



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE SİSTEMİK İMMÜN-  
İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Uğur DELİKTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE SİSTEMİK İMMÜN-  
İNFLAMASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Uğur DELİKTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Alparslan BİRDANE**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
Gereç Ve Yöntem .....	15
Bulgular .....	21
Tartışma Ve Sonuