik ve antitrombotik faktörlerin oranlarının değişimi, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel değişiklikler bu duruma örnek gösterilebilir (17).

2.4.7. Hasar Oluşturan Lipoprotein Retansiyonu

Plak oluşumunda ilk olay aterojenik lipoprotein parçalarının intimada birikmesi ile başlar (18). İntimada proteoglikanlarla kaplanan lipoprotein parçacıkları subendotelial boşluğa geçer. Bu durum, proteoglikanlarla kaplanan lipoprotein, subendotelial boşlukta oksidasyon sonucunda oluşan okside LDL-kolestrol (ox-LDL), proinflamatuvar ve sitotoksik bir partikül olup, makrofaj temizleyici reseptör tarafından tanınarak hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu hızlandırır (18-19).

2.4.8.Okside-LDL

Subendotelyal bölgeye geçen LDL, burada oksitlenerek aterosklerozun erken evrelerinde önemli rol oynadığı düşünülen ox-LDL'ye dönüşür. Ox-LDL dolaşımındaki monositler için kemoattractandır, hücre çoğalmasını ve sitotoksisiteyi uyarır. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 ve makrofaj koloni-stimüle edici faktör gibi çeşitli sitokinlerin üretimi de ox-LDL tarafından indüklenir. Ayrıca, okside LDL endotel hücreleri ve monositleri uyararak hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Arter duvarındaki kalınlaşmayı artıran düz kas hücre çoğalması da sitokinler ve okside LDL'nin indüklenmesiyle gerçekleşir (18-19).

2.4.9. Endotelyal Aktivite ve Adezyon Moleküllerinin Rolü

Aterosklerotik lezyon, sıklıkla aktif endotel altında lezyona meyilli bölgeler olan arterlerin bifurkasyonu, kıvrımlı ve dallanma bölgelerinde başlar. Fokal lezyon oluşumunda sorumlu bölgesel faktörler tam olarak anlaşılammakla birlikte bu bölgelerde kan akımı değişkenliği düşük “shear stress” ve artmış türbülans gözlenmiştir (20-21). Bunun yanında, endotel kaynaklı nitrik oksidin (NO) aterosklerozisin erken bir belirleyicisi olduğu ve aterojenik gelişim sürecinde önemli bir paya sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Aterosklerotik damarda NO aktivitesinin azalması, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona ve lökositlerin endotele adezyonuna neden olur (22). Endotel, normal şartlar altında lökosit adezyonuna dirençlidir. Endotelyal hücre yüzeyinden monosit ve T lenfositlerin endotel hücrelerine yapışması için bazı lökosit adezyon moleküllerinin miktarında artma gözlenir. İmmünglobulin üst ailesinden olan “Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)” ve “İntercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)” adı verilen bu moleküller aterosklerozun ilk evresinde bile endotel yüzeyinde bulunur. Düz kas hücrelerinde de bulunan VCAM-1 ve ICAM-1 lökositler ile düz kas hücrelerinin etkinleşmesine, sonuçta düz kas hücre göçü ve proliferasyonuna da aracılık eder (23-24). Ateroskleroza meyilli bölgelerde lipoproteinlerin subendotelyal bölgeye migrasyonundan hemen sonra bu moleküllerin salınımında artış olur ve lökositler endotele yapışıp intimadan içeriye girerler.

Selektin diğer bir adezyon molekülüdür. E-selektin endotel hücrelerinde, L selektin lökositler üzerinde, P-selektin ise trombositler üzerinde bulunur. Aterom

plağından E-selektin daha az miktarda salınmaktadır ve lökosit toplanmasında asıl rolü daha çok miktarda salınan P-selektinin oynadığı bildirilmiştir (25-26). Aterosklerozda salınım artan tümör nekrozis faktör – α (TNF- α) ve İnterlökin -1 (İL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile hücre yüzeyindeki selektin yoğunluğu artar (27-28). Lökositlerin endotele tutunması ve subendotelyal tabakaya geçişi hızlanır. Hayvan çalışmalarında, lökosit immobilizasyonu ve adhezivitesinin kontrolünü, özellikle immünglobulin üst ailesine ait olan adezyon moleküllerinin gerçekleştirdiği gösterilmiştir (29-30).

Aterosklerozun patogeneğinde tartışmasız rolü olduğu bilinen ve inflamasyonun tetiklenmesinde önemli katkıları bulunan diğer bir sitokin, nükleer faktör kB (NF-KB)'dir. Nükleer faktör KB pro inflamatuvar bir kemokin olan MCP-1 üretiminin hızlanmasına neden olur. Bunun yanında aterosklerozun patogeneğinde rol oynayan birçok sitokin ve enzim genlerinin aşırı etkinleşmesini de uyarır (31).

Endotele yapışan monosit ve T hücrelerinin arter duvarından içeri girebilmeleri için de güçlü bir uyarı almaları gerekir. Lökositlerin göçünü yönlendiren bu uyarı protein yapıda olan kemoatraktan sitokinler ve/veya kemokinler tarafından gerçekleştirilmektedir. Ateroskleroz sürecinde endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar, MCP-1'in over-ekspresyonuna katkıda bulunur (32). İlave olarak, MCP-1 aterom plağında diğer damar kesitlerine göre daha yoğun bir biçimde bulunmaktadır (33). MCP-1, Ox-LDL ile birlikte monosit ve T lenfositler üzerine güçlü atraktan etki gösterir ve bu hücrelerin subendotelyuma geçişlerine aracılık eder.

2.5. Aterosklerozda Görev Alan Diğer Hücreler

2.5.1 Düz Kas Hücreleri

Esas görevi arter tonusunu sağlamak olan düz kas hücreleri, aterosklerotik plak oluşum sürecinde medya tabakasından intimaya geçerler. Lezyonun fibroproliferasyon aşamasında intimada görülen düz kas hücreleri, ilerlemiş lezyonun bir göstergesidir (34). Aterosklerotik plak içindeki düz kas hücrelerinin, damar oluşumunun ilk evrelerinde yer alan düz kas hücrelerine benzer yapıda olması nedeni ile bu hücrelerin temel görevinin onarım olduğu düşünülmüştür. Hasarlanan endotelden salgılanan maddelere cevap olarak hasarlı bölgeye göç etmeleri, gerekli

glikozaminoglikan, elastin, kollajen gibi maddeleri salgılamaları bu düşünceyi desteklemektedir.

2.5.2 Makrofajlar ve T- Lenfositler

Hümmoral ve hücreselel immün sistemin ateroskleroz gelişimini modüle ettiğine inanılmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olması ve aterosklerotik plakta T lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması bu inancı desteklemektedir (35).

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir ve bebeklik çağından itibaren subendotelyal dokularda görülmeye başlar. Hayatın erken dönemlerinde kümeler oluşturmaksızın tek tek bulunan makrofajlar genellikle lipit damlacıkları içermezler. Kan kolesterolü yüksek kişilerde ise genç yaşlardan itibaren köpük hücrelerine dönüşebilirler. Makrofaj lezyona yerleştikten sonra biyolojik maddeler salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını sağlayarak, bağ dokusu sentezini uyarırlar (36). Makrofajlar endotel tarafından başlatılan LDL'nin oksidasyonunun tamamlanmasına katkıda bulunur. Oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülleri üzerindeki apolipoprotein B (apo B) proteini, "scavenger" (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekilde dönüşürler. Makrofajlar bu reseptörler aracılığı ile ox-LDL'yi fagosite edip parçalarlar.

Oluşan kolesterol bileşikleri makrofaj içerisinde kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Böylelikle lipit damlacıkları ile dolan makrofajlar aterosklerozun prototip hücresi olarak bilinen köpük hücrelerine dönüşür (37-38).

2.5.3 Trombositler

Aterogenez tüm aşamalarında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. Trombositler içerdikleri granüllerde pek çok sitokin, mitojen ve vazoaktif madde taşırlar. Herhangi bir nedenle tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona neden olarak proinflamatuvar sitokinlerin hücre zarında belirmesine neden olur. Bu sitokinlerin en önemlilerinden biri CD40 glikoproteinidir. CD40, düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve trombositleri de içeren hücre grupları arasında etkileşime neden olan güçlü bir mediyatör olarak görev yapar (39). Trombozis sürecinde, çözünebilir CD40 ligandı (sCD40L) arteriyal trombüslerin

stabilizasyonuna yönelik GIIb/GIIIa reseptörleri ile etkileşmektedir. sCD40L düzeyi yüksek olan AKS hastalarda prognoz daha kötü, ölüm veya reinfarktüs riski daha yüksektir (40). Ox-LDL, çeşitli hücre tiplerinde sCD40L artışına yol açmaktadır. Statin tedavisi ve ox-LDL'ye verilen cevap ile sCD40L düzeyleri azalmaktadır. Dolayısıyla statinlerin anti-trombotik etkileri sCD40L üzerinden gerçekleşmektedir (41).

2.5.4 Nötrofiller

Her ne kadar akut inflamasyonun hücreleri olmasına rağmen, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde de görev aldıkları görülmüştür. Her ne kadar nötrofiller aterosklerozda görev alsalar da nötrofil odaklı ateroskleroz belirsizliğini korumaktadır.

2.6 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozun gelişiminde bazı risk faktörlerinin etken olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Bu risk faktörlerinin önemi kanıtlanmış olanlar ve multivariate analizle bile etkinliğini kaybetmeyenler majör risk faktörü olarak adlandırılır. Bu majör faktörler toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (42-43-44).

2.6.1 Yaş

Miyokard infarktüsünden olan ölümlere bakıldığında hastaların %80'inde yaş 65'in üstündedir (45). Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon kılavuzuna göre ise bu risk faktörü erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü olarak belirlenmiştir.

2.6.2 Cinsiyet

Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalıklarının %60'ı erkeklerde görülür. Aterosklerotik kalp hastalıkları erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır (45).

2.6.3. Aile Hikayesi

Ailede veya birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında KAH bulunması majör kardiyak risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan kişilerde erken ateroskleroz riski 12 kat artmaktadır.

2.6.4. Sigara

Gençlerde ve yaşlılarda, tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır (46). Sigara içiciliği miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini erkeklerde 2,7 kat, kadınlarda 4,7 kat artırmaktadır (47). TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde erkeklerde sigara içme alışkanlığı azalırken, kadınlarda ise tam tersine ciddi bir artış göstermektedir. Türk kadınlarında KAH'a bağlı Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyededir (48). Sigara içiminin bırakılması KAH riskini hızla bir şekilde azaltmaktadır. Bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli risk bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişinin düzeyine inmektedir (49).

2.6.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon KAH için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Sistemik arteryal hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (50). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35'inden HT sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde, normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (51).

Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen (ortalama arter pulsatil basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) yer almaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin elastikiyeti azaldığı için sistolik basınç artar ve diyastolik basınç azalır. Bu da nabız basıncının artmasına neden olur. Framingham çalışmasına göre KAH riskini belirlemede nabız basıncı, sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Artan yaşla birlikte damar elastikiyetinin azalması, yaşlılarda görülen KAH için önemli bir paya sahip olabilir (52).

HT insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile ilişkilidir. İzole HT popülasyonun %20'sinden azında görülür (53).

Hipertansiyonu olan ve AMİ geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner by-pass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (54).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, HT'nin erişkinlerde koroner kökenli ölçümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadımda bulunduğu tahmin edilmektedir (3).

2.6.6. Diyabetes Mellitus

Diyabet varlığı KAH'a eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Diyabet KAH için bağımsız bir faktördür. Erkek ve kadınlarda riski sırası ile 2 ve 4 kat artırır (55). Miyokard enfarktüsü geçiren tip 2 DM'li hastaların sağ kalım oranları, diyabetik olmayan hastalara göre çok daha kötüdür (56-57).

Diyabetli erişkin hastaların %70-80'inde ölüm sebebi KAH, serebrovasküler olaylar (SVO) ve periferik damar hastalıklarıdır. Diyabetes mellitusun, koroner arter hastalığındaki yeri ileri bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2.6.7 Obezite

Şişmanlık her iki cinste olmak üzere, özellikle kadınlarda KAH riskini artırmaktadır. Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artan ve pek çok ülkede epidemik bir sağlık problemi haline gelmiştir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obezdir (59).

TEKHARF çalışmasına göre obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerindeki erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1,26 kg/m², erkeklerde 1,29 kg/m² artmıştır. Bu da bize kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (60). Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin HT, diyabet,

düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, 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 (61). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (62). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm (>94 cm)*
Kadın	>88 cm (>80 cm)*
Trigliserid	>150 mg/dl
HDL	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mm Hg
Açlık plazma glukozu	>100 mg/dl

* : EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) verileri

2.6.8. Dislipidemi

Serum kolesterol yüksekliği ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır. Aterosklerozda lipitlerin rolü ile ilgili bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Pek çok epidemiyolojik çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri olan kolesterol hipotezi ile birlikte LDL'nin en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Yüksek LDL düzeyinin, KAH açısından primer risk faktörü olarak görülmektedir. LDL düzeyinin düşürülmesinin KAH riskinde azalmayı sağlamanın yanında, KAH bağlı mortalite ve morbiditeyi de azalttığı izlemiştir. 1985'te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayısında üçüncüsü yayınlanıp 2004'te güncelleştirilen kolesterol

değerlendirmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı – Erişkin Tedavi Paneli 'nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif terapötik yaklaşımın önemini vurgulamıştır.

NCEP-ATP III 'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkekler ≥ 45 yaş; kadınlar ≥ 55 yaş)
2. Hipertansiyon (kan basıncı $>140/90$ mmHg veya anti hipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak)
3. Sigara kullanımı (son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak)
4. Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (<55 yaşındaki birinci derece erkek akraba ve <65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması)
5. Düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl)

HDL kolesterolün ≥ 60 mg/dl olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır.

NCEP ATP III'de diyabetes mellitusun bir risk faktörü olmayıp KAH ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir (62).

