

## Klinik Araştırma

## Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum Enflamasyon Belirteç Düzeyleri ve SYNTAX Skoru ile İlişkisi

Prof.Dr. Ergün TOPAL\*, Yrd.Doç.Dr. Merve AYDIN\*\*, Yrd.Doç.Dr. Burcu Meryem AYDIN\*\*\*, Doç.Dr. Mutlu BÜYÜKLÜ\*, Yrd.Doç.Dr. Eftal Murat BAKIRCI\*, Yrd.Doç.Dr. Hüsnü DEĞİRMENÇİ\*, Yrd.Doç.Dr. Hikmet HAMUR\*, Uzm.Dr. Zafer KÜÇÜKSU\*, Uzm.Dr. Halil ERKEN\*, Arş.Gör.Dr. Gökhan CEYHUN\*, Prof.Dr. Taha Abdülkadir ÇOBAN\*\*\*\*

## Öz

**Amaç:** Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda serum enflamasyon belirteç düzeylerini [nötrofil lenfosit oranı (NLO), miyeloperoksidaz aktivitesi (MPOa), yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), interlökin-6 (IL-6) ve fetuin-A] ve bunların SYNTAX skoru ile ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Koroner anjiyografi yapılan ardışık 126 kişi, anatomik olarak normal koroner arterlere sahip olanlar (kontrol grubu, n=36) ve AKS grubu (n=90) olarak ikiye ayrıldı. AKS grubu ayrıca kararsız anjina pectoris (n=30), ST-segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (STYOME, n=30) ve ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME, n=30) alt gruplarına ayrıldı. Fluorimetrik ve ELISA kitlerle serum belirteç düzeyleri ölçüldü. Tüm koroner lezyonlardan SYNTAX skorları hesaplandı.

**Bulgular:** Fetuin-A dışındaki serum belirteç düzeyleri AKS grubunda daha yüksekti. Ancak çoklu lojistik regresyon analizinde, AKS ile bağımsız olarak ilişkili olan değişkenler; NLO ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuydu (olasılık oranı: 2,471, %95 güven aralığı: 1,166-5,238, p=0,018 ve olasılık oranı: 0,795, %95 güvenlik aralığı: 0,711-0,888, p<0,001). SYNTAX skorlarıyla; miyokard enfarktüslü hastalardaki MPOa düzeyleri arasında (n=60, r=0,59, p<0,001) ve STYME alt grubundaki IL-6 düzeyleri arasında (r=0,41, p=0,02) orta düzeyli korelasyonlar saptandı.

**Sonuç:** AKS'de serum NLO diğer değişkenlerden bağımsız olarak yükselmektedir. Serum IL-6 ve MPOa düzeyleri miyokard enfarktüslü hastalarda SYNTAX skoruyla korelasyon göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Enflamasyon belirteci, Akut koroner sendrom, SYNTAX skoru

## Serum Levels of Inflammation Markers and Their Association with SYNTAX Score in Patients with Acute Coronary Syndrome

## Abstract

**Objective:** We investigated the serum levels of inflammation markers [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), myeloperoxidase activity (MPOa), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and fetuin-A] in patients with acute coronary syndrome (ACS) and their association with SYNTAX score.

**Material and Method:** 126 consecutive subjects underwent coronary angiography were grouped: subjects with normal coronary arteries (control group, n=36) and ACS (n=90). The latter group were further subgrouped into unstable angina pectoris (n=30), non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI, n=30), and ST elevation MI (STEMI, n=30). Serum markers were measured by fluorometric or ELISA kits. The SYNTAX scores were calculated by scoring all coronary lesions.

**Results:** Serum markers were higher in the ACS, except for fetuin-A. But, multiple logistic regression analysis showed that NLR levels and left ventricular ejection fraction were independently associated with ACS [odds ratio: 2.471, 95% confidence interval: 1.166-5.238, p=0.018, and odds ratio: 0.795, 95% confidence interval: 0.711-0.888, p<0.001, respectively]. Moderately correlations with SYNTAX scores were detected for MPOa in patients with MI (n=60, r=0.59, p<0.001), and for IL-6 in the STEMI (r=0.41, p=0.02).

