



Role of Inflammatory Mediators in the Prediction Angiographic Thrombus in Patients with Acute Coronary Syndrome

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Anjiyografik Trombüsü Öngörmede İnflamatuvar Mediatörlerin Rolü

Akut Koroner Sendrom ve İnflamatuvar Mediatörler / Acute Coronary Syndrome and Inflammatory Mediators

Veyis Taşın¹, Güven Kuvandık², Ali Karakuş², Mustafa Şahan², Mehmet Duru², Mustafa Kurt³, Cahit Özer⁴

¹Devlet Hastanesi Acil Servisi, Gümüşhane, ²Mustafa Kemal Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Hatay,

³Mustafa Kemal Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, ⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: İnflamatuvar mekanizmalar akut miyokard infarktüsü (AMI) oluşumunda ve prognozunda önemli rol oynar. İnflamatuvar mediatörler AMI'nın olumsuz sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda lökosit, nötrofil sayımı, nötrofil lenfosit oranı ve yüksek duyarlılıklı C reaktif proteinin (hsCRP) anjiyografik trombüsü öngörmedeki rolü değerlendirildi. **Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya AKS'li 150 hasta dahil edildi. Hastalar trombüs oluşan (n = 65) ve trombüs oluşmayan grup (n = 85) olarak iki grupta değerlendirildi. Koroner anjiyografi öncesinde hsCRP ve rutin kan laboratuvar çalışmaları için kan örnekleri toplandı. Nümerik veriler ortalama ± standart deviasyon, nominal veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırmalarda nominal değişkenler için ki-kare testi, nümerik veriler için t-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p <0.05 değeri anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** hsCRP , lökosit sayımı, nötrofil sayımı ve nötrofil / lenfosit oranları trombüs oluşan grupta, trombüs oluşmayan gruba göre önemli ölçüde yüksek olarak saptandı (her biri için, p<0.05). T-testi analizleri hsCRP , lökosit sayımı, nötrofil ve nötrofil / lenfosit oranının infarkt olan arterde trombüs oluşumu (her biri için, p <0.05) için bağımsız belirleyiciler olduğu saptandı. **Tartışma:** AKS'li hastalarda, yüksek lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil / lenfosit oranı, hsCRP düzeyleri trombüs oluşumu öngörmede tahmin aracıdır.

Anahtar Kelimeler

Akut Koroner Sendrom; İnflamatuvar Mediatörler; Trombüs Oluşumu

Abstract

Aim: Inflammatory mechanisms had played a major role in the formation and prognosis of acute myocardial infarction. Inflammatory mediators was associated with negative consequences of acute myocardial infarction. This study tested the hypothesis that in the acute phase of acute coronary syndrome, leukocyte count, neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio, and high sensitivity C reactive protein (hsCRP) are predictive of angiographic thrombus formation in the infarct related artery. **Material and Method:** This prospective study included 150 consecutive patients with acute coronary syndrome. Patients were assigned to a thrombus formation group (n=65) and a non thrombus formation group (n=85). Blood samples for measurement of hsCRP and for routine blood laboratory studies were collected before to coronary angiography. Numerical data were expressed as mean ± Standard deviation. Nominal data were expressed as the number and percentage. Comparisons between groups, chi-square test was used for nominal variables. Comparisons between groups, t-test was used for numerical data. All statistical analyzes, p <0.05 was considered significant. **Results:** The levels of hsCRP , total leukocyte counts, neutrophil counts, and neutrophil/ lymphocyte ratios were substantially higher in the thrombus formation group than in the non thrombus formation group patients (for each, P < 0.05). T-test analyses identified hsCRP , leukocyte count, neutrophil count, and neutrophil/lymphocyte ratio as independent predictors of thrombus formation in the infarct-related artery (for each, P < 0.05). **Discussion:** In patients with acute coronary syndrome, higher leukocyte count, neutrophil count, neutrophil / lymphocyte ratio and level of hsCRP are predictors to indicate thrombus formation.

Keywords

Acute Coronary Syndrome; Thrombus Formation; Inflammatory Mediators

DOI: 10.4328/JCAM.2522

Received: 29.04.2014 Accepted: 20.06.2014 Printed: 01.02.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 1): 9-12

Corresponding Author: Ali Karakuş, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye.