NCEP-ATP III'ün önerisine göre, 20 yaş üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG'ten oluşan 9-12 saatlik açlık lipit profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III, iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda framingham skorlama sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorlaması yaş, TK, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorlama sistemi hastaları 10 yıllık KAH riski $> \%20$, $\%10-20$ arası ve $<\%10$ olanlar olarak üç gruba ayırır. İki ve daha

fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski %20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk Sınıfı	LDL hedefi	YTD* başlanması için LDL hedefi	İlaç ted. için LDL hedefi	Non-HDL hedefi
KAH ve KAH eşdeğerleri (10 yıllık risk > % 20)	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl
2 veya daha fazla risk k-faktörü (10 yıllık risk ≤ % 20)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (10 yıllık risk % 10-20 ise) ≥ 160 mg/dl (10 yıllık risk < %10 ise)	< 160 mg/dl
Risk faktörü (10 yıllık risk < %10)	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl	< 190 mg/dl

* : YTD: Yaşam Tarzı Değişikliği

TEKHARF çalışmasında, “Total Kolesterol / HDL” oranını 5’ten yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

2.7.Akut Miyokard İnfarktüsü

2.7.1. Tanım

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1.500.000 insan AMİ geçirir ve tüm ölümlerin ¼ kadarı AMİ’ ne bağlıdır. AMİ, ciddi ve uzun süreli iskeminin yol açtığı irreversibl hücre hasarı ve hücre nekrozu şeklinde tarif edilir. Hemen hemen tüm AMİ’ler koroner arterlerin aterosklerozundan ve genellikle bunların üzerine eklenen akut koroner trombozisten meydana gelir. Trombozisin en sık nedeni aterosklerotik plağın çatlamasıdır. AMİ’de aterosklerotik prosesin nedeni ne olursa olsun sonuç, koroner arter ağacının lüminal daralması ve ardından total oklüzyondur.

İnfarktüs sonucu oluşan kontraktilite bozukluğu saniyeler içinde gelişir ve başlangıçta sadece tutulan segmentle sınırlıdır. Sol ön inen dalın (LAD) tıkanmasıyla oluşan infarktüs, sol ventrikülün apikal ve anterior bölgelerinde, interventriküler septumda, anterolateral duvardaki papiller kaslarda ve sol ventrikülün inferoapikalinde gelişir. Sirkumfleks (Cx) artere bağlı infarktüsler sol ventrikülün lateral ve inferoposterior duvarını tutarlar. Sağ koroner arter (RCA) tıkanmalarında inferior duvar ve interventriküler septumun inferior kısmı etkilenirken, posteromedial papiller kas infarktüsü ve sağ ventrikül infarktüsü de eşlik edebilir. Beslediği miyokard segmentleri göz önüne alındığında LAD tıkanmaları ejeksiyon fraksiyonunu en çok etkileyen lezyonlardır. Miyokard iskemisi ve ardından gelişen infarktüs genellikle endokarddan başlar ve epikarda doğru yayılır.

Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan uzun sürecek olursa irreversible kardiyak hasar başlar. Irreversible hasarın endokarddan epikarda doğru yayılması 4-6 saate tamamlanır. Bu nedenle koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlenmektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığına bağlıdır. Mİ'de mortalite ve morbiditenin majör belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür.

2.7.2. Klinik Prezantasyon

AMİ'li hastaların % 20-60'ında prodromal semptomlar saptanabilmektedir. Bu belirtiler genellikle göğüs rahatsızlığı ile karakterizedir ve klasik angina pectorise benzemektedir. Fakat istirahatte veya hafif aktivite ile görülürler ve bu nedenle unstabil angina olarak sınıflandırılırlar. Prodromal semptomlar incelendiğinde, hastaların 1/3'ünde bu belirtilerin 1-4 hafta öncesinden başladığı görülmektedir, geri kalan 2/3'lük kısmında ise son bir hafta içinde oluşmuştur.

AMİ'nin en önemli klinik belirtisi ağrıdır. Ağrı genellikle çok şiddetli olmasına rağmen pek çok hastada değişkenlik gösterebilir. Genellikle 30 dakikadan fazla ve çoğunlukla birkaç saat sürer. Ağrı sıkışma ve baskı tarzında olup, genellikle göğsüne birilerinin oturduğu şekilde tarif edilir. Genellikle retrosternal yerleşimlidir, sıklıkla ön göğüsün her iki yanına yayılır ve sol tarafı tercih eder. Ağrı çoğunlukla sol kolun ulnar yüzü boyunca aşağı doğru yayılır. Bazı olgularda ağrı epigastriumda başlar ve abdominal hastalıkları taklit edebilir. Bazen AMİ ağrısı omuzlara, üst ekstremitelere, boyuna, çeneye ve interscapular bölgeye yayılır ve yine sol

tarafı tercih eder. Önceden anginası olanlarda ağrının kalite ve lokalizasyonu önceki angina pektorisine benzer. Ancak daha şiddetlidir ve uzun sürer, istirahat ve nitrogliserine yanıt vermez.

Özellikle yaşlı hastalarda ağrı çok belirgin olmayabilir. Göğüs ağrısının başlamasından hastaneye başvuruya kadar geçen süre yaşlılarda, gençlerden daha uzundur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yaşlılarda infarktüsün ilk saatlerinde iskemik tipte göğüs ağrısından ziyade, sol ventrikül yetersizliği semptomları, terleme, bulantı, kusma, dispne, senkop, konfüzyon ve hatta stroke gibi atipik semptom ve bulgulara daha sık rastlanır (63).

Yaşlılarda iskemik tipte göğüs ağrısı olsa bile daha az şiddetli olur. Otonom sinir sisteminin, serebral korteksin ve duyuşal sinirlerin disfonksiyonuna bağılı olarak yaşlılarda ağrı eşiğı yükselir ve sonuçta ağrının algılanması azalır. Diyabet gibi eşlik eden hastalıklara ikincil gelişen otonom nöropatide sessiz miyokard iskemisine katkıda bulunur (63).

AMİ geçiren hastaların yarısında bulantı ve kusma görülür. İleri derecede halsizlik, solukluk, soğuk terleme, baş dönmesi ve ölüm korkusu ağrıya eşlik eden diğere semptomlardır.

AMİ'li hastalar endişeli, sıkıntılı ve oldukça rahatsız görülürler. Sol ventrikül yetmezliğı ve sempatik stimülasyonu olan hastalarda soğuk terleme ve cilt soğukluğu olabilir ve genellikle bu hastalar otururlar. Kalp hızı temeldeki ritme ve sol ventrikül yetmezliğinin derecesine göre bradikardiden taşikardiye kadar değışkenlik gösterebilir. Komplikasyonsuz AMİ'li hastaların çoğı normotansiftir.

Hastaların çoğunda infarktüsü izleyen ilk 24-48 saat içinde ateş gelişir. Ateş, doku nekrozuna non-spesifik cevaptır. Vücut sıcaklığı, infarktüsün başlangıcından sonra 4-8 saat içinde yükselmeye başlar. Genellikle 7-8. günlerde normale döner. Vücut sıcaklığı 38 dereceyi geçebilir. AMİ'den hemen sonra solunum sayısı hafifçe artar. Kalp yetmezliğı olmayan hastalarda bunun nedeni anksiyete ve ağrıdır. Kalp yetmezliğı olan hastalarda solunum sayısı, yetmezliğın derecesi ile ilişkilidir. Akciğer ödemi tablosunda olan hastalarda solunum sayısı dakikada 40'ı aşar. İnfarktüstten hemen sonra özellikle birinci kalp sesi sol ventrikül kontraktilesinin azalmasına bağılı olarak hafifler.

Sistolik üfürümler, geçici ya da kalıcı karakterde olup, AMİ'li hastalarda sıklıkla duyulur. Genellikle papiller kas disfonksiyonuna bağlı mitral yetersizliğinden ya da sol ventrikül dilatasyonundan oluşur.

2.7.3. AMİ'de Tanı Kriterleri

Miyokard infarktüsü tanısı için klasik olarak WHO kriterleri kullanılır. Miyokardiyal nekroz belirteçlerinde (tercihen troponin) yükselme ve / veya düşme ile birlikte aşağıdakilerden birinin bulunması;

- İskemi semptomları
- Yeni gelişen elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri (yeni ST / T değişiklikleri veya sol dal bloğu)
- EKG de patolojik Q dalgasının oluşması
- Yeni gelişen canlı doku kaybı veya bölgesel duvar hareket kusurunun görüntülenmesi

Ya da tek başına post-mortem çalışmada akut miyokard infarktüsünün patolojik bulgularına ulaşılması olarak tanımlanmıştır.

WHO kriterleri 2007 yılında yeniden düzenlenmiştir (64).

2.7.4 EKG Bulguları

İnfarktüsten sonra enzimlerin yükselmesi saatler hatta günler gerektiğinden erken tedavi ve acil tedavideki yeri kısıtlı kalmaktadır. Halbuki EKG değişiklikleri çok daha erken olmakta ve böylece erken tanıdaki önemini yıllardır korumaktadır. Miyokard iskemisi ve infarktüsünün saptanmasında EKG çok sensitiftir fakat iskemi ve nekrozun ayırt edilmesinde çok yararlı değildir. Ağrı sırasında EKG değişikliklerinin olmaması ağrının iskemik natürde olmadığına bir delilidir fakat ispatı değildir. T dalgası inversiyonu ile ST segment depresyonu iskemi ya da infarktüsü yansıtabilir. ST segment elevasyonu AMİ tanısı için daha spesifiktir ve epikardiyal koroner arterin total oklüzyonuna bağlı epikardiyal hasarı gösterir. AMİ 'nin göstergesi anormal Q dalgalarının gelişmesidir. Anormal Q dalgalarının ortaya çıkması AMİ için çok spesifiktir. Ancak hastaların % 50'sinden azında bulunur. Diğer hastaların çoğunda T dalgası inversiyonu ya da ST segment depresyonu olur veya hiçbir değişiklik olmaz. Bu hastalar Q dalgasız miyokard infarktüsleri grubuna girerler.

2.7.5 Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kullanılan Enzimler

Biyokimyasal markerlar hem miyokardiyal nekrozun tanısında, hem de prognozun belirlenmesinde yararlıdır. İskemi sırasında miyokard hücresi membran bütünlüğünün bozulması sonucunda intraselüler makromoleküller önce interstisyuma, oradan da lenfatik dolaşıma geçer ve sonuç olarak periferik dolaşımda saptanabilirler.

Günümüzde, biyomarkerları yüksek olan tüm hastalara akut miyokard infarktüsü tanısı konup konmaması gerektiği veya klinik olarak unstabil anginası ve az miktarda miyokard infarktüsü bulguları olan hastaların ayrı olarak ele alınıp alınmaması gerektiği de belli değildir. İkinci grupta biyomarkerların yükselmesi, uzun ve kısa vadedeki riski işaret eder ve muhtemelen farklı tedavi rejimlerini gerektirir.

Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

CK bize uzun yıllar hizmet etmiştir ve hala pek çok laboratuvarında ölçülmektedir. Ancak değerini giderek yitirmektedir, çünkü kardiyak hasarı gösteren daha spesifik izoenzim testleri vardır. CK'nin üç izoenzimi ve bir miyokardiyal formu vardır. Üç izoenzim, M ve B zincirlerinden oluşur. Birçok dokuda MM izoenzimi ön plandadır. BB izoenzimi daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. Diğer dokularda az miktarda CK-MB bulunur, hastalarda yalancı pozitif yükselmeler tarif edilmiştir.

CK-MB'nin ölçümü, uzun yıllar akut miyokard infarktüsü tanısı için altın standart olmuştur. Bu artış, infarktüsten 6 saat sonra başlar. Pik değerler yaklaşık 24 saatte oluşur ve CK-MB 36-72 saatte normale döner. Bu nedenle 8-12 saatte bir kan alınması önerilir. Uygun klinik ortamla birlikte yükselen ve düşen değerler oldukça diyagnostiktir (66).

Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü, CK-MB'de artışa neden olacaktır. Bu artışlar, kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. CK-MB'de artışın iskelet kası hasarına bağlı olabileceği düşünülmelidir. Bu durumda oran kriterinin kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın temeli, kalp, çok yüksek CK-MB oranı olan tek organ olduğu için kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının, iskelet kasından

ziyade kalp kasından salınımının olmasıdır. Yine CK-MB değerinin kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda yüksek tespit edilmesi tartışma yaratmıştır. Bu artışlar kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonu, protein kas turn over üzerindeki etkilerine bağlı olabilir (67). Yalancı pozitif artışların bir diğer nedeni de CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir.

Miyogloblin

Miyogloblin kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (17.8 kDa). Miyogloblin, miyokard infarktüsünün duyarlı bir markerıdır. Ancak özgüllüğü yoktur. Miyokardan hızla salınır ve böbrekten hızla atılır. Hızlı kinetiği nedeni ile akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir ve bu nedenle kardiyak hasarın erken saptanması veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgüllüğü olmadığı için güvenilir olan pozitif prediktif değerinden ziyade, negatif prediktif değeridir. 4-6 saatlik süre içinde miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (68). Kalp için spesifik bir test olmaması ve maliyetinin yüksek olması nedeni ile rutinde kullanılan bir test değildir.

Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz (LDH) tıpkı CK gibi pek çok dokuda bulunur. Kalp dışında özellikle eritrosit, iskelet kası, beyin, mide ve karaciğerde bulunur. LDH'ın 5 izoenzimi vardır. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokard nekrozunun tanısında kullanılmıştır.

Serum total LDH aktivitesi, göğüs ağrısı başladıktan sonra 8-12 saatte yükselir, 24-48 saat sonra pik değerine ulaşır, 7 gün veya daha uzun sürede normal değerine iner. LDH-1/LDH-2 oranının >1 olması miyokard nekrozunu gösterir. Yatıştan günler öncesi geçirilen infarktüs tanısı için yararlı olabilir. Ancak günümüzde kardiyovasküler hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde kullanılmamaktadır.

Aspartat Aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz (AST), infarktüstün 8-12 saat içinde değerleri yükselmeye başlar, 24-72 saatte pik yapar ve 2-5 gün yüksek kalır. Serum seviyeleri

pek çok hastalıkta yükselmektedir. Bu nedenle tanı koymada artık kullanılmamaktadır.

Troponinler

Kardiyak troponinlerin geliştirilmesi, kardiyak hasar tanısında devrim yaratmıştır. Saptanan troponin izoformları, kardiyak hasar açısından tamamen spesifiktir ve bunların artan duyarlılığı ve uzun süren diyagnostik penceresi, daha önce bilinmeyen pek çok bozukluğu saptamaya başlamıştır.