**Conclusion:** Serum NLR levels were independently higher in the ACS. MPOa and IL-6 levels were correlated with SYNTAX scores.

**Keywords:** Inflammation marker, Acute coronary syndrome, SYNTAX score

\* Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan. \*\* Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan. \*\*\* Erzincan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Erzincan. \*\*\*\* Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Erzincan.

Yazışma Adresi: Ergün Topal, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan. e-posta: ergun2050@gmail.com

Geliş Tarihi: 30.03.2015 Kabul Tarihi: 01.06.2015

☎: Bu çalışma, Erzincan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Ünitesi tarafından desteklenmiştir (EÜBAP, no: SAG-A-070114-0056)

## Giriş

Son yıllarda, subklinik aterosklerozdan akut koroner sendroma kadar olan yelpaze içinde rol oynayan birçok enflamasyon belirteci keşfedilmiş ve her geçen gün bunlara yenileri eklenmektedir. Bunlar arasında NLO, MPOa, hs-CRP, IL-6 ve fetuin-A sistemik ve vasküler enflamasyonda rol oynayan biyobelirteçlerdir. Bunların koroner arter hastalığında (KAH) risk gruplarının saptanması, hastalığın tanısına yönelik yeri ve önemi yanı sıra hangi test modellerinde belirleyici oldukları üzerinde araştırmalar devam etmektedir.<sup>1</sup>

Enflamasyon hem kararsız plak hasarının altında yatan önemli mekanizmalardan birisidir hem de AKS sonrası istenmeyen olayların gelişmesine öncülük eder. Anti-enflamatuvar bir medyatör olan fetuin-A hariç tutulursa, enflamasyonun tetiklemeyle diğerlerinin serum konsantrasyonlarındaki artışı, birçok aterotrombotik mekanizmalarla ilişkilidir (düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidatif modifikasyonu, damar duvarına monosit adezyonu/transmigasyonu veya matriks yıkım enzimlerinin aktivasyonu gibi).<sup>2-6</sup> Bu çalışmamızda, AKS ile başvuran hastalarda yukarıdaki belirteçlerin serumdaki düzeylerini ve SYNTAX (SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru ile olan ilişkisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

**Olguların özellikleri:** Prospektif, gözleme dayalı-keşitsel bir araştırma olarak planlanan bu çalışmaya, koroner anjiyografi (KAG) yapılan ardışık toplam 126 kişi dahil edildi ve iki ana grup oluşturuldu:<sup>1</sup> Muayene ve tetkiklerde KAH ön tanısı sonrası KAG'ye alınan, anatomik olarak normal koroner arterler saptanan ve kardiyak troponin I düzeyleri normal sınırlarda saptanan bireyler kontrol grubu olarak belirlendi (n=36).<sup>2</sup> İkinci ana grup ise hastanemize AKS ile başvuran hastalarda (AKS grubu, n=90). İlâveten, AKS grubu kendi üç alt gruba ayrıldı: Kararsız anjina pektoris (n=30), ST-segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (STYOME, n=30) ve ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME, n=30).

İskemik tipte göğüs ağrısı, fizik muayenede AKS'ye yönelik klinik bulguların varlığı, elektrokardiyografide (EKG) iskemik ST/T dalgası değişiklikleri ve kardiyak troponin I yüksekliği olmaması halinde kararsız anjina pektoris tanısı konuldu. STYOME tanısı; karakteristik göğüs