T.: +90 3262291000-2598 GSM: +905052540433 F.: +90 3262455654 E-Mail: drkarakus@yahoo.com

Giriş

Aterosklerotik kalp hastalıklarının temelinde endotel hasarına sekonder hücrel proliferasyonun olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar aterosklerotik lezyonların gelişmesinde birçok faktörle birlikte inflamatuvar mekanizmalarında önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu mekanizmalar AKS oluşumunda ve prognozunda önemli bir rol oynamıştır [1,2]. İnflamatuar mediatorler ile aterosklerozun ilişkili olduğu, trombüs oluşumunun uyarıldığı aynı zamanda plak rüptürü riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu amaçla hemogram ve C Reaktif Protein (CRP) gibi birçok inflamasyon mediatorü asemptomatik hastalarda iskemik vasküler olayların öngörülmesinde kullanılmaktadır [3-5]. Bu çalışmada acil servise göğüs ağrısı ile başvuru, AKS tanısı ile koroner yoğun bakıma yatan ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda, lökosit sayımı, nötrofil sayımı, nötrofil / lenfosit oranı (NLR) ve yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) düzeylerinin koroner trombüs oluşumunu öngörmedeki önemini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 10 aylık sürede Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve AKS tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatan ve perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarla prospektif olarak yapıldı. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 2012/33 kararı ile izin alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve hasta onamları alındı.

Travmaya maruz kalan ,kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastaları, hematolojik proliferatif hastalık tanısı olan, karaciğer yetmezliği olanlar, son 1 ay içinde miyokard infarktüsü(MI) geçirenler, son 1 yılda serebrovasküler olay(SVO) öyküsü olanlar, son 3 ayda koroner arter by-pass greft(CABG) operasyonu geçirmiş olanlar, son 6 ayda PKG yapılmış olanlar, sepsis veya bakteriyemi gelişmiş olanlar, 38 C ve üzeri ateş veya bilinen reaktif enfeksiyonu olanlar ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı..

Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Hastaların elektrokardiyografisi (EKG) çekilip değerlendirildi. AKS tanısı için öykü, EKG ve kardiak markerlardan (kreatin kinaz miyokard izoenziminin-CKMB ve Troponin I) ikisi pozitif olan hastalar temel alındı. Hastaların acil servise başvuru anındaki acil hemogram ve biyokimyasal parametrelere ek olarak troponin I, CK-MB ve hsCRP tetkikleri için kan numuneleri alındı. Hastalara kardiyoloji konsültasyonu istendi ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar değerlendirildi. Tüm koroner anjiyografik işlemler ve PKG'ler, Siemens Angiocore anjiyografi cihazında ve yılda ≥ 75 girişimsel işlem deneyimli olan girişimsel kardiyologlar tarafından standart metodlarla yapıldı.

Hastalar koroner anjiyografi sonuçlarına göre trombüs formasyonu olan (TF) ve trombüs formasyonu olmayan (NTF) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik programına kaydedildi. Nümerik veriler ortalama \pm standart deviasyon, nominal veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırmalarda nominal değişkenler için ki-kare testi, nümerik veriler için ise t-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

lamli olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 44'ü kadın (%29), 106'sı erkek (%71) idi. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri tablo 1'de verildi.

Hastaların yaşları 30 ile 89 arasında, yaş ortalaması $62,61 \pm 13,59$ olarak saptandı. Erkek hastaların yaş ortalaması $58,81 \pm 12,49$, kadın hastaların yaş ortalaması $71,77 \pm 11,757$ idi. Hastalar risk faktörlerine göre incelendiğinde; sigara 56 (%37,3), hipertansiyon 50 (%33), diyabet 39 (%26), MI öyküsü 31 (%20,7), aile öyküsü 19 (%12,7), dislipidemi 7 (%4,7) hastada saptandı.