Üç kardiyak troponin vardır: troponin I (cTnI), troponin T(cTnT), troponin C (cTnC). Bu proteinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini regüle ederler. cTnC, düz kas kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için, kardiyak spesifitesi yoktur. Ancak cTnT ve cTnI'nın kardiyak formları, özel genlerden gelmektedir. Bu nedenle kardiyak özgüllükleri yüksektir.

Kardiyak özgüllük konusu cTnI için barizdir. Günümüzde cTnI kalp dışında hiçbir dokuda (neonatal gelişim esnasında bulunan dokular hariç) bulunamamıştır. Bu son gözlem önemlidir çünkü CK'nın B zincirinde olduğu gibi neonatal gelişim esnasında taşınan proteinler çoğunlukla doku hasarına yanıt olarak yeniden taşınırlar.

Troponinlerin en önemli kullanım alanı AMİ erken tanısıdır. Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMİ'deki duyarlılık ve özgüllüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kardiyak hasarı tespit etmede cTnT ve cTnI eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda cTnT değerinde yalancı pozitiflikler olabilmektedir. Bu nedenle AMİ şüphesi olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cTnI değeri daha iyi bir belirleyici olabilir (68).

Miyokarditte cTnI ve cTnT değerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit seyrinde gelişen kalp yetersizliği durumunda ilk bir ay içinde belirgin cTnI yüksekliği izlenmektedir (69).

Troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durum pulmoner embolidir. Pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesinde cTnT veya cTnI yüksekliğinin prognostik önemi vardır. Pulmoner emboli tanısı almış hastalarda yapılan serum cTnT ölçümleri ile tedavinin ne derecede agresif yapılacağına karar verilebilir (70).

Sepsis ve septik şokta da troponin değerleri yüksek bulunabilir. Burada vurgulanması gereken nokta ise, miyokardiyal hücre hasarının sol ventrikül depresyonunun bir sonucu mu yoksa bir nedeni mi olduğunun tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmasıdır (71).

Konjestif kalp yetersizliğinde de kardiyak troponinlerde ılımlı derecelerde yükselmeler görülebilir. Kardiyak troponin değerleri, kalp yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak artabilir. Bu durum, şiddetlenen kalp yetersizliğinde artmış olan duvar stresinden kaynaklanan subendokardiyal hasara bağlı olarak oluşabilir. Yüksek cTnT düzeylerinin ejeksiyon fraksiyonu % 45'in altında olan vakalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Hipotiroidi, akut stroke ve siroz olgularında da troponin düzeylerinde yükseklik saptanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan adriamisin de troponin düzeylerinde artışa yol açabileceği bilinmektedir (72).

Troponin T ve I'nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMİ'den ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlar ve nekrotik miyokard dokusundaki dejenere olmuş kontraktıl aparatından salınmaya devam ederler. Troponin I'daki artış 7-10 gün, troponin T'deki artış ise AMİ sonrası 10-14 gün devam eder. Bu uzamış süreler AMİ'nin gecikmiş tanısında faydalıdır.

Troponinlerin en önemli kullanım anlarından biri de minör miyokard hasarının belirlenmesidir. Serumda rutin kullanımda olan konvansiyonel biyokimyasal göstergeler normal bulunurken kardiyak troponinlerin yükselmesi minör miyokard hasarı olarak tanımlanmaktadır.

2.8. Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Sistem

Diyabetes mellitus (DM) tüm dünyada giderek yaygınlaşan, neden olduğu komplikasyonlar ile hayat kalitesini ve yaşam süresini etkileyen kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) riski diyabetik olmayanlara göre erkeklerde 2-3 kat, kadınlarda 3-5 kat artar. Diyabetli bir hastada ilk miyokard riski, diyabeti olmayan miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile aynıdır (73). Bu nedenle Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının 3. Erişkin Tedavi Panelinde (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III); diyabetes mellitus

tanılı hastalardaki kardiyovasküler risk koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul edilmiş ve DM bir koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (74).

2.8.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırması

Diyabetes mellitus tanısı, son zamanlara dek plazma glukoz değerleri kriter alınarak, açlık plazma glukozu veya 75 gr glukoz ile yapılan OGTT testinin 2. Saat plazma glukoz değerine göre konulurdu. Fakat ADA (American Diabetes Association) 2010 yılında yayınladığı kılavuzda HbA1c değerinin de diyabetes mellitus tanısında kullanılabileceğini bildirdi (75). ADA'nın yayınladığı 2010 kılavuzuna göre diyabetes mellitus için tanı kriterleri tablo 2.3'de yer almaktadır.

Diyabetes mellitus 4 klinik sınıfa ayrılır.

1. Tip 1 DM
2. Tip 2 DM
3. Diğer nedenlere bağlı spesifik tipler
4. Gestasyonel DM

Tablo 2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1. HbA1c	$\geq 6.5^*$
2. AKŞ	8 saat açlığı takiben bakılan AKŞ ≥ 126 mg/dl
3. OGTT 2. Saat	75 gr glukoz ile yapılan OGTT 2. Saatte bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
4. Random plazma glukozu	Hiperglisemi semptomları ile birlikte random bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl

* : Semptomların yokluğunda kriterlerden 1-3 tekrar edilmelidir.

2.8.2 Diyabetes Mellitusta Kardiyovasküler Hastalık Gelişiminde Rol Oynayan Patofizyolojik Mekanizmalar

Epidemiyolojik çalışmalar DM olan hastalarda ateroskleroz prevalansının arttığını göstermiştir (76). Fakat bu durumların aterogenezi artırma mekanizmaları çok az anlaşılmıştır. Günümüzde aterosklerozun yaşla birlikte gelişen dejeneratif bir süreçten ziyade, kronik inflamatuvar bir süreç olduğu gerçeği kabul edilmektedir. DM

büyük olasılıkla arteriyosklerozun karakteristik kronik inflamatuvar sürecinde rol oynamaktadır ve bu sürece hızlandırmaktadır. Koroner aterektomi uygulanan diyabet hastalarından alınan örneklerin, diyabeti olmayan hastalardan alınan örneklerle göre daha fazla makrofaj içerdiği bu kavramı desteklemektedir (77).

Hiperglisemi

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) ve UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışmalarında mikrovasküler komplikasyonların esas sebebinin hiperglisemi olduğu gösterilmiştir (78,79). Ancak hipergliseminin makrovasküler değişikliklere yol açma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Uzun süreli hiperglisemi, örneğin DM – hem tip 1 hem de tip 2- retina ve böbreklerde özgül mikrovasküler komplikasyonlar ile kalp, beyin ve alt ekstremitelerde yaygın makrovasküler hastalığın yanında, otonom ve periferik sinir sisteminde nöropatiyle kuvvetli bir ilişki göstermektedir (80-88). Makrovasküler olaylar ağır mikrovasküler komplikasyonlarda yaklaşık 10 kat daha sıktır ve glukometabolik bozukluk bulunan hastalarda, aşikâr tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce bile, aşırı derecede yüksek oranlarda makrovasküler olaylara rastlanmaktadır (89-91).

Makrovasküler olaylar hiperglisemi, polyol yolağınının aktivasyonu, enzimatik olmayan glikasyon ürünlerinde artış, diaçilgliserol (DAG) - protein kinaz C (PKC) kaskadının aktivasyonu, oksidatif strese artış, vasküler İnflamasyon, büyüme faktörleri ve sitokinlerin değişikliğe uğramış ekspresyonu ve etkileri gibi mekanizmalar ile hızlanmış ateroskleroza yol açabilir.

Protein uzun süre hiperglisemiye maruz kalmaları sonucu, enzimatik olmayan reaksiyonlarda, glukoz primer aminlerle birleşerek schiff bazlarını oluşturur. Bu bileşikler, amadori ürünlerini ve ileri glikasyon son ürünlerini (AGE) oluşturacak şekilde düzenlenir. AGE'nin diyabetik vasküler komplikasyonlarda ciddi bir rolü olduğu bilinmektedir (92). Hiperglisemi, lipoproteinler, apolipoproteinler ve pıhtılaşma faktörleri dahil vücuttaki hemen hemen her proteinin glikozillenmesine yol açar. LDL'nin glikasyonu, aynı zamanda oksidasyonunu da kolaylaştırır ve LDL'yi daha aterojenik hale getirir. HDL'nin glikasyonu ise HDL'nin daha çabuk yıkılmasına yol açar. Diyabetli hastaların glisemi takibinde kullanılan HbA1c de hemoglobinin glikasyonuna bağlı olarak oluşur (93). Makrofaj ve endotel

hücrelerinde AGE reseptörleri (RAGE) bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda, vasküler adezyon molekülleri, endotelin-1, TNF- α ve İL-1 sentezlenir ve salınır. AGE endotel hücre fonksiyonlarını etkileyerek aterotrombozu artırır (94).

Protein kinaz C (PKC) aktivasyonunun diyabetik vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı öne sürülmektedir (95). Bu aktivasyon, PKC'nin fizyolojik aktivatörü, diaçilgliserol (DAG) artışı ile ilişkilidir. DAG birçok yol ile üretilebilir. Hiperglisemi durumunda, DAG artışı esas olarak de novo yoldan kaynaklanır. Aynı zamanda DAG yolu, oksidanlar tarafından da indüklenir ve aktive olur (96). Hiperglisemiye bağlı olarak hücre içi DAG miktarlarının artması, protein kinaz C enzim sisteminin aktivasyonunda artışa yol açar. Bunun sonucunda NO sentezi azalırken sitokine bağlı gen ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin sentezi, damar duvarındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar. Protein kinaz C sisteminin aktivasyonu damar fonksiyon bozukluğu dışında diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde de önemlidir.

Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin diyabetik hastalarda ateroskleroz riskini artırdığı gösterilmiştir. Aterosklerozu artırma mekanizması teorileri arasında, insülinle indüklenen tuz retansiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin doğrudan proliferasyonu, büyüme faktörleri ve sitokinlerle ilgili değişiklik sonucu endotel fonksiyonlarının regülasyonu sayılabilir (97,98).

İnsülinin, aort düz kas hücrelerinde proliferasyon ve arter duvarında ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini artırarak aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu etkisini, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi daha güçlü büyüme faktörlerinin mitojenik etkisini artırmak suretiyle gerçekleştirir (99).

İnsülinin vasküler sisteme etkilerinden biri de nitrik oksit (NO) yoluyla düzenlenen vazodilatatör etkisidir (100). İnsülin direnci durumunda insülin aracılı vazodilatasyonun da bozulduğu bildirilmiştir (101). Diyabetik olmayan obez olgularda da endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir.

Dislipidemi

Tip 2 DM'de görülen dislipidemisinin merkezinde insülin direnci yer alır. İnsülin direncinin varlığında, hormona duyarlı lipazın inhibisyonu azalır ve adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi akışı artar. Yağ asitleri karaciğerde VLDL üretimini artırır. Adipoz doku ve kaslarda, insülinin tetiklediği lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak VLDL'nin periferik olarak parçalanması da azalır. VLDL'nin karaciğerden salınımının artması postprandiyal dönemde de devam eder ve lipoprotein lipaz için, şilomikronlarda taşınan trigliserid ile rekabete girer. Sonuçta trigliseritten zengin lipoproteinlerde birikme olur. Trigliseritten zengin lipoproteinler ve daha yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında CETP (kolesterol ester transferaz proteini) üzerinden, kolesterol esteri ve trigliserid alışverişi olur. Sonuç olarak LDL ve HDL (HDL 2), trigliseritten zengin hale gelir ve hepatik lipaz için substrat haline gelir. Hepatik lipazın etkisi ile trigliserid hidrolize edilir ve düşük yoğunluklu LDL ve düşük yoğunluklu HDL (HDL 3) meydana gelir. Düşük yoğunluklu LDL oksidasyona daha duyarlıdır. Okside olan LDL daha aterojeniktir. Düşük yoğunluklu HDL, diğer HDL türlerine göre daha hızlı katabolize edilir. Bu durum düşük plazma HDL konsantrasyonuna yol açar (102). Söz konusu lipit bozuklukları ileri derecede aterojeniktir ve erken kardiyovasküler hastalık için bir risk oluşturmaktadır (103).

Trombojenik Faktörler

Tip 2 DM'de prokoagulan ve anti trombotik faktörler arasındaki denge, tromboz tarafına kaymıştır (104). İnsülin düzeyinde artış, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) birikimini indükler. PAI-1 ekspresyonunun artışı, fibrinolitik aktivitede azalmaya yol açar ve tromboza yatkınlığı artırır. Renin anjiyotensin sistemindeki (RAAS) anormallikler, diyabet hastalarında vasküler komplikasyonlarda rol oynar. Bu durum, vasküler dokunun anjiyotensin II'e artmış yanıtı ile açıklanmaktadır. Anjiyotensin II'nin PAI-1 ve PAI-2 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.

2.8.3. Akut Koroner Sendrom ve Diyabetes Mellitus

Diyabet akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda sık görülmektedir. Yeni yapılmış çok uluslu kayıt çalışmalarında oranlar % 19-23 arasındadır (105-107).

Akut Mİ geçiren, diyabet olduğu bilinmeyen hastalarda OGTT yapıldığında, % 65'inde glukoz düzenlenmesi anormaldir. (önceden tanı konulmamış diyabet % 25 ve IGT % 40) ve bu, % 65'inde glukoz düzenlenmesi normal olan, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerdekinden çok daha yüksekti. (108,109). Yirmi beş ülkeden hastaları kaydeden, Diyabet ve Kalp Üzerine Avrupa kalp Tarama Çalışması, KAH için akut olarak hastaneye başvuran hastalara OGTT yapıldığında % 22'sinde önceden bilinmeyen diyabet saptamıştır (110). Dolayısıyla, AKS'li hastalarda toplam DM oranı yaklaşık % 45 gibi görülmektedir (111). Yıllar içinde Mİ'den sonra hastanedeki ve uzun vadedeki mortalite azalmakla birlikte, diyabetli hastalar, bu hastalığın bulunmadığı kişiler kadar büyük yarar görmemiştir. GRACE kayıt çalışmasında AKS ile başvuran hastalardan, daha önceden diyabet olduğu bilinenlerde hastane mortalitesi (ST yükselmesi olan ve olmayan Mİ ve kararsız angina pektoriste sırasıyla % 11,7, % 6,3, % 3,9), diyabet bulunmayan hastalardakinden (%6,4, % 5,1 ve % 2,9) daha yüksektir (105). Diyabet, uzun vadede yüksek mortaliteyle ilişkilidir, bir yıldan sonra mortalitenin % 15-34'ünden, beş yıldan sonra ise % 43'ünden sorumludur.