ağrısı ile birlikte troponin I yüksekliği ve varsa EKG değişikliği olarak en az ardışık iki derivasyonda  $\geq 0,1$  mV ST segment çökmesi durumunda ve nihayet STYME tanısı ise STYOME'den farklı olarak kılavuzda belirtildiği gibi<sup>7</sup> ST-segment yüksekliğinin varlığı halinde konuldu. Olguların bazal karakteristik özellikleri, KAH için risk faktörleri ve serum enflamasyon belirteç düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Dışlama kriterleri ise şunlardı:<sup>1</sup> akut veya bilinen kronik enflamatuvar hastalığı olanlar ya da kortikosteroid, bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaç tedavisi altında olanlar,<sup>2</sup> orta-ileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı,<sup>3</sup> normalin  $\geq 2$  katı karaciğer enzim yüksekliği,<sup>4</sup> kreatin düzeyi  $>1,5$  mg/dL,<sup>5</sup> malignite,<sup>6</sup> sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)  $<45\%$  veya Killip sınıf  $\geq 2$  akciğer ödemi,<sup>7</sup> orta-ileri kapak hastalığı,<sup>8</sup> önceden koroner stent, kalp pili gibi girişimsel kardiyak tedavi işlemleri ve baypas cerrahisi geçirilmesi,<sup>9</sup> KAG'de tanımlanmış koroner ektazi veya anevrizma varlığı.

Olgularda SVEF ölçümü modifiye Simpson yöntemi ile GE-Vivid S5 ekokardiyografi cihazında (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) 2,5-3,5 MHz transdüser kullanılarak başvurunun ilk 24 saati içinde yapıldı.

Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi, imzalı onamları alındı ve çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

**SYNTAX skor hesaplaması:** KAG, standart femoral veya radyal yaklaşım yolları ile 6/7 F kateterler kullanılarak tecrübeli kardiyologlar tarafından yapıldı. Kontrol grubu, kararsız anjina ve STYOME alt gruplarında KAG ilk 24 saat içinde gerçekleştirilirken, STYME alt grubunda ilk 12 saat içinde yapıldı. Tüm anjiyografik görüntüler KAG ünitesindeki cihaz belleğine otomatik olarak kaydedilerek SYNTAX skorlaması hesaplandı. SYNTAX skoru hesaplayıcı aygıt (versiyon 2,11, www.syntaxscore.com web sitesinde mevcuttur), KAG ile elde edilen ilk anjiyografik görüntülerden çapı  $\geq 1,5$  mm olan damarlarda ve darlık oranı  $\geq 50\%$  olan lezyonlardan hesaplanan algoritmik bir puanlama sağlar. SYNTAX skoru hesaplaması için alınmış anjiyografik görüntüler, olgu özelliklerinden habersiz şekilde tecrübeli iki girişimsel kardiyolog tarafından incelendi ve uzlaşıya varıldı.

**Serum biyobelirteç ölçümleri:** KAG işlemi esnasında, kontrast madde verilmeden önce arteriyel kılıftan kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu, toplam lökosit ve alt tiplerinin sayımları (nötrofil, lenfo-

sit ve diğerleri) otomatik kan hücre sayım cihazında yapıldı (Coulter® LH 750, Beckman Coulter, Inc.). MPOa, hs-CRP, IL-6 ve fetuin-A ölçümü amacıyla alınan kan örnekleri jelli serum seperatör tüplere konuldu ve 30 dakika içinde santrifüj işlemi başlatıldı. 15 dakika süreyle, 13.000 devir/dakikada ve 4 °C soğutmayla santrifüj edildikten sonra ayrılmış olan serum örnekleri, polipropilen tüplerde biyobelirteç ölçümleri yapılabildiği kadar -80 °C altında saklandı. Fluorimetrik MPOa kiti (ab111749, Abcam, Cambridge, USA) kullanılarak serum MPOa ölçümü bir spektrofotometre cihazı ile (Shimadzu RF-5301 Fluorimeter, Kyoto, Japan) tayin edildi. Serum hs-CRP, IL-6 ve fetuin-A ölçümleri ise enzim bağlı human immunoassay (ELISA) kitleri kullanılarak (hs-CRP için; KAPDB4360, DIA source ImmunoAssays S.A., Louvain-la-Neuve, Belçum/IL-6 için; KAP1261, DIA source Immuno Assays S.A., Louvain-la-Neuve, Belgium / fetuin-A için; Bio Vendor, LLC., USA) bir mikropate okuyucuda (BioTek Instruments, Inc., USA) hesaplandı.

**İstatistiksel analiz:** Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ortanca (medyan), çeyrek değerler arası genişlik (interquartile range; %25, %75) ve kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. İki ana grup karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki kare testi, sayısal değişkenler için verilerin dağılımlarına göre student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. AKS ile enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Serum belirteçleri ile SYNTAX skoru arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Anlamlı olarak tanımlanan tüm p değerleri <0,05 olarak tanımlandı ve istatistik testleri SPSS paket program, versiyon 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edildi.

## Bulgular

Olguların bazal karakteristik özellikleri, serum enflamasyon düzeyleri ve AKS grubu SYNTAX skorları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol ve AKS grupları arasında bazal değişkenler ve serum enflamasyon belirteç düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. AKS grubunda yaş, diyabet insidansı, beyaz küre ve nötrofil sayısı daha yüksek ancak SVEF, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyle-

ri daha düşüktü. İlâveten serum fetuin-A dışındaki serum NLO, MPOa, hs-CRP ve IL-6 düzeyleri, kontrol grubuna göre AKS grubunda daha yüksekti (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p=0,006$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,016$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların bazal karakteristik özellikleri, serum enflamasyon belirteç ve SYNTAX skor düzeyleri**

Değişken	Kontrol (n=36)	AKS (n=90)	p
Yaş, yıl	55,9 $\pm$ 10,1	64,4 $\pm$ 10,9	<0,001
Kadın cinsiyet, n (%)	17 (47)	39 (43)	0,69
Vücut kitle endeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 $\pm$ 4,5	28,5 $\pm$ 4,8	0,45
Hipertansiyon, n (%)	17 (47)	52 (57)	0,28
Diabetes Mellitus, n (%)	8 (22)	37 (41)	0,04
Hiperlipidemi, n (%)	11 (30)	41 (46)	0,12
Sigara içenler, n (%)	13 (36)	41 (46)	0,33
İlaç tedavisi alanlar, n (%)			
Antihipertansif tedavi	13 (36)	35 (39)	0,77
Antidiyabetik tedavi	6 (17)	22 (24)	0,34
Statin tedavisi	5 (14)	15 (17)	0,70
SVEF (%)	62 (58, 65)	52 (48, 56)	<0,001
Glukoz (mg/dL)	91,5 (83, 109)	110 (89, 159)	0,005
LDL kolesterol (mg/dL)	115 (84, 135)	122 (100, 158)	0,11
HDL kolesterol (mg/dL)	45 (41, 55)	42,5 (36, 50)	0,003
Trigliserid (mg/dL)	141 (95, 174)	141 (109, 200)	0,24
Hemoglobin (g/dL)	14,5 (13,3, 15,8)	14 (12,9, 15,4)	0,17
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ),	246 (202, 292)	246 (214, 288)	0,83
Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,3 (5,6, 8,3)	8,9 (7,3, 11,1)	<0,001
Nötrofil (10 <sup>3</sup> / $\mu$ L),	3,8 (3,0, 5,4)	6,0 (4,8, 8,3)	<0,001
Lenfosit (10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	2,3 (1,7, 3,0)	2,2 (1,4, 2,7)	0,08
NLO	1,8 (1,3, 2,2)	2,8 (1,9, 5,0)	<0,001
MPOa (nU/mL)	68,5 (30, 155)	142 (51, 277)	0,006
hs-CRP (mg/L)	3,4 (1,6, 9,8)	9,6 (5,2, 38,9)	<0,001
IL-6 (pg/mL)	0 (0, 6,1)	0 (0, 12,4)	0,016
Fetuin-A ( $\mu$ g/mL)	316 (257, 362)	281 (255, 333)	0,11
SYNTAX skoru	-	12 (7, 18,2)	

xxxKategorik değişkenler; n (%), normal dağılım gösteren sayısal değişkenler; ortalama  $\pm$  standart sapma ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (çeyrek değerler arası genişlik: %25, %75) olarak verilmiştir.