Hastalar tanılarına göre değerlendirildiğinde 84 (%56) hasta STEMI, 66 (%44) hasta USAP/NSTEMI tanısı ile koroner yoğun bakıma yatırıldı. Hastaların 31'ine (%20,7) medikal tedavi, 107'sine (%71,3) stent uygulandı. Geriye kalan 12 (%8) hastaya ise CABG önerildi. Hastane içi mortalite 13 (%8,7) olarak saptandı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	106	(71)
Kadın	44	(29)
Yaş (ortalama)	62,61 \pm 13,5	
Risk Faktörleri		
Hipertansiyon	50	(33)
Diyabet	39	(26)
Dislipidemi	7	(4,7)
Sigara	56	(37,3)
Aile öyküsü	19	(12,7)
MI öyküsü	31	(20,7)
Tanı		
USAP/NSTEMI	76	(51)
STEMI	74	(49)
Stent kullanımı	107	(71,3)
Medikal yaklaşım	31	(20,7)
CABG	12	(8)
Mortalite	13	(8,7)

Hastaların başvuru sırasında çekilen EKG'lerinde en sık ST segment elevasyonu tespit edildi.(Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasındaki EKG bulguları

EKG bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
ST segment elevasyonu	74	49
T dalga değişikliği	24	16
Normal Sinüs Ritmi (NSR)	20	14
STsegment depresyonu	16	11
Q paterni	6	4
Dal blokları	4	3
Atrial Fibrilasyon	2	1
Sinüs taşikardisi	2	1
R progresyon kaybı	2	1

TF'li grup ve NTF'li grupların acile geldiklerinde alınan ilk hemogram değerlerinin karşılaştırılmasında WBC ($103/\mu\text{L}$), Nötrofil sayısı ($103/\mu\text{L}$) ve NLR değerlerinde anlamlılık saptandı (Tablo 3.).

Tablo 3. TF'li ve NTF'li gruplarda kan sayımı

Değişkenler	TF grup (n=65)	NTF grup (n=85)	P değeri
WBC (103/μL)	13,18±4,29	10,52±2,96	0,0001
Nötrofil sayısı (103/μL)	10,03±4,14	6,76±2,77	0,0001
Lenfosit sayısı (103/μL)	2,33±1,77	2,67±1,31	0,19
NLR	7,27±10,04	3,57±4,48	0,007
Monosit sayısı (103/μL)	0,78±0,50	0,72±0,28	0,35
Platelet sayısı (103/μL)	293±101	298±65	0,74
hsCRP (mg/L)	6,83±3,18	5,47±3,19	0,01
CKMB (U/L)	109±158,5	69±82,9	0,11
Troponin I (ng/mL)	6,89±10,53	7,73±25,87	0,80

Hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 4.)

Tablo 4. TF'li ve NTF'li gruplardaki risk faktörleri

Değişkenler	TF grup (n=65)	NTF grup (n=85)	P değeri
Yaş	63,15±12,520	62,20±14,428	0,672
Erkek cinsiyet	51 (78,5)	55 (64,7)	0,067
Sigara (n (%))	25 (38,5)	31 (36,5)	0,351
Diabet (n (%))	14 (21,5)	25 (29,4)	0,276
Hipertansiyon (n (%))	19 (29,2)	31 (36,5)	0,351

Hastaların yatış süreleri ve mortaliteleri değerlendirildiğinde gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu (p=0,04). TF'li grupta mortalitenin fazla olduğu belirlendi (Tablo 5.).

Tablo 5. Yatış süresi ve mortalitenin değerlendirilmesi

Değişkenler	TF grup (n=65)	NTF grup (n=85)	P değeri
Yatış süresi (gün)	4,47±1,35	4,29±3,12	0,64
Mortalite (n (%))	9 (13,8)	4 (4,7)	0,04

Tartışma

Koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiştir. Risk faktörleri içerisinde olan yaş arttıkça bu hastalığın insidansı ve prevalansı artmaktadır. Bu nedenle yaş en önemli risk faktörü olarak değerlendirilebilir [6]. Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaş ve üzeri önemli risk faktördür. Miyokard infarktüsü de dahil olmak üzere AKS gelişiminin en güçlü bağımsız risk faktörü yaştır [7]. Yapılan çalışmalarda da yaş sınırının 58-67 arasında değiştiği belirtilmiştir [8-11]. Değerlendirilen hastaların yaş ortalamalarının literatürle uyumlu olması yaş faktörünün en önemli risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