Diyabetli hastalarda yaygın ve diffüz KAH, vazodilatasyon yedeğinde azalma, fibrinolitik etkinlikte azalma, trombosit agregasyonunda artış, otonom disfonksiyon ve olasılıkla diyabetik kardiyomiyopati vardır. Uzun vadede bozulmuş glukoz toleransı da etki gösteriyor olabilir. Tip 2 DM'de açlık kan glukozu ve HbA1c olarak ölçülen metabolik kontrol, gelecekteki koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca başvuru sırasında yüksek kan basıncı düzeyi diyabet bulunan ve bulunmayan hastaların hastanedeki ve uzun vadeli mortalitesi açısından güçlü bir tahmin etmenidir (112,113,114).

2.9. Koroner Arter Hastalığında İnflamatuvar Markerların Yeri

Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP akut faz proteinlerinin öncüsü olup, karaciğerde sentezlenir. Salınımı diğer inflamasyon markerları olan IL-,TNF- α ve diğer sitokinlerle düzenlenir. CRP'nin aterotromboza katkıda bulunduğunu düşündüren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (115).

CRP, KAH'ın tüm klinik şekillerinde yüksek olarak ölçülmüştür (116). Ridker ve ark. 27.939 sağlıklı kişide LDL ce CRP düzeyleri ölçülerek Mİ, iskemik

inme, koroner revaskülarizasyon, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gelişimi açısından ortalama 8 yıl izlemişler ve sonuçta CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL kolesterol düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir (116). The Women's Health Study'de (117) CRP değerinin yüksek veya düşük saptandığı hastalar karşılaştırıldığında, yüksek CRP varlığı ile 4,4 kat artmış koroner olay riski gösterilmiştir. Pek çok çalışmada CRP düzeyi yüksek olan kişilerde kardiyovasküler olay riskinin 2-4 kat daha fazla olduğu desteklenmekte ve kardiyovasküler olayları öngörmede LDL kolesterolden daha güçlü bir belirteç olduğu da kabul edilmektedir (118,119). Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilmektedir. Yüksek duyarlılıklı yöntemler ile CRP'nin bu değerlerden düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve bugün risk belirlenmesinde hs-CRP ölçümleri kullanılmaktadır.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

TNF- α büyük oranda monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 185 aminoasitli glikoprotein peptidtir. Makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. TNF- α immün sistemin aktivasyonunun başlangıcında önemli bir rol oynar ve salınımı İL-1 β ve bakteriyel endotoksini de kapsayan farklı faktörler tarafından stimüle edilir (120). Sistemik olarak karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine inflamasyona, vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. Kardiyovasküler sistemdeki etkileri ise, adezyon molekülleri ve lökosit antijen proteinlerinin ekspresyonunu artırması, endotelyal sitokin ve NO salınımının artırılması, artmış vasküler permeabilite, negatif inotropi, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, PAI-1 ekspresyonu artışı, Von willebraund faktör artışı ve anti koagulan protein-c aktivitesinin supresyonudur. Ayrıca TNF- α 'nın hasar görmüş endotel bağımlı dilatasyon ile ilişkili akut lokal vasküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (121).

İnterlökin-1 (İL-1)

İL-1 hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. Temele olarak, monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınır. İL-1 α ve İL-1 β olmak üzere 2 izoformu

bulunur. İnsanlarda dolaşımdaki başlıca izoform İL-1 β 'dir. İL-1 akut ve kronik inflamasyonu indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olup, prototipik alarm sitokinin olarak da adlandırılır. İmmünolojik, hematolojik yanıtlarda ve çeşitli savunma mekanizmalarında görev alır. KAH'da serum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (122). Çalışmalarda İL-1'in aterogenez ve trombüs oluşumunda kilit rol oynadığı ortaya konulmuştur (123). Vasküler duvara inflamatuvar hücre infiltrasyonunu artırarak lökositlerin endotele adezyonunu sağlar. Damar endotelinden adezyon molekülünü ekspresyonunu artırır ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştırır.

İL-1 β ile HT arasındaki ilişkiyi ortaya koyan küçük hasta sayılarına dayalı birkaç çalışma mevcut olup büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (124-126).

İnterlökin 6 (İL-6)

İL-6 yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezankimal hücreler tarafından sentez edilir. İL-1 ve tümör nekrosis faktör α (TNF- α)'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjisti etkilere sahiptir. İL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezinde primer rol oynar (127). Serum İL-6 düzeyleri AKS'li hastalarda CRP ile paralel bir şekilde yüksek saptanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (128).

İL-6'nın endotel disfonksiyonu ve vasküler rezistansta artışa neden olduğu ve bu bağlamda HT fizyopatolojisinde rol oynadığı iddia edilmektedir (129).

İnterlökin 10 (İL-10)

İL-10 aktive olmuş monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanır. Proinflamatuvar sitokinlerinin sentezini ve salınımını inhibe ederek inflamasyonu baskılayan güçlü bir sitokindir. T-lenfosit, makrofajlardan sitokinlerin sentezini önler ve monositler üzerindeki intersellüler adezyon molekülünün (İCAM-1) belirginleşmesini inhibe eder. İL-10'un sitokin baskılanması yanında, prototipik proinflamatuvar nükleer transkripsiyon faktör (NF-kB) inhibisyonu, matriksi bozan metalloproteinazların (MMP) inhibisyonu, doku faktörü ekspresyonunu azaltma, enfeksiyonu takiben makrofajların ve monositlerin apoptozunun inhibisyonu ve

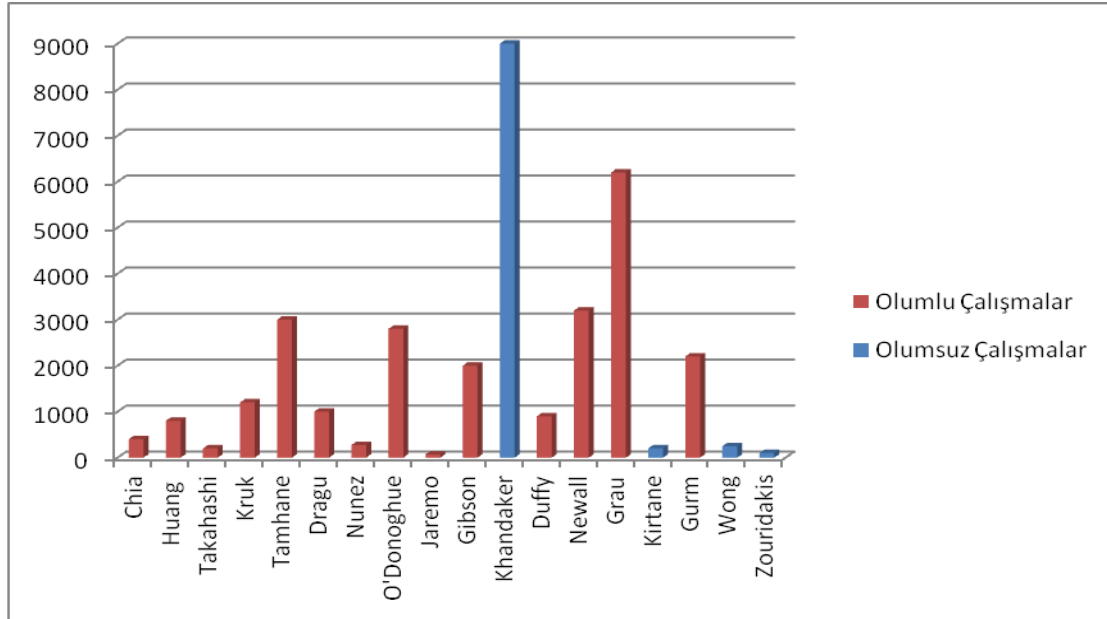
CD4 T lenfositlerin tip 2 fenotipe dönüşümünü artırmayı içeren çok yönlü anti inflamatuvar özellikleri vardır (130). Yakın tarihli birçok deneysel çalışma, sistemik veya lokal İL-10 gen transferinin aterogenez sürecini yavaşlattığı hatta geriletliğini göstermiştir. CAPTURE çalışmasında da yüksek serum İL-10 düzeyleri AKS'li hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (131). Yapılan çalışmada İL-10 serum düzeylerinin bu öngörü değeri troponin düzeylerinden bağımsızdı.

2.10. Koroner Kalp Hastalığı ile Lökosit Arasındaki İlişki

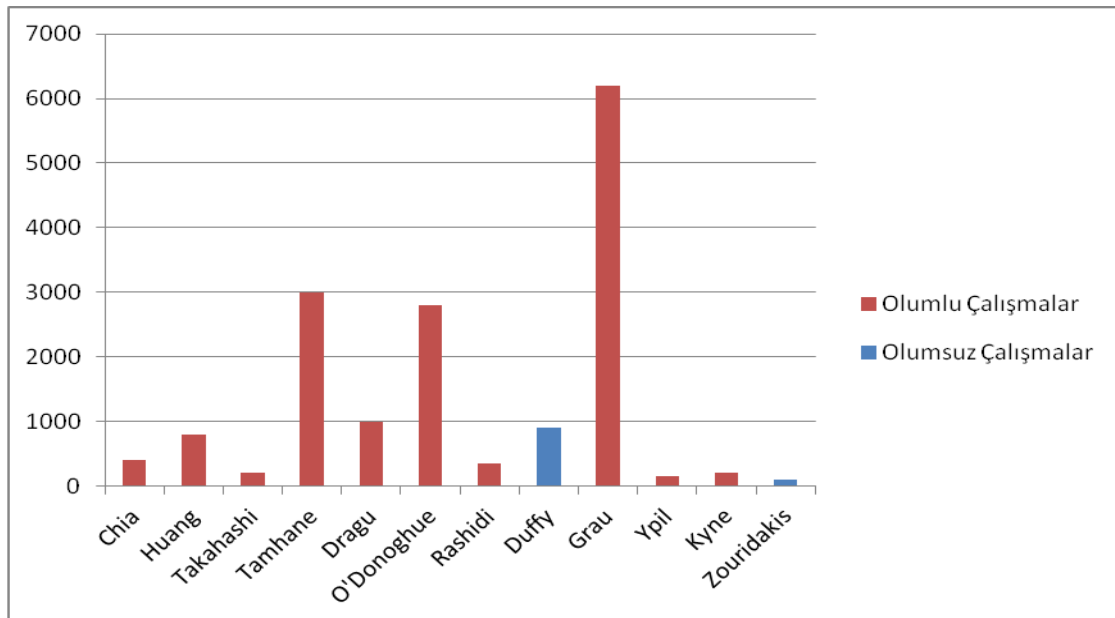
Sistemik aterosklerozun varlığı, lökositlerin rol oynadığı düşük dereceli sistemik inflamatuvar cevapla ilişkilidir (131). Nötrofil / lenfosit oranı sistemik inflamasyonun ucuz bir göstergesi olup, koroner girişim (132) ve koroner arter by-pass greft operasyonları (133) sonrası survey tahmini sağlar. Bu düşük dereceli ve genel sistemik inflamatuvar yanıt, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalmasına bağlıdır (134). Lenfosit sayısının azalması miyokard infarktüsünde iskemi reperfüzyon hasarına bağlanırken (135), nötrofiller yara iyileşmesinde primer yer alırlar. Hatta bu durum iskemi reperfüzyon hasarına neden olma ve lökosit platelet agregasyonu oluşturma gibi sonuçlarla patolojik bir sürece ilerleyebilir. Lökositler aterosklerotik progresyonla ilişkilidir. Lenfositopeninin mekanizması marginasyon, lenfositlerin lenfatik sisteme redüstribüsyonu ve hızlanmış apoptozistir. Lenfositopeni genel immundepresyonu tetikler ve immun fonksiyonların depresyonu mortaliteyi olumsuz etkiler. Akut koroner sendromda oluşan lökosit ve platelet agregasyonları alt segment damarların tıkanmasını ve infarkt sahasının genişlemesini kolaylaştırır (136). Lökositler hem akut hem kronik dönemde inflamatuvar cevapta başlıca rol oynar ve ateroskleroz, lipit infiltrasyonunun yaptığı pasif hasardan daha çok, aktif bir inflamatuvar cevabı temsil eder.

Artan kanıtlar, aterosklerozisin başlangıcında, ilerlemesinde ve trombüsle komplike akut aterosklerotik plak rüptüründe inflamasyonun katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Pek çok çalışma beyaz küre sayısının ve CRP düzeylerinin akut koroner sendromda bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Öte yandan son çalışmalar nötrofil sayısının kardiyovasküler olayların gelişmesi ve tekrarında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermekte, laboratuvar çalışmaları ise iskemik vasküler olayların gelişmesinde nötrofillerin katkıda bulunabileceğini savunmaktadır (137-139). Nötrofiller ve kardiyovasküler olayların

araştırıldığı, 34.000'den fazla hastayı içeren 21 büyük çalışmanın sonuçlarına göre, 21 çalışmanın 17'sinde nötrofil sayısı ile mortalite ve kardiyak olaylar arasında anlamlı bir ilişki saptandığı görüldü. Yine aynı meta analizde akut koroner sendromu takiben yapılan 13 çalışmanın 10'unda nötrofil sayısı ile klinik sonuçlar arasında anlamlı sonuçlar saptandı (Şekil 1-2).