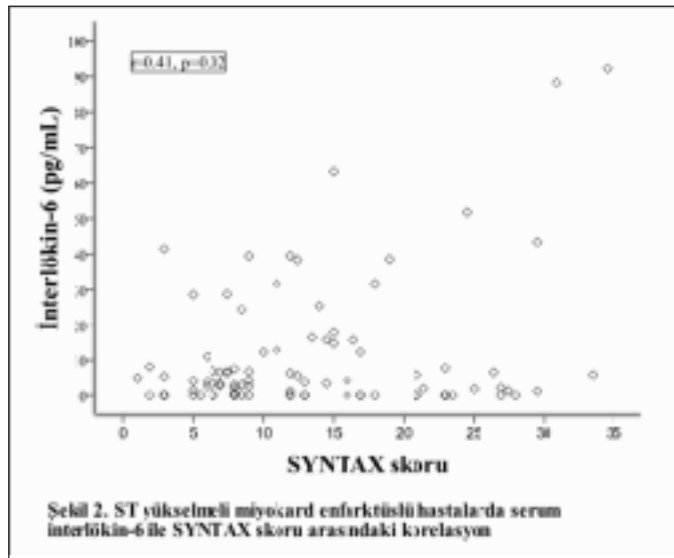
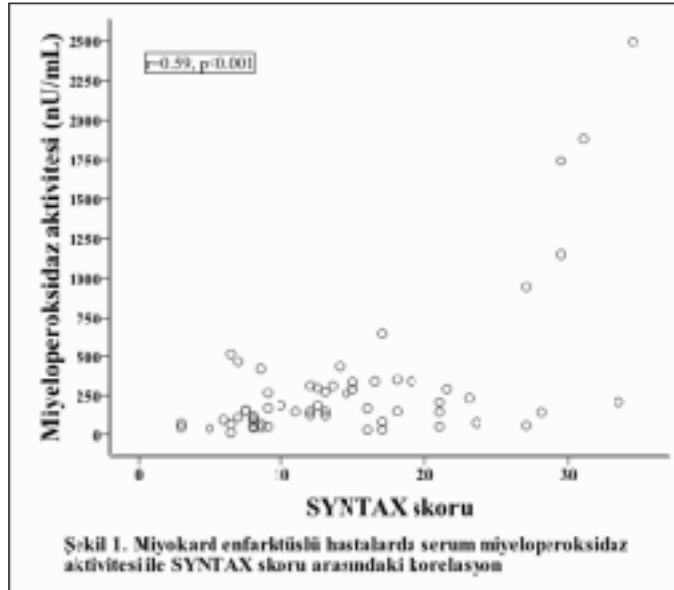
AKS: Akut koroner sendrom, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, hs-CRP: Yüksek duyarlılık CRP, IL-6: İnterlökin-6, MPOa: Miyeloperoksidaz

Her iki grup arasında bazal karakteristik özellikler ve diğer laboratuvar sonuçları farklılık gösterdiğinden AKS grubunda yüksek saptanan serum enflamasyon belirteçleri üzerine bağımsız etki eden değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı.

Akut koroner sendrom ve alt gruplarında ortanca SYNTAX skorları; AKS grubu için 12, kararsız anjina için 7,7, STYOME için 10,5 ve STYME için 14,2 idi.

Akut koroner sendrom alt gruplarında serum belirteçlerine yönelik yapılan korelasyon analizinde; SYNTAX skorları ile miyokard enfarktüsü hastalarının serum MPOa düzeyleri arasında orta düzeyde korelasyon (STYOME için;

$r=0,60$ ,  $p<0,001$ , STYME için;  $r=0,59$ ,  $p=0,001$  ve tüm miyokard enfarktüsli hastalar için;  $n=60$ ,  $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 1) ve STYME alt grubunda serum IL-6 düzeyleri arasında yine orta düzeyde korelasyon görüldü ( $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ) (Şekil 2).