İnflamasyon, ateroskleroz ve AKS arasındaki ilişki bilinmektedir. Yapılan çalışmalar AKS sonrası kan lökosit düzeyindeki artışın istenmeyen olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir [1]. Erken inflamatuvar cevapta rol alan başlıca hücreler nötrofillerdir. Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada başvuru sırasındaki lökosit sayısı ve alt tiplerinin AKS'de majör kardiyak kötü olayları öngörmedeki yeri değerlendirilmiş nötrofil sayısının çoklu damar hastalığının bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir [2-4,5,12,13]. Yaptığımız çalışmada da TF'li grupta lökosit sayısı, NTF'li gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Kardiyovasküler riski belirlemede NLR değerleri belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda artmış trombüs yükü olan

grupta NLR, düşük trombüs yükü olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [14,15]. Bu çalışmada da TF'li grupta NLR değerleri NTF'li gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

İnflamasyonun yükselmiş belirteçleri ve özellikle hsCRP artışı kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. HsCRP sentezi ve sekresyonu akut uyarının hemen sonrasında hızlı bir şekilde karaciğer tarafından yapılmaktadır. Ancak AKS'lerde hsCRP sentezi için uyarının kaynağı tam belli değildir. Aterosklerotik plak içindeki inflamasyon yitilmeyi kolaylaştırmaktadır. Birçok çalışmada stabil olmayan anjinalda vasküler yatağın inflamasyonunun hsCRP sentezini tetiklediği, hsCRP'nin ateroskleroz ve damarsal hastalıklara bağlı ölümlerde en önemli belirleyici olduğu gösterilmiştir [16,17]. TF'li grupta hsCRP'nin, NTF'li gruba göre yüksek bulunması anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; lökosit, nötrofil sayısı, NLR değeri ve hsCRP gibi inflamatuvar mediyatörlerin düzeylerinin TF'li grupta, NTF'li göre anlamlı derecede yüksek bulunması anjiyografik trombüs öngörmede bu mediyatörlerin önemini göstermektedir. KAH'da inflamasyonun varlığını ve rolünü belirlemek, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önemli ölüm nedeni olan bu hastalığa karşı yeni ve etkin korunma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Etik Konular: Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik etik kurulundan onay alınmıştır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Baron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: A thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000; 102(19): 2329-34.
2. Huang G, Zhong XN, Zhong B, Chen YQ, Liu ZZ, Su L, Ling ZY. Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Euro J of Clin Invest* 2009 ;39(5):348-58.
3. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or =65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J of the American Collage of Card* 2001;38(6):1654-61.
4. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102(19):2329-34.
5. Kurt M, Karakas MF, Buyukkaya E, Akcay AB, Sen N. Relation of Angiographic Thrombus Burden With Electrocardiographic Grade III Ischemia in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin and App Thrombosis/Hemostasis* 2013;2(11):12-5.
6. Fuster V, Hurst JW. Hurst's the Heart, 12th Edition: Vol. 1: Mc Graw-Hill Medical; 2008. p. 35-6.
7. Scarborough P. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistic. London: British Heart Foundation; 2004. p.1-156.
8. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the interheart study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-62.
9. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Mainar L, Lopez MT, Sogorb F. A multi-marker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J of Int Med* 2007;262(6):651-8.
10. Macdonald SP, Nagree Y. Rapid risk stratification in suspected acute coronary syndrome using serial multiple cardiac biomarkers: a pilot study. *Emerg Med Austr* 2008; 20(5):403-9.
11. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J of the American Collage of Card* 2008; 51(24):2339-46.

12. Youssef AA, Chang LT, Sheu JJ, Lee FY, Chua S, Yeh KH. Association between circulating level of CD40 ligand and angiographic morphologic features indicating high-burden thrombus formation in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Japan Circ Soc* 2007; 71(12):1857-61.
13. Pellizzon GG, Dixon SR, Stone GW, Cox DA, Mattos L, Boura JA. Relation of admission white blood cell count to long-term outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Stent PAMI Trial). *The American J of Card* 2003;91(6):729-31.
14. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J of the American College of Card* 2005;45(10):1638-43.
15. 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. *The American J of Card* 2006;97(7):993-6.
16. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89(1):36-44.
17. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.

How to cite this article:

Taşın V, Kuvandık G, Karakuş A, Şahan M, Duru M, Kurt M, Özer C. Role of Inflammatory Mediators in the Prediction Angiographic Thrombus in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 1): 9-12.