Şekil 1. Nötrofil ve mortalite arasındaki ilişki (sol sütunda hasta sayıları belirtilmiş)



Şekil 2. Nötrofiller ile klinik son noktalar arasındaki ilişki (yeni veya tekrarlayan miyokard enfarktüsü, akut koroner olay, yeni gelişen veya kötüleşen kalp yetersizliği, tekrar yatış veya inme)

Dahası, primer PCI'dan sonra 24 saat içinde gözlenen artmış nötrofil sayısı, ölüm, tekrar infarkt geçirme, kalp yetersizliği, tüm kardiyak nedenlere bağlı tekrar yatış, ventriküler aritmi ve yeni kardiyojenik şoku içeren bileşik son noktaların bir göstergesidir (138). Ayrıca hem kısa dönem hem de uzun dönemli seçilmiş çalışmaların alt grup analizlerinde nötrofili ile kalp yetmezliği gelişmesi arasında ilişki saptanmıştır. AMİ geçiren hastalarda hastaneye kabul anında saptanan artmış nötrofil sayısı özellikle erken gelişen kalp yetmezliği ile ilişkili iken (140), periferik monositozis daha çok sol ventriküler disfonksiyonu ve artmış sol ventriküler anevrizması ile ilişkilidir (141).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 01.07.2011 ile 01.09.2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmanın verileri akut ST yüksekliği olan Mİ ve ST yüksekliği olmayan Mİ'li 87 hastadan (ortalama yaş 65±9 yıl) sağlandı. Bu çalışma için 19.08.2011 tarihli gün ve PR-11-07-01-02 sayılı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Bu çalışma akut miyokard infarktüsü geçiren ve girişimsel tedavi uygulanan Tip II diyabetik hastalarda nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranının hastane içi mortalite ve morbidite üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya gebeler, 38 °C ve üzeri ateş veya bilinen enfeksiyonu olanlar (pnömoni, İYE, KOAH akut alevlenme gibi), malignite tanısı olan, KT / RT tedavisi veya immunsupresif tedavi alan, primer kemik iliği hastalığı olan, primer nötrofil hastalıkları akut hemoraji, akut metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz, üremi vs), intoksikasyon, otoimmün hastalık, travma ve cerrahi hikayesi olan, ASA ve klopidogrel alerjisi olan ve perkütan girişime uygun olmayan hastalar dahil edilmedi.

NSTEMI, "İsrarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları" Aralık 2011 ESC Kılavuzu, STEMI ise, "İsrarcı ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi" Mart 2009 ESC Kılavuzuna göre tanımlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar 0. saat, 24. saat, 48. saat ve taburculuk öncesi olmak üzere tam kan sayımı ve önceden belirlenen biyokimyasal belirteçler çalışıldı. Tam kan sayımında hemogram, hemotokrit, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayısı, absölü nötrofil, nötrofil / lenfosit yüzdesi ve platelet sayısı verileri elde edildi. Takiplerinde klinik olarak ölüm, stent trombozu (re infarktüs), no re-flow fenomeni, inme, kardiyojenik şok, aritmi, GIS kanama, psödoanevrizma ve kontrast nefropati açısından izlenerek bileşik son nokta grubu oluşturuldu.

Hastaların tam kan sayımı Siemens Advia 2120i cihazında, biyokimyasal parametreleri ise Cobas İntegra 400 plus cihazında çalışıldı.

İstatiksel analizde sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD), kategorik değişkenler sıklık olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyenlerin

karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc, Chicago,IL).

4. BULGULAR

Çalışma döneminde 100 hasta akut Mİ tanısı ile başvurdu. Bunlardan 13 tanesi çalışma kriterlerine uymaması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş ortalaması 65 ± 9 olup, klinik sonlanım açısından anlamlı bulgu elde edildi. Hastaların 57'si (% 65,5) erkek, 30'u (% 34,5) ise kadındı. Olguların tamamı diyabetik olup, 50'sinde (% 57,5) HT, 10'unda (% 11,5) aile hikayesi, 25'inde (% 28,7) sigara içim öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

	Tüm hastalar (n=87)	Komplikasyon gelişmeyenler (n=60)	Komplikasyon gelişenler (n=27)	P değeri
Yaş	65,62 ± 9,62	64,55 ± 9,06	68,00 ± 10,56	
Cinsiyet (erkek) n (%)	57 (65,5)	37 (42,5)	20 (23)	AD
Hipertansiyon	50 (57,5)	36 (60)	14 (51,9)	AD
Aile hikayesi	10 (11,5)	7 (11,7)	3 (11,1)	AD
Sigara	25 (28,7)	19 (31,7)	6 (22,2)	AD
Hiperlipidemi	69 (79,3)	52 (86,7)	17 (63)	AD
Tanı				
NSTEMI	36 (41,4)	26 (29,9)	10 (11,5)	AD
STEMI	51 (58,6)	34 (34,1)	17 (19,5)	AD
Reperfüzyon tipi				
PTCA	12 (13,8)	53 (60,9)	22 (25,3)	AD
PTCA + stent	75 (86,2)	7 (8,0)	5 (5,7)	AD

Çalışmaya alınan hastaların tamamına Philips Allura Xper FD-10 anjiyografi cihazı ile primer perkütan koroner girişim uygulandı. 8 (% 9,2) kardiyojenik şok

gelişen hastanın 6 (% 6,9) tanesinde ölüm gerçekleşirken, 1 (% 1,1) hastada İSVO, 1 (% 1,1) hastada stent trombozu gelişti ancak bu hastaların takiplerinde mortalite gelişmedi. Bu çalışma, hem mortalite hem de morbidite çalışması olduğundan hastalar aritmi, kontrast nefropati açısından da takipleri yapıldı. 6 (% 6,9) hastada kontrast nefropati, 4 (% 4,6) hastada aritmi (VT/VF, bradiaritmi, AF), 3 (% 3,4) hastada no-reflow fenomeni ve 2 (% 2,3) hastada gastrointestinal kanama gelişti (Tablo 4.2.). Komplikasyon gelişen tüm hastaların tedavileri sekel kalmaksızın başarıyla yapıldı.

Tablo 4.2. Komplikasyon Oranları

SVO	2 (% 2,3)
GİS kanama	2 (% 2,3)
Stent Trombozu	2 (% 2,3)
Aritmi	4 (% 4,6)
No re-flow	3 (% 3,4)
Kontrast nefropati	6 (% 6,9)
Kardiyojenik şok	8 (% 9,2)
Mortalite	6 (% 6,9)

Özellikle nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı ile kısa dönem mortalite ve morbidite arasında 0. saat, 24. saat, 48. saat ve taburculukta bakılan değerlerin tamamı ile anlamlı ilişki saptandı. Hastaların hematolojik belirteçleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalara Ait Hematolojik Parametreler

	Komplikasyon Gelişmeyenler (n=60)	Komplikasyon Gelişenler (n=27)	P değeri
0. Saat Hb sayısı (g/dl)	13,97 ± 1,82	13,08± 2,21	0,05
24. Saat Hb sayısı (g/dl)	12,91 ± 1,79	11,65 ±1,92	0,004
48. Saat Hb sayısı (g/dl)	12,91 ± 1,78	11,30 ± 1,90	< 0,001
Taburculuk Hb sayısı (g/dl)	13,01 ± 1,74	11,49 ± 1,54	< 0,001
0. saat Htc sayısı (%)	41,98 ± 5,65	39,07 ± 6,06	0,032
24. saat Htc sayısı (%)	37,63 ± 5,05	33,71 ± 5,12	0,001
48. saat Htc sayısı (%)	37,48 ± 4,94	33,12 ± 5,37	< 0,001
Taburculuk Htc sayısı (%)	37,85 ± 4,82	33,90 ± 4,70	0,002
0. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	10,49 ± 3,37	14,09 ± 5,28	0,001
24. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	10,15 ± 2,62	13,24 ± 4,17	0,015
48. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	9,60 ± 2,26	11,97 ± 4,58	0,001
Taburculuk beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	8,68 ± 2,13	9,72 ± 3,62	AD
0. saat nötrofil sayısı (%)	67,07 ± 8,69	82,53 ± 5,99	< 0,001
24. saat nötrofil sayısı (%)	70,75 ± 5,46	82,14 ± 6,03	< 0,001
48. saat nötrofil sayısı (%)	67,39 ± 7,62	77,68 ± 7,64	< 0,001
Taburculuk nötrofil sayısı (%)	64,97 ± 7,77	73,66 ± 10,19	< 0,001
0. saat lenfosit sayısı (%)	23,97 ± 7,80	11,37 ± 5,23	< 0,001
24. saat lenfosit sayısı (%)	19,51 ± 5,25	10,25 ± 4,60	< 0,001
48. saat lenfosit sayısı (%)	21,23 ± 6,51	13,23 ± 6,39	< 0,001
Taburculuk lenfosit sayısı (%)	22,60 ± 6,59	16,10 ± 7,51	< 0,001
0. saat nötrofil / lenfosit oranı	3,19 ± 1,36	9,45 ± 5,85	< 0,001
24. saat nötrofil / lenfosit oranı	3,93 ± 1,30	10,12 ± 5,78	< 0,001
48. saat nötrofil / lenfosit oranı	3,59 ± 1,57	7,68 ± 4,76	< 0,001
Taburculuk nötrofil / lenfosit oranı	3,22 ± 1,35	6,27 ± 4,46	0,002
0. saat platelet sayısı (10 ³ /ul)	232 ± 71,53	239 ± 84,52	AD
24. saat platelet sayısı (10 ³ /ul)	209 ± 68,75	202 ± 78,85	AD
48. saat platelet sayısı (10 ³ /ul)	206 ± 74,40	184 ± 72,15	AD
Taburculuk platelet sayısı (10 ³ /ul)	223 ± 80,51	227 ± 118,02	AD

Biyokimyasal parametreler ile akut miyokard infarktüsü sonrası mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı. Biyokimyasal belirteçler tablo 4,3'te gösterilmiştir.

Tüm hastalar mortalite açısından ayrı bir analize tabi tutuldu. Hematolojik parametreler komplikasyon gelişen grupla benzer saptandı. Biyokimyasal parametrelerden BUN ve kreatin değerlerinin sadece mortalite gelişen hastalarda 24. saatten sonra, ALT ve AST değerlerinin ise 0. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdiği saptandı. Mortalite analizleri ile ilgili hematolojik belirteçler tablo 4,5'de gösterilmiştir.

Ayrıca hastaların HbA1c düzeyleri, DM süresi, sedimentasyon değerleri ve miyokard infarktüsü sonrası ejeksiyon fraksiyonu (EF) da hem komplikasyon gelişen grup için hem de mortalite gelişen grup için ayrı bir analiz olarak tablo 4,4 ve 4,6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastalara Ait Biyokimyasal Parametreler

	Komplikasyon Gelişmeyenler (n=60)	Komplikasyon Gelişenler (n=27)	P değeri
0. saat Na değeri (mEq/L)	136,95 ± 3,71	136,15 ± 6,68	AD
24. saat Na değeri (mEq/L)	138,20 ± 3,12	137,67 ± 4,81	AD
48. saat Na değeri (mEq/L)	138,35 ± 2,91	138,19 ± 4,15	AD
Taburculuk Na değeri (mEq/L)	140,18 ± 10,52	138,68 ± 3,90	AD
0. saat K değeri (mEq/L)	4,45 ± 0,53	4,67 ± 0,61	AD
24. saat K değeri (mEq/L)	4,43 ± 0,37	4,57 ± 0,69	AD
48. saat K değeri (mEq/L)	4,36 ± 0,39	4,61 ± 0,82	AD
Taburculuk K değeri (mEq/L)	4,50 ± 0,46	4,53 ± 0,43	AD
0. saat BUN değeri (mg/dl)	19,93 ± 8,98	30,36 ± 18,87	0,01
24. saat BUN değeri (mg/dl)	20,67 ± 8,82	33,18 ± 17,24	0,001
48. saat BUN değeri (mg/dl)	21,79 ± 8,21	37,30 ± 24,56	0,003
Taburculuk BUN değeri (mg/dl)	20,45 ± 7,41	34,73 ± 29,37	0,02
0. saat Kreatin değeri (mg/dl)	0,95 ± 0,32	1,29 ± 0,54	0,005
24. saat Kreatin değeri (mg/dl)	0,99 ± 0,31	1,43 ± 0,62	0,002
48. saat Kreatin değeri (mg/dl)	1,02 ± 0,28	1,64 ± 1,56	0,05
Taburculuk Kreatin değeri (mg/dl)	0,99 ± 0,22	1,61 ± 1,53	0,05
0. saat Glukoz değeri (mg/dl)	250,73 ± 113,18	270,78 ± 134,59	AD
24. saat Glukoz değeri (mg/dl)	220,22 ± 108,94	218,15 ± 96,47	AD
48. saat Glukoz değeri (mg/dl)	190,05 ± 76,89	212,22 ± 84,52	AD
Taburculuk Glukoz değeri (mg/dl)	182,10 ± 88,52	194,30 ± 83,91	AD

Tablo 4.5. Hastalara Ait Diğer Parametreler

	Komplikasyon gelişmeyenler (n=60)	Komplikasyon gelişenler (n=27)	P değeri
HbA1c (%)	8,74 ± 2,22	8,24 ± 1,79	AD
ALT (U/L)	31,13 ± 28,12	225,93 ± 57,25	< 0,001
AST (U/L)	54,41 ± 51,36	287,07 ± 63,32	< 0,001
Sedimentasyon (mm/hr)	29,80 ± 26,35	40,59 ± 29,27	AD
DM Süresi (yıl)	7,81 ± 6,77	10,07 ± 8,19	AD
EKO 'da EF Değeri	48 ± 13,94	40,77 ± 14,22	0,023

Tablo 4.6. Ölen Grupla Karşılaştırmalı Hematolojik Parametreler

	Ölenler (n=6)	Yaşayanlar (n=81)	P değeri
0. saat Hb sayısı (g/dl)	11,85 ± 2,69	13,83 ± 1,87	0,017
24. saat Hb sayısı (g/dl)	10,70 ± 1,30	12,65 ± 1,89	0,015
48. saat Hb sayısı (g/dl)	10,25 ± 1,07	12,57 ± 1,91	0,004
Taburculuk Hb sayısı (g/dl)	10,23 ± 0,66	12,71 ± 1,76	< 0,001
0. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	14,29 ± 3,48	11,41 ± 4,37	AD
24. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	16,85 ± 4,76	10,68 ± 2,98	< 0,001
48. saat beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	18,05 ± 4,55	9,76 ± 2,41	< 0,001
Taburculuk beyaz küre sayısı (10 ³ /ul)	12,91 ± 1,46	8,71 ± 2,55	< 0,001
0. saat nötrofil sayısı (%)	85,20 ± 7,17	70,88 ± 10,27	0,001
24. saat nötrofil sayısı (%)	85,70 ± 4,20	73,44 ± 7,24	< 0,001
48. saat nötrofil sayısı (%)	84,21 ± 5,91	69,58 ± 8,32	< 0,001
Taburculuk nötrofil sayısı (%)	84,11 ± 3,60	66,45 ± 8,56	< 0,001
0. saat lenfosit sayısı (%)	9,16 ± 5,03	20,87 ± 8,92	0,002
24. saat lenfosit sayısı (%)	6,81 ± 1,32	17,37 ± 6,26	< 0,001
48. saat lenfosit sayısı (%)	7,43 ± 1,86	19,59 ± 7,00	< 0,001
Taburculuk lenfosit sayısı (%)	7,76 ± 2,71	21,53 ± 6,82	< 0,001
0. saat nötrofil / lenfosit oranı	12,68 ± 8,74	4,58 ± 3,50	< 0,001
24. saat nötrofil / lenfosit oranı	13,27 ± 3,99	5,30 ± 3,95	0,004
48. saat nötrofil / lenfosit oranı	12,28 ± 4,99	4,31 ± 2,66	0,011
Taburculuk nötrofil / lenfosit oranı	12,15 ± 5,03	3,57 ± 1,81	< 0,001