## Tartışma

Ateroskleroz oluşumu, yaygınlığı ve plak rüptürü gelişmesinde enflamasyon önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres, modifiye lipoproteinler/ lökositler ve endotel adezyon molekülleri damar duvarında endotel hasarı başlatırlar.<sup>2</sup> Aktive nötrofil, artmış sitokin ve litik enzim sekresyonu aterosklerotik fibröz kapsülü inceltip plak hasarına yol açabilmektedir. NLO, koroner trombüs formasyonu ve AKS hastalarında hastane içi ve sonrası uzun dönem istenmeyen olaylarla ilişkili bulunmuştur.<sup>8-11</sup>

MPO bir peroksidaz enzim olup, nötrofil granüllerden salınır, damar duvarında oksidatif reaksiyonlarda katalitik etki gösterir.<sup>4</sup> MPO'nun aterosklerotik etkileri; LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonu, HDL kolesterol fonksiyonu azalması, nitrik oksit biyoyararlanımında azalma ve metalloproteinazların aktivasyonu ile plak stabilizasyonunda bozulma ile ilişkilidir.<sup>5</sup> Mevcut kanıtlar serum MPO'nun göğüs ağrısı ünitesinde hastalar için prognostik değer taşıdığını ve AKS'de tanılabilir doğruluğu artırdığı yönündedir.<sup>12,13</sup> CRP, ateroskleroz ve AKS ile ilişkili nonspesifik bir enflamasyon belirteci olup hepatositlerde üretilir, okside LDL kolesterole bağlanarak ve damar duvarında monosit adezyon/ transmigasyonu artırarak kompleks aterosklerotik yolları başlatır.<sup>3,6,14,15</sup> IL-6, T hücreleri ve makrofajlardan salınır, matriks yıkım enzimlerini indükler ve monosit kemotaktik protein-1 ile adezyon moleküllerini artırır.<sup>16</sup> Yükselmış IL-6 düzeyleri gelecekte miyokard enfarktüsü oluşum riskini artırır.<sup>17</sup> Fetuin-A ise, anti-inflamatuar bir glikoprotein olarak diğer belirteçlerden farklıdır. Karaciğer hücrelerinde üretilir, kemik mineralizasyonu ve kalsifikasyon yanı sıra metabolik hastalıklar (insülin rezistansı, diyabet ve obezite gibi) ve inme ile ilişkilidir.<sup>18</sup> Düşük fetuin-A düzeyleri koroner kalsifikasyon artışıyla ve bu düşük düzeyler CRP yüksekliğiyle birlikte olunca AKS'de artmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>19,20</sup>

Çalışmamızda AKS hastalarında KAG öncesi 5 farklı, çoklu biyobelirteç ölçümüyle AKS ve alt gruplarında çalışma gücünü artırmayı amaçladık. Fetuin-A dışındaki tüm belirteçleri AKS grubunda artmış olarak saptadık. Ancak çoklu lojistik regresyon analizinde, bu belirteçler içinde yalnızca NLO bağımsız olarak AKS ile ilişkiliydi. Özellikle vurgulamak gerekir ki aynı zamanda ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, NLO testinin önemini daha da artırmaktadır. Nötrofil ve NLR'nin kompleks KAH ve koroner trombüs oluşumu ile ilişkili olduğu önceki birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>8-11,21,22</sup> Biz diğer çalışmalardan farklı olarak, özellikle AKS alt gruplarında, bu enflamasyon belirteçlerinden diğer değişkenlerden etkilenmeyenleri belirlemek ve SYNTAX skoru ile korelasyonları araştırdık.