Tablo 4.7. Ölen Grupla Karşılaştırmalı Diğer Parametreler

	Ölenler (n=6)	Yaşayanlar (n=81)	P değeri
HbA1c (%)	8,66 ± 2,57	8,53 ± 2,08	AD
EKO 'da EF Değeri	25,33 ± 6,68	47,48 ± 13,60	< 0,001
ALT (U/L)	738,67 ± 106,77	43,65 ± 11,11	< 0,001
AST (U/L)	967,17 ± 115,97	64,35 ± 7,18	< 0,001
Sedimentasyon (mm/hr)	46,66 ± 41,91	32,14 ± 26,32	AD
DM Süresi (yıl)	10,16 ± 10,77	8,39 ± 7,02	AD

5. TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsü geçiren ve girişimsel tedavi uygulanan tip II diyabet tanılı hastalarda nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranının hastane içi mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızın sonuçları, mortalite ve morbidite çalışmalarını içeren diğer literatür bilgileri ile uyumlu saptanmıştır. Henüz güncel çalışmalarda değerlendirilmemiş olan HbA1c ve sedimentasyon gibi parametreler de incelenmiş ve beklenenin aksine istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu yönü ile çalışmamız güncel literatürün dışına çıkarak ek bilgiler sağlamıştır.

Bilindiği üzere yıllar öncesinden beri nötrofillerin, iskemi ve reperfüzyon sonrası miyokard hasarındaki potansiyel zararlı etkileri öngörülmüştü. Günümüzde artan kanıtlar gösterdi ki; bu hücreler doku hasarına yol açan akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olmanın yanında, direkt olarak miyokardiyal doku hasarını belirleyebilirler. AKS'da bu hücreler fonksiyonel olarak aktiftirler. Sorumlu plak lezyonlarındaki lokal nötrofil infiltrasyonu varlığı bize nötrofillerin plakların destabilizasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (142). Nötrofiller ile plateletlerin birlikteliği bilinmektedir. Nötrofiller yara iyileşmesi sırasında klasik iyileşme kaskadını başlatırlar ve plateletlerin endotel hücrelerine adezyonunu artırır (143). Dahası nötrofillerden salınan çeşitli mikromoleküller koagülasyonu hızlandırır ve trombüs oluşumunu sürdürür. Çünkü nötrofiller, plateletleri aktive ederler ve platelet P-selektin ekspresyonunu artırır (144).

Nötrofiller akut miyokard infarktüsü (AMİ) sırasında inflamatuvar cevabın oluşmasında elastaz, miyeloperoksidaz, serbest oksijen radikalleri ve çeşitli hidrolitik enzimler (ör: asid fosfataz) gibi pek çok mediyatörler sekrete ederler. Bu mediyatörler doku hasarı ve plak rüptürü ile ilişkilidirler (145). AMİ'de artmış nötrofil sayısı, no reflow fenomenine yol açan mikrosirkülasyonda oluşan lökosit platelet agregasyonu (146), artmış infarkt sahası (147), olumsuz anjiyografik sonuçlar (148) ve hem non-STEMİ (149) hem de STEMİ'da kısa dönem prognozla (150) ilişkilidir.

Lenfositler ise aterosklerozun varlığında inflamatuvar cevabın düzenleyicisi olarak görev alırlar (151). Lenfosit apoptozisinin artması klinik inflamatuvar süreçte lenfopeniye yol açar (152). Apoptotik hücrelerin zayıf fagositozuna bağlı apoptotik

hücrelerin zayıf klerensi, nekrozu indükleyen sekonder proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve İL-6) salgılanmasına yol açar. Diğer yandan lenfositler özellikle CD 4 T lenfosit sayısı immun sistemin düzenleyicisi olarak karşımıza çıkar ve AMİ sonrası düşük lenfosit sayıları kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir. AMİ'de gözlenen lenfopeni, akut strese verilen cevapta artmış endojen kortizol sekresyonu ile bağlantılı olabilir (153). Blum ve ark. AMİ hastalarında CD4 ve CD4/CD8 oranının azaldığını gösterdi (154). Dahası, düşük CD4 sayısı olan ve günler içinde CD4 sayısında düzelme olmayan hastaların, infarkt ve ölüm gelişme ihtimali daha yüksekti.

T lenfositlerin düzenleyici alt grupları olan CD4 ve CD25 T hücreleri, hayvan modellerinde aterosklerozda inhibitör rol oynar (155,156). Düzenleyici T hücreleri IL 10 ve TGF β düzeylerini artırırken, aterosklerotik plak birikiminde azalma sağlar (157,158). T helper 1 den T helper 2'ye dönüşüm artar ve proaterojenik T helper 1 cevabı azalır. Ek olarak, insan çalışmalarında yaygın ateroskleroz ve unstabil angina hastalarında, TH 1 hücrelerinde ve interferon γ düzeylerinde artma TGF- β ve IL 10 düzeylerinde azalma izlenmiştir, bu durum azalmış düzenleyici T hücre aktivitesini göstermektedir (159,160). Ayrıca çalışmalar ACS'da CD4+ CD25+ düzenleyici T hücrelerinin hem düzeyinin hem de aktivitesinin azaldığını gösteren kanıtlar sunmuşlardır (161,162).

Dahası iki çalışma, lenfositopeninin, akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, mekanik komplikasyonlar ve mortalite açısından, bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi (163,164).

Ancak şu çok net bilinmektedir ki, nötrofiller infarkt sahasına en erken gelen hücreler olup, 1-3 günler arası en ağır infiltrasyonu yapmaktadırlar. İnfarktın iyileşme süreci ve fibrozisten başlıca sorumludurlar. Hayvan modellerinde aterosklerotik plaklarda (165) ve AKS geçiren hastalarda (166) Sorumlu plaklarda nötrofil invazyonu gösterilmiştir. Nötrofiller büyük ve sert hücreler olması nedeni ile kapiller endotele adezyonu sonrasında, koroner iskemiye takiben kapiller reperfüzyonu engelliyor olabilir. Ayrıca nötrofillerin vazokonstrüktör etkileri olan tromboxan-B2 ve lökotrien-B4 gibi mediyatörlerin salgılanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. İskemik ve reperfüze alanlardaki uyarılmış nötrofiller proteolitik enzimler ve reaktif oksijen radikalleri salgılayarak miyosit hasarını derinleştirir (167). Hatta no-reflow fenomeni direkt nötrofil lokalizasyonu ile ilişkili olabilir.

Artmış nötrofil sayısı kan vizkozitesini ve hiperkoagülobilitenin artışı ile de ilişkilidir (168).

Artmış nötrofil sayısı STEMI'da (169) ve periferel arter hastalığında (170) da yüksek kardiyak olay ile ilişkilidir. Özellikle STEMI hastalarında artmış nötrofil sayısı geniş infarkt sahasının bir göstergesidir (171).

Genel olarak çalışmalar göstermiştir ki WBC sayısı, AKS ve kronik koroner arter hastalığında, hem kısa dönem hem de uzun dönemde prognoz açısından anlamı sınırlıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda ortalama yaş ileridir ve yaşla birlikte genel olarak kemik iliği baskılanmıştır. WBC sayısı genel popülasyonda yaşla birlikte azalır ve AKS gibi akut stres durumlarında beklenen artış olmayabilir (172). Bu nedenle WBC sayısı daha az güvenilir bir parametredir.

Pek çok çalışma NLR ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. NLR değerinin AKS ve stabil KAH'da kardiyak olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu, CABG operasyonu sonrası ise düşük survey ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışmadan sonra, Kaya H ve ark. (173) NLR düzeyi ile ateroskleroz yaygınlığı arasında ilişki saptadı. NLR 2,5 ve üzerinde sensitivitesi % 62, spesifitesi % 69'du ve NLR yaygın ateroskleroz grubunda, hafif ateroskleroz ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile 4.1 ± 3.0 , 2.4 ± 1.2 ve 1.9 ± 1.2).

CAPRIE (174) (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) ve SOLVD (175) (Studies of left ventrikular dysfunction) çalışmaları, özellikle nötrofiller olmak üzere total WBC sayısının kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tamhane ve ark. (176) ise yüksek NLR'nin hastane içi ve 6 aylık takip sonunda hem mortalite hem de reinfarktüs açısından anlamlı olduğunu göstermekle birlikte, yine hem hastane içi hem de 6 ayın sonunda inme insidansını da yüksek saptadılar. Dahası NLR yüksek olan hastalar, hastane içi majör kanama oranları açısından daha yüksek risk taşıyordu.

Azab ve ark. (177) yaptığı başka bir çalışmada ise, NSTEMi geçiren hastalarda kısa ve uzun dönemde NLR $> 4,7$ ve üzerinde anlamlı öngördürücü değere sahipti. Ancak çalışma hangi NLR'nin daha önemli olduğunu sorguluyordu. (ör: başlangıç, sonuncu, maksimum veya ortalama). Çünkü bilindiği gibi, nötrofillerin

dolaşımında yaklaşık 7 saat kadar kısa ömürleri vardır. Ancak beklenenin tersine, tüm NLR ölçümleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

Yine Azab B. ve ark. yaptığı çalışma ise bilinen KAH olmayan diyabetik hastalarda NLR'nin kardiyak olaylar açısından prediktif değerini gösterdi (178).

NLR hakkındaki asıl sorun hangi aralıkları normal kabul edeceğimiz, hangi orandan sonra prognostik değer taşıdığıdır. Genel olarak yapılan çalışmalarda 2,5 ile 5,0 oranı üstünde anlamlı prognostik değerler belirtilmiştir. Ancak 2,5'tan 11'e kadar aralıklarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin G.K. Lee ve ark (179) yayınladığı bir makalede sınır değerler araştırılmış ve 5,0 ve üstü oranların anlamlı olduğu bulunmuştur.

Akpek ve ark. (180) akut miyokard infarktüsü sonrası hastane içi mortalite ile koroner akım ve NLR arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda NLR ve primer PCI sonrası TIMI akımı ile majör kardiyak olaylar arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda CRP ile NLR ilişkiliydi ve korelasyon gösteriyordu. Başvuruda ölçülen hs-CRP değeri $> 5,3\text{mg/L}$ üzerinde olan hastalarda, hs-CRP no-reflow fenomeni ile ilişkisi bakımından % 84 sensitivite, % 83 spesifite gösteriyordu. Aynı zamanda NLR, $> 3,3$ üstünde % 74 sensitiviteye % 83 spesifiteye sahipti. Hastalar NLR $> 3,3$ değerine göre ikiye ayrıldıklarında, çok damar hastalığı ve no-reflow fenomeni NLR yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hastane içi majör kardiyak olaylar da NLR yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksekti.

PCI sonrası, prosedür boyunca salınan serbest oksijen radikalleri ile nötrofil fonksiyonlarında tutarlı değişiklikler olur ve hücre yüzeyindeki $\beta 2$ integrin Mac-1 upregülasyonu gözlenmiştir (181,182). Arterlerde balon hasarı sonrası restenoz nötrofil infiltrasyonu ile ilişkilidir (183) ve farklı tip stentleme farklı nötrofil yanıtları oluşturur. Mac-1'in aktivasyonunun çıplak metal stent implantasyonundan 24-48 saat sonrası hızlandığı görüldü ve özellikle restenoz gelişen hastalarda bu çok daha belirgindi (184). Aksine ilaç kaplı (sirolimus) stent implantasyonu sonrası Mac-1 aktivasyonunun baskılandığı görüldü (184).

Bilindiği gibi stent içi restenozda pek çok faktör rol oynar (185). Altta yatan nedenlerin aydınlatılmasının yanında, inflamasyonun restenoz için en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir (185). Genel olarak inflamasyon, stent içi restenozu iki mekanizma ile yol açar. Birincisi stent implantasyonu sonrası mekanik hasara bağlı

gelişen lokal vasküler inflamasyon, ikincisi ise işlem öncesi mevcut olan sistemik inflamatuvar durumdur. Turak M ve ark yaptığı çalışmada, işlem öncesi yüksek NLR'nin, stabil ve unstabil hastalarda, çıplak metal stent implantasyonu sonrası restenoz riskinde kuvvetli ve bağımsız bir tahmin etmeni olduğunu vurgulamıştır (186).

Gibson ve ark. yaptıkları çalışmada gösterdi ki, NLR'nin hem pre-operatif, hem de post operatif yüksekliği atriyal fibrilasyon gelişimi açısından anlamlı bir öngörücüydü. Ancak tersine CRP düzeyleri NLR ile uyumlu değildi ve CRP'nin ne pre-operatif ne de post-operatif yüksekliği, yeni atriyal fibrilasyon gelişimi ile anlamlı ilişki göstermiyordu (187).

WBC subgruplarının dağılımında otonomik sinir sisteminin de katkıları olduğu düşünülmüştür. Çünkü granülositler adrenerjik reseptörlere, lenfositler ise kolinerjik reseptörlere sahiptirler (188). Sonuç olarak yüksek NLR yüksek sempatik / parasempatik oranını göstermektedir. Artmış sempatik cevap yüksek oksijen tüketimi ile ilişkilidir ve IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa yol açar (189,190).