SYNTAX skorlaması koroner lezyonun karakteristik özelliklerini, bu lezyonların sayısı, yerini ve trombüs ya da total oklüzyon varlığını hesaba katan genel kabul görmüş bir sınıflamadır.<sup>23</sup> Magro ve ark.<sup>24</sup> daha yeni bir SYNTAX skorlaması (MI SYNTAX skoru) geliştirdiler ve bu skorlama STYME hastalarında primer perkütan koro-

ner girişim ile ilgili bir risk katmanlama aracı olarak dikkati çekti.<sup>25</sup> Bizim çalışmamıza STYME dışındaki diğer alt gruplar da dahil olduğundan, bu skorlamayı kullanmadık. Sonuçlarımızda serum MPOa düzeyleriyle tüm miyokard enfarktüsülü hastaların SYNTAX skorları arasında ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 1) ve yine IL-6 ile sadece STYME hastaların SYNTAX skoru arasında orta düzeyde korelasyon vardı ( $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ) (Şekil 2). Böylece çalışmamızda, aterosklerozun yaygınlığı ve şiddetinin enflamasyon ile ilişkili olmasına yönelik olarak miyokard enfarktüsülü hastalarda enflamasyonun SYNTAX skoru ile ilişkili olduğu ve hatta orta-yüksek SYNTAX skorlu miyokard enfarktüsülü hastalar (SYNTAX skoru  $>22$ ,  $n=17$ ) değerlendirildiğinde korelasyon katsayılarının daha yüksek olduğu görülmüştür (MPOa için  $r=0,69$  ve IL-6 için  $r=0,56$ ).

Önceki araştırmalarda, kararsız anjina pektorisli hastalarda hs-CRP, IL-6 ve MPO düzeylerinin yükseldiği ve kararlı anjinalı hastalarla karşılaştırıldığında bu artışın lezyon kompleksitesi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>26,27</sup> Çalışmamızda, farklı olarak kararlı anjina grubu karşılaştırması yapılmadı ve miyokard enfarktüsülü hastalardan farklı olarak kararsız anjina alt grubunda serum biyobelirteç düzeyi ile SYNTAX skoru arasında bir korelasyon görülmedi. Bu korelasyon kaybının, STYOME ve STYME alt gruplarına göre kararsız anjina alt grubunda anlamlı olarak daha düşük SYNTAX skorlarının olmasıyla ( $p=0,04$  ve  $p=0,01$ ) ilgisi olduğu söylenebilir.

Öte yandan, çalışmaya aldığımız AKS'li hastalar; STYME grubu ve diğerleri olarak da gruplandırılabilir. Halihazırda 2014 ACC/AHA kılavuzunda ST yükselmeli olmayan AKS grubu hastaların yönetimi ve tedavisi ayrı bir başlık altında ele alınmıştır. Bu noktada çalışmamızda STYME hasta grubunda görülen korelasyonun aksine, ST yükselmeli olmayan AKS grubunda ( $n=60$ ) SYNTAX skoru ile enflamasyon belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Akut koroner sendrom grubunda daha düşük serum

fetuin-A görülmesine rağmen kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Fetuin-A bir kalsifikasyon inhibitörü olup kalsifik kapak hastalarında serum düzeyi azalmaktadır.<sup>19,28</sup> Bilgir ve ark.<sup>29</sup> akut miyokard enfarktüsünde serum fetuin-A'nın düştüğünü gösterdiler. Literatürde fetuin-A'nın AKS'deki rolünün ne olduğu tartışılmış ve çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir.<sup>17,30</sup> Akut miyokard enfarktüsü esnasında serum fetuin-A düzeyleri değişmekte; ilk saatlerde serum düzeyleri azalırken, iyileşme döneminde normale yaklaşmaktadır.<sup>31</sup> Koroner kalsifikasyonun şiddeti, kan örneklerinin alınma zamanı, enflamatuvar dengesizlik<sup>19</sup> ve diurnal değişim<sup>32</sup> gibi faktörler fetuin-A'nın serum düzeylerini etkileyebilir. Bu çalışmada koroner kalsiyum skorlama testi yapılmamıştır ancak anjiyografik değerlendirmede görsel olarak koroner kalsifikasyon düşüktür ve bu dolaylı olarak SYNTAX skorlarına yansımış olabilir. Ayrıca, AKS hastalarında son göğüs ağrısı atağı sonrası kan örnekleri alınma zamanına kadar geçen süre; kararsız anjina, STYOME ve STYME alt grupları için sırasıyla  $14\pm 6.5$ ,  $10.6\pm 5.6$  ve  $6.2\pm 2.5$  saat şeklindeydi.