Bilindiği gibi artık günümüzde duvar kalınlığı ve sertliği gibi arteryal duvar değişiklikleri ölçülebiliyor. Örneğin akım dalga hızı (PWV) ölçümleri, vasküler hasar ve aterosklerozisin güvenilir bir göstergesidir. Ayrıca koroner kalsiyum skoru (CCS), multidedektör BT ile ölçülüp, koroner aterosklerozun, dolayısı ile de koroner arter stenozlarının yaygınlığını göstermektedir. Park BJ ve ark (191) ise yaptığı çalışmada, PWV ve CCS ile ölçülen ateroskleroz ölçümleri ile NLR arasında ilişki olduğunu gösterdi. CCS en yüksek olanlar, NLR en yüksek olan grupla korele ve artmış WBC sayısı arteryal kalınlıkla korele idi.

KAH tanılı hastalarda serum demirinin rolü ise hala tartışmalıdır. İnflamatuvar cevap duodenal demir emilimini azaltarak demir dengesine etki edebilir. Makrofajlarda demir tutulumunun artması serum demir konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanır. Özellikle iki çalışma gösterdi ki, düşük serum demiri KAH tanılı hastalarda pro inflamatuvar etki ile ilişkiliydi (192) ve ileri yaşta artmış mortalite riski doğuruyordu (193). Bu bulgular ışığında Papa A ve ark. (194) yaptığı çalışmada düşük serum demir düzeylerinin kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu saptadılar. Çalışma, NLR ile CRP, serum demir ve HDL'yi içeren kardiyak ölümle ilişkili belirteçleri de kapsıyordu ve yüksek CRP, düşük serum demiri ile düşük HDL

düzeyleri NLR yüksekliği ile korelasyon gösteriyordu. Çalışmanın sonuçlarından biri de, her ne kadar diğer çalışmalarla örtüşmese de WBC'nin kardiyak ölümlerdeki prediktif değerini kaybettiğini gösterdi. Kardiyak mortalite daha çok NLR ile ilişkili idi.

Bilindiği üzere SYNTAX skoru (SS) anjiyografik bulguları baz alan bir skorlama sistemi olup, KAH'ın ciddiyetini ve kompleks lezyonları derecelendirmemizi sağlar (195). Şahin D.Y. ve ark yaptığı çalışmada iki önemli bulgu saptadılar. Birincisi SS, diyabet, yaş ve EF'ye ek olarak NLR ile de bağımsız olarak uyumlu idi ve ikincisi NLR seviyelerindeki asıl artışlar SS en yüksek olan grupta saptandı (196). SS ile saptanan KAH yaygınlığında artış, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalması ile, yani yüksek NLR ile ilişkili idi.

Hiperkolesterolemi, granülopoezisin hızlanması, kemik iliğinden mobilizasyonda artış ve azalmış klirens bağı olarak nötrofiliye neden olur (197). Dahası, endotel iyileşmesinde nötrofil sayısının artmasına sebep olan çeşitli sitokinler ve kemokinler ile damar duvarındaki kolesterol depozitleri selektin, integrin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artırır (198). Damar duvarına migrasyon gerçekleştikten sonra, plateletler, monositler ve makrofajlar gibi diğer hücre tipleri ile birlikte pro-inflamatuar ve aterojenik etkilerini ortaya koyarlar (199). Bu yüksek inflamatuvar aktivite aterosklerotik plakların stabilitesini bozar ve rüptür riskini artırarak AKS için zemin oluşturur.

Diyabetik Hastalarda NLR

Diyabet, metabolik ve immünolojik fonksiyonlarında değişiklikleri içeren bir tablo ile karşımıza çıkar, Mİ sonrası diyabetik hastalarda kötü prognozun nedeni nötrofil ve lenfositlerin diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre inflamatuvar cevaba farklı katkılarından kaynaklanıyor olabilir. Diyabetik hastalar, diyabetik olmayan hastalara göre yüksek lökosit ve lökosit alt grup sayısına sahiptirler. Hayvan deneyleri sürekli hipergliseminin lökosit adezyon ve migrasyonunu artırdığını, bakteriyel klirensin ise zayıf fagositik aktiviteye bağlı azaldığını göstermiştir (199). Başka bir çalışma ise tip 2 diyabetik hastalarda monosit ve nötrofillerin düzeyinde bulunan CD11b ve CD18 gibi markerların ekspresyonunun arttığını, bu durumun ise açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak nötrofillerin endotele adezyonunu artırdığını göstermiştir (200,201). Nötrofilinin, diyabetik hastalarda kötü prognoza

katkısının mekanizması, artmış plazma kortizol (202), leptin (203) ve insülin (204) seviyeleri ile açıklanmaktadır. Leptin, kemik iliği uyarımı yaparak lökosit sayısının artmasından sorumlu olabilir (205). Diyabetik hastalarda glikasyon son ürünleri lökositlerin aktive olmasına katkı sağlar ve aktive olmuş lökositler, nötrofiller ve salınmış sitokinler aracılığı ile serbest oksijen radikalleri salınımına yol açarak endotel hasarına yol açar. Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle IL-6, TNF- α , ve adinopektinler gibi proinflamatuvar sitokinler artmıştır (206). Reaktif oksijen radikalleri üzerinden aterosklerozisi tetikler, endotelial disfonksiyon ve plak rüptürüne yol açar. Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan insanlarda daha yüksek NLR düzeyleri olup, NLR, kontrolsüz nötrofil aktivasyonu ve azalmış düzenleyici T hücre aktivitesi ile sistemik inflamasyonda belirleyici bir rol almaktadır (207). Çalışmalar göstermiştir ki tip 2 diyabetik hastalarda lökositler ve alt grupları ile makrovasküler lezyonlar arasında ilişki saptanmıştır (208,209). Lökosit alt grupları tip 2 diyabetik hastalarda metabolik sendromun bir komponenti olarak karşımıza çıkar (210,211). Bilindiği gibi metabolik sendrom da KVH açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek NLR değerleri ile yüksek metabolik sendrom prevalansı birlikteliği, aterosklerozda inflamasyonun adı geçen etkilerinin yanında, tip 2 diyabetik hastalarda NLR ile kardiyak olaylar arasındaki ilişkiyi açıklar.

Bizim yaptığımız çalışmada ise, beyaz küre, nötrofil ve özellikle nötrofil / lenfosit oranı ile kısa dönemde majör kardiyak olay ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Komplikasyon gelişen hastaların geliş beyaz küre sayıları daha yüksek saptanıp, taburculuk öncesi kontrollerde komplikasyon gelişmeyen grupla yakın değerlere gerilediği ve istatistiksel olarak anlamlı farkın ortadan kalktığı, ancak mortalite gelişen grupta beyaz küre sayısının son kontrol kan düzeyi değerlerine kadar yüksek seyrettiği görüldü.

Nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranlarında ise literatür bilgileri ile uyumlu olacak şekilde kısa dönem morbidite ve mortalite açısından ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı. Özellikle mortalite gelişen grupla kıyaslandığında, NLR'nin komplikasyon gelişen grupta taburculuk öncesi düzelme eğilimde olduğu ancak hala istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği görüldü.

Hb değerlerinde ise komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında geliş değerlerinde anlamlı fark izlenmemesine rağmen, komplikasyon gelişen

hastalarda takiplerinde Hb değerlerinin azalma eğiliminde olduğu saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmesine rağmen, daha çok sık tekrarlanan kan tetkikleri ve saptanamayan minör kanama komplikasyonlarına bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak mortalite gelişen grupta başlangıç Hb değerleri anlamlı olarak düşüktü. Başlangıçta düşük Hb değerleri, morbidite açısından anlamlı fark oluşturmamasına rağmen, mortalite açısından anlamlı bir prognostik gösterge olabilir. Ancak Hb değerleri ile kısa dönem mortalite arasındaki ilişkinin saptanması açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç var gibi görülmektedir.

Platelet ve biyokimyasal parametreler (Na, K, Glukoz) ile istatistiksel bir anlamlılık düzeyi saptanmazken, BUN, kreatin değerlerinin sadece mortalite gelişen hastalarda 24. saatten sonra, ALT ve AST değerlerinin ise 0. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdiği saptandı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı da olsa bu durumun, gelişen kardiyojenik şok ve multi organ yetmezliği nedeni ile iskemik nedenlere bağlı olarak oluştuğu ve bu biyokimyasal parametrelerin prognostik olarak anlamlı olmayacağı düşünüldü.

Diğer çalışmalardan farklı olarak diyabetik hastalarda NLR yüksekliğine eşlik eden sedimantasyon düzeyleri de incelenip, beklenenin aksine, sedimantasyon düzeylerinde hem komplikasyon gelişen grupta, hem de mortalite gelişen grupta, komplikasyon gelişmeyen gruba göre anlamlı bir fark izlenmedi. Bu çalışma, sedimantasyon düzeyinin akut koroner sendromlarda prognostik bir gösterge olamayacağını gösterdi. Kesin kanıtlar için ise daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yine güncel literatürden farklı olarak, çalışmada eş zamanlı HbA1c düzeyleri ve DM süresi de ele alındı. Her ne kadar DM süresi komplikasyon gelişen grupta daha fazla da olsa istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. HbA1c seviyeleri ise iki grupta da benzerdi. Bu çalışma, DM süresinin ve HbA1c seviyelerinin prognostik bir gösterge olamayacağını düşündürmekle birlikte, daha büyük çalışmalarla desteklenmelidir.

Tüm hastalar, akut koroner sendrom sonrasında ekokardiyografi ile değerlendirildi. Komplikasyon gelişen grupta EF daha düşük saptandığı görüldü. Ancak sadece mortalite gelişen grup ele alındığında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılık vardı. Beklendiği gibi AKS sonrasında gelişen akut kalp yetersizliği prognostik olarak çok değerli olup, bu konuda yapılan tüm çalışmalarda akut kalp yetersizliği gelişmesinin hem kısa dönemde hem de uzun dönemde kötü prognostik

gösterge olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bulgular literatür ile uyumlu saptanarak, EF'nin özellikle mortalite gelişen grupta daha belirgin olmak üzere, komplikasyon gelişen hastalarda daha düşük olduğu izlendi.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı ise, hasta sayısının yüksek sayıda olmayışı ve mortalite gelişen grubun, komplikasyon gelişmeyen gruba göre belirgin sayıda az olmasıdır. Ancak bizim çalışmamızda, bu konuda yaklaşık 20 yılı aşkın yapılan büyük çaplı çalışmaları içeren literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmüş ve beklenen tüm değerler literatür ile uyumlu olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamız, literatür ile uyumlu saptanmış olup, bu konuda yapılmış büyük çaplı çalışmalara paralellik göstermektedir. Özellikle AKS'da bu hücreler fonksiyonel olarak aktif olup, sorumlu plak lezyonlarındaki lokal nötrofil infiltrasyonu varlığı bize nötrofillerin plakların destabilizasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. NLR seviyeleri ise hastane içi kısa dönem komplikasyon gelişimi ve mortalite açısından prognozu belirlemek için daha kullanışlıdır. Özellikle STEMI hastalarında artmış nötrofil sayısı geniş infarkt sahasının bir göstergesidir.

Sonuç olarak çalışmalar göstermiştir ki, NLR evrensel olarak bilinen, basit, ucuz, bir test olup, AKS ile gelen hastalarda kısa dönem mortalite ve morbidite açısından anlamlı bilgi sağlar. Özellikle kaynakların kısıtlı olduğu ülkeler için hem kısa dönem hem uzun dönemde prognoz açısından diğer pahalı testlere göre öncelikle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1436-42.
2. Jamrozik K. *Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Crawford MH, DiMarco JP: Cardiology. I st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
3. *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.
4. Türk halkında kalp kökenli ölümler. *Türkiye Kalp Raporu*. Yenilik Basımevi; 2000: 11-15.
5. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. *Arteriosclerosis* 1998;8: 737-41.
6. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR, isolated in acute respiratory tract infection. *NEJM* 1986;315: 161-68.
7. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001*. Prof. Dr. Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. 101-190.
8. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 th Edition, New York, McGraw Hill 2005: 1425-27.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 80.
10. Schwenke DC, Carev TE. İnitiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1990;9: 908-18.
11. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70: 1177-209.
12. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27.

13. 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.
14. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultra structure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999;19: 847-53.
15. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions atherosclerosis. *Science* 1973;180: 1332-9.
16. Ross R. Atherosclerosis - a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1: 293- 311.
17. Di Corleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996: 387.
18. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9: 471-4.
19. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Association of Apo – B Lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998;139: 205-22.
20. Gotlieb AI, Langille BL. The role of rheology in atherosclerotic coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. V. I. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996: 596-606.
21. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanism by which endothelial cell transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18: 677- 85.
22. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilator and 8- bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Clin Investing* 1989;83: 1774-7.
23. Nakashima Y, Raines EW, Pulp AS, et al. Upregulation of VCAM- I and ICAM- I at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apo-E deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18: 842-9.

24. Liyama K, Hajra L, Liyama M, et al. Patterns of the vascular cell adhesion molecule-I and intercellular adhesion molecule-I expression in rabbit and Mouse atherosclerotic lesion and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999;80: 810-8.
25. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion Molecules- part I. *N Engl J Med* 1996;334: 1526-9.
26. Frenette PS, Wagner DD, Adhesion Molecules- part II. *N Engl J Med* 1996;335: 43-5.
27. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998;79: 429-31.
28. Ley K, Huo Y. VCAM-I is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107: 1209-15.
29. Cybulsky MI, Liyama K, Li H. A major role for VCAM-I, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107: 1255-1260.
30. Dong ZM, Chapman SM, Brawn AA. The combined role of P and E selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998;102: 145-52.
31. Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med* 1998;338: 436-42.
32. Gu L, Okada Y, Clinton S, et al. Absence of reduces atherosclerosis in low density lipoprotein deficient mice. *Mol Cell* 1998;2: 375-81.
33. Nelken N, Coughlin S, Gordon D et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88: 1121-7.
34. Ross R. The pathogenesis of Atherosclerosis - an update. *NEJM* 1986;313: 488-95.
35. Salonen JT, Yla Herkuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339: 883-7.
36. Stary He, Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Publishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.
37. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery diseases. *Atherosclerosis* 2000;149: 251-66.

38. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology and clinical features. In Braunwald, Zipes, Libby, 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W B. Saunders Co; 2005, pp. 1141-65.
39. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A Definition of initial, fatty streak, and intermediate lesion of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89: 2492-2478.
40. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discover.* 2003;2: 15-28.
41. Heeschen C, Dimmeier S, Hamm VW, Van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 Ligand in acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2003;348: 1104-1111.
42. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 19-23.
43. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, Editors. *Cardiology I* st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001.p. 1.1.1-12.
44. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91: 281.
45. Dörtlemeç Ö. Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenezi, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der.* 1997; 4-18.
46. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease - A Report of the Surgeon General.* Washington DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983.
47. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981;2: 109.
48. TEKHARF; Oniki Yıllık izleme 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. Roberts WC: Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130: 580-600.
51. 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.
52. 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.
53. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment *JAMA* 1996; 275: 1571.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000;160: 2581-89.
59. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. Adults. *N Eng J Med* 1999;341: 1097.

60. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factor. *Int J Ang* 1995;4: 94-8.
61. 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.
62. Thirt 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.
63. Yazıcı HU, Durak MI, Ulus T, Temel K, Nasifov M, Nadir A, Birdane A, Ünalır A. Akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda yaşlılığın primer perkütan koroner girişim sonuçları üzerine etkisi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2012;15(3): 255-259.
64. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20): 2525-38.
65. Gök H. Akut Miyokart İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji*, ikinci baskı, İstanbul 2002; s. 273-321.
66. Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic markercooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99: 1671-7.
67. 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.
68. Martin G.S, Becker B.N, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 1709.
69. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997 Jan 7;95: 163-68.
70. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin

- T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11; 102: 211-7.
71. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000: 650-57.
 72. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37: 1077-84.
 73. Haffner SM, Lehto 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 Engl J Med* 1998;339: 229-234.
 74. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
 75. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S11-S61.
 76. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IM. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102: 2180-2184.
 77. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 647-656.
 78. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352 (9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178): 602.
 79. Park L, Raman KG, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4: 1025-1031.
 80. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.

81. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes* 1996;45: 1289–1298.
82. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28: 415–418.
83. Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project, *Diabetologia* 1996;39: 1540–1545.
84. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141: 421–431.
85. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352: 854–865.
86. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet* 1997;350 (Suppl. 1): SI 4–9.
87. Standl E, Schnell O. A new look at the Heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43: 1455–1469.
88. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339: 229–234.
89. Stratton I, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405–412.
90. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnoses of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 1129–1134.
91. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in Adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141: 413–420.

92. Orhan Y. Diabetes mellitus: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2001.
93. Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes. 2nd Edition, Black-well Science, Oxford, 1997.
94. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism and complication of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975;26: 521-536.
95. Yasunari K, Kohno M, Kano H, Yokokawa K, Horio T, Yoshikawa J. Possible involvement of phospholipase D and protein kinase C in vascular growth induced by elevated glucose concentration. *Hypertension*. 1996 Aug;28(2): 159-68.
96. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King GL. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes*. 1989 Jan;38(1): 123-9.
97. Jiang ZY, He Z, King BL et al. Characterization of multiple signaling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis. *J Biol Chem* 2003;38: 123-129.
98. King GL, Davidheiser S, Banskota N, Oliver J, Inoguchi T. Insulin receptors and actions on vascular cells. In: Smith U. Novo Nordisk Foundation Symposium No 5. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1991, pp. 183-187.
99. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest*. 1994 Dec;94(6): 2511-5.
100. Baron AD. Insulin and the vasculature – old actors, new roles. *J Investing Med*. 1996 Oct;44(8): 406-12.
101. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996 Jun 1;97(11): 2601-10.
102. Austin MA, McKnight B, Edwards KI. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20 year prospective study. *Circulation* 2000; 101:2777-2782. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist view. *Am J Cardiol* 1999;84: 37-41.

103. Feener EP, Northrup JM, Aiello LP, King GL. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and 2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Clin Invest*. 1995 Mar;95(3): 1353-62.
104. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164: 1457–1463.
105. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002;23: 1190–1201.
106. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102: 1014–1019.
107. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose Metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359: 2140–2144.
108. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Abnormal glucose tolerance - a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004;256: 288–297.
109. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004;25: 1880–1890.
110. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. Glucose regulation and coronary artery disease. Karolinska Institutet, Stockholm 2005:91-7140-401-5.

111. Schnell O, Doering W, Schafer O et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care* 2004;27: 455–460.
112. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314: 1512–1515.
113. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. On behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;98: 2227–2234.
114. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784.
115. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;19: 1-3.
116. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JG, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342: 836-843.
117. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349: 462-466.
118. Ridker PM; Rifai N; Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347: 1557-156.
119. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Penarroja G, Broch M, Perez A, Richart C, Engel P, Ricart W. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282: 952-959.
120. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, Ohto N, Takao K, Hijii C, Yanagawa M, Ogasawara M, Nishioka K. Association of serum tumour necrosis factor-

- alpha with serum low density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28: 188-192.
121. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;28: 188-192.
 122. Watkins LR, Hansen MK, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1 beta: molecular biology for non-molecular biologist. *Life Sci* 1999;65: 449-481.
 123. Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalanis N, Tzallas C, Siamopoulos KC. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 1996;26: 936-939.
 124. Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. Simvastatin reduces interleukin-1 beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clin Chim Acta* 2004;344: 195-200.
 125. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1 beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients. *J Lab Clin Med* 1997;129: 300-308.
 126. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997;18: 428-432.
 127. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, Scopacasa F. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg* 2003;38: 374-379.
 128. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Chin Chem* 1999;45: 1967-1973.
 129. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, Zeiher AM; CAPTURE Study Investigators. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107: 2109-2114.

130. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedqui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85: 17-24.
131. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2008;138 (37,38): 534-539.
132. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97 (7): 993-996.
133. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH et al. Preoperative neutrophil – lymphocyte ratio outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007; 154(5): 995-1002.
134. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Kapiotis S, Eichler HG, Jilma B. Partial inhibition of nitric oxide synthase primes the stimulated pathway of vWF-secretion in man. *Atherosclerosis*. 2000;148(1): 43-47.
135. Pechan I, Holoman M, Zahorec R, et al. Parameters of energy metabolism in patients after vascular reconstructive surgical procedures. *Bratisl Lek Listy*. 1999;100(8): 439-444.
136. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schömig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94(6): 1239-1246.
137. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al; CAPRIE investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35: 1147-1152.
138. Chia S, Nagurny JT, Brown DF, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103: 333-337.
139. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: Current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210: 1-13.

140. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, et al. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139: 94-100.
141. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Takahashi T, Ishikawa S, et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 241-246.
142. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration in culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;160: 2894-2900.
143. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Maugeri N. Dangerous connections: neutrophils and the phagocytic clearance of activated platelets. *Curr Opin Hematol* 2010;17: 3-8.
144. Plukota E, Woody NM, Szpak D, et al. Expression, activation and function of integrin (alpha)M(beta)2 (Mac-1) on neutrophil derived microparticles. *Blood* 2008;112: 2327-2335.
145. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio predicting short and long term mortality after non ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470-76.
146. Mehta JL, Nichols WW, Mehta P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia: relevance to reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1988;11: 1309-16.
147. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, et al. Neutrophil count and infarction. *Int J Cardiol* 2004;97: 155-56.
148. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93: 532-36.
149. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pasromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in hospital vents in patients with a non ST segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32: 561-68.
150. Fiarresga AJ, Ferreira RC, Feliciano J, et al. Prognostic value of neutrophil response in the era of acute myocardial infarction mechanical reperfusion. *Rev Port Cardiol* 2004;23: 1387-96.

151. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53: 31-47.
152. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003;348: 138-150.
153. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79: 812-14.
154. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226-1230.
155. Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2003;108(10): 1232-1237.
156. Ait-Ofella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nature Med*. 2006;12(2): 178-180.
157. Tedqui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86(2): 515-581.
158. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF-beta in signaling in T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(9): 531-540.
159. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation*. 1999;100(21): 2135-2139.
160. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*. 2001;104(7): 746-749.
161. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006;27(21): 2530-2537.
162. Hans SF, Liu P, Zhang W, et al. The opposite direction modulation of CD4+ CD25+ Tregs and T helper 1 cells in acute coronary syndromes. *Clin Immunol*. 2007;124(1): 90-97.

163. Widmer A, Linka AZ, Attenhofer Jost CH, Buergi B, Brunner-La Rocca HP, Salomon F, Seiffert B, Jenni R. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using C-reactive protein levels and lymphocytopenia. *Cardiology* 2003;99: 25-31.
164. Dragu R, Khoury S, Huri S, Zuckerman R, Suleiman R, Mutlak D, Agmon Y, Kapeliovich M, Beyar R, Markiewich W, Hammerman H. Predictive value of White blood cell subtypes for long term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008;196: 405-412.
165. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *Faseb J.* 2001 May;15(7): 1149-57.
166. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation Res* 2002;53: 31-47.
167. Frangiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53: 31-47.
168. Madjid M, Awan I, Willerson JT, et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 1945-56.
169. Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. White blood cell subtypes after STEMI: temporal evolution, association with cardiovascular magnetic resonance-derived infarct size and impact on outcome. *Inflammation.* 2011;34(2): 73-84.
170. Haumer M, Amighi J, Exner M, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2005;41(4): 610-617.
171. Husser O, Bodi V, Sanchis J et al. White blood cell subtypes after STEMI: temporal evolution, association with cardiovascular magnetic resonance-derived infarct size and impact on outcome. *Inflammation.* 2011;34(2): 73-84.
172. Gidron Y, Armon T, Gilutz H, Huleihel M. Psychological factors correlate meaningfully with percent-monocytes among acute coronary syndrome patients. *Brain Behav Immun* 2003;17: 310-5.
173. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y, Kaya Z, Atılgan ZA, Çil H, Çalışkan A, Aydın M, Oylumlu M, Soydiç MS. Association between neutrophil to lymphocyte

- ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012.
174. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle FA, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count is an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35: 1147-1152.
 175. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and non ischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)). *Am J Cardiol* 1999;84: 252-257.
 176. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008. Sep 15;102(6): 653-7.
 177. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, Gobunsuy R, Jadonath S; Baldari D, McCord D; Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short and long term mortality after non ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010. Aug 15;106(4): 470-6
 178. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology*; 2012. Aug;64(6): 456-65.
 179. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, Poh KK. The long term predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction, *Q J Med* 2012. Nov;105(11): 1075-82.
 180. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Şahin Ö, Elcik D, Çelik T, Ergin A, Gibson CM. relation of neutrophil / lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse events in patients with ST elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012. Sep 1;110(5): 621-7.
 181. De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1146-1150.

182. Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, et al. Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998;97: 2511-2518.
183. Welt FGP, Edelman ER, Simon DI, et al. Neutrophil, not macrophage, infiltration precedes neointimal thickening in balloon-injured arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2553-2558.
184. Inoue T, Sata M, Hikichi Y, et al. Mobilization of CD 34 positive bone marrow derived cells after coronary stent implantation: Impact on restenosis. *Circulation* 2007;115: 553-561.
185. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev. Cardiol* 2011;9: 53-62.
186. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Tok D, Sökmen E, Büyükkaya E, Aydoğdu S, Akpek M, Kaya MG. Usefulness of neutrophil to leukocyte ratio to predict bare metal stent restenosis. *Am J Cardiol* 2012 Nov 15;110(10): 1405-10
187. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, Hillis GS. Usefulness of neutrophil – lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105: 186-191.
188. Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases and inflammatory bowel diseases. *Ther Apher* 2002;6: 387-357.
189. Das UN. Beneficial effects of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent fatty Acids* 2000;63: 351-62.
190. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420: 853-9.
191. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Lee JH, Jung DH, Kim HB, Na HY, Lee YJ. Relationship of neutrophil – lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clinica Chimica Acta* 412(2011): 925-929.
192. Lee SD, Huang CY, Shu WT, et al. Proinflammatory states and IGF-1 level in ischemic heart disease with low or high serum iron. *Clin Chim Acta* 2006; 370: 50-6.
193. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME. Serum iron level, coronary artery disease and all cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79: 120-7.

194. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta* 395 (2008): 27-31.
195. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention*. 2005;1(2): 219-227.
196. Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, Yıldız A, Akpınar O, İcen YK, Türkoğlu C, Tekin K, Kuloğlu O, Çaylı M. Neutrophil to lymphocytes ratio is associated with severity of coronary artery disease in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2012 Aug;64(6): 423-9.
197. Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, Weber C, Soenlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122(18): 1837-1845.
198. Drechsler M, Doring Y, Megens RT, Soenlein O. Neutrophilic granulocytes – promiscuous accelerators of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5): 839-848.
199. Pettersson US, Christoffersson G, Massena S, et al. Increased recruitment but impaired function of leukocytes during inflammation in Mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *PloS One*. 2011;6(7) e22480.
200. Van Oostrom AJ, Van Wijk JP, Sijmonsma TP, Rabelink TJ, Castro Cabezas M. Increased expression of activation markers on monocytes and neutrophils in type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2004;62(9): 320-325.
201. Berliner S, Rogowski O, Rotstein R et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of patients with ischemic heart and brain conditions correspond to presence of multiple risk factors for atherothrombosis. *Cardiology*. 2000;94(1): 19-25.
202. Bjornson BH, Harvey JM, Rose L. Differential effect of hydrocortisone on eosinophil and neutrophil proliferation. *J Clin Invest* 1985;76: 924-29.
203. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, Shin SJ, Lee YJ. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care* 2005;28: 1710-17.

204. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. In vivo evidences that insülin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J leukoc Biol* 2004;76: 1104-10.
205. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, Shin SJ, Lee YJ. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: the relationship of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care*. 2005;28(7): 1710-1717.
206. Mirza S, Hossain M, Mathews C, et al. Type 2 diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adinopectin and low levels of leptin in population of Mexican Americans: a cross sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1): 136-142.
207. İmtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1): 7-11.
208. Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leuocyte counts in İranian patients. *J Inflamm Res*. 2012;5: 7-11.
209. Tong PC, Lee KF, So WY, et al. White blood cell count is associated with macro and microvaskular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1): 216-222.
210. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2): 111-118.
211. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, et al. The associaion of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(3): 284-291,64.