Çalışmamızda kronik kalp yetersizliği veya orta-ileri sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışlandı çünkü kalp yetersizliğinin enflamasyonu artıran bir süreç olduğu bilinmektedir.<sup>33</sup> SVEF bağımsız olarak AKS ile ilişkiliydi (AKS grubunda ortanca SVEF= %52) ve SYNTAX skoru ile zayıf korelasyon gösterdi ( $r= -0,31$ ,  $p=0,003$ ).

Hastaların sayısının az olması ve tek kan örnekleri nedeniyle serumdaki biyobelirteç düzeylerindeki aralıklı değişimin izlenememesi çalışmamızın temel kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, AKS hastalarında serum NLO, diğer değişkenlerden bağımsız olarak ilk 24 saatte yükselmektedir. Serum IL-6 ile MPOa düzeyleri ise miyokard enfarktüsülü hastalarda KAH şiddetinin göstergesi olan SYNTAX skoru ile korelasyon göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Zhang M, Lu S, Wu X, et al. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions. A 3-year follow-up study. *Int Heart J* 2012;53:85-90.
2. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009;53:317-33.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
4. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994;94:437-44.
5. Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular

- disease risk stratification? *Clin Chem* 2009;55:1462-70.
6. Yousef O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:397-408.
  7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
  8. Tanındı A, Erkan AF, Ekici B, Alhan A, Töre HF. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion. *Turk Kardiyol Dern Arş* 2014;42:125-30.
  9. Gazi E, Bayram B, Gazi S, et al. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:155-9.
  10. Yılmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, et al. White Blood Cell Subtypes and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 [Epub ahead of print].
  11. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:636-42.
  12. Searle J, Shih J, Muller R, et al. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:203-10.
  13. Granér M, Tikkanen E, Rimpilä O, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain. *Ann Med* 2013;45:322-27.
  14. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
  15. He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010;96:339-46.
  16. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101:1372-78.
  17. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
  18. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5:124-46.
  19. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21:281-85.
  20. Lim P, Moutereau S, Simon T, et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol* 2013;111:31-7.
  21. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110:875-88.
  22. Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2014; 9: e108183.
  23. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.
  24. Magro M, Nauta S, Simsek C, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAXscore study. *Am Heart J* 2011;161:771-81.
  25. Magro M, Räber L, Heg D, et al. The MI SYNTAX score for risk stratification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for treatment of acute myocardial infarction: a substudy of the COMFORTABLE AMI trial. *Int J Cardiol* 2014;175:314-22.
  26. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:133-6.
  27. Naruko T, Furukawa A, Yunoki K, et al. Increased expression and plasma levels of myeloperoxidase are closely related to the presence of angiographically-detected complex lesion morphology in unstable angina. *Heart* 2010;96:1716-22.
  28. Mukhopadhyay S, Pandit BN, Saran RK, et al. Systemic and local levels of fetuin-a in calcified mitral valves of rheumatic heart disease. *J Heart Valve Dis* 2014;23:55-65.
  29. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49:1281-5.
  30. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
  31. Mathews ST, Deutsch DD, Iyer G, et al. Plasma alpha2-HS glycoprotein concentrations in patients with acute myocardial infarction quantified by a modified ELISA. *Clin Chim Acta* 2002;319:27-34.
  32. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Kaski JC. Inflammatory systemic biomarkers in setting acute coronary syndromes-effects of the diurnal variation. *Curr Drug Targets* 2009; 10:1001-8.
  33. Reina-Couto M, Carvalho J, Valente MJ, et al. Impaired resolution of inflammation in human chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2014;44:527-38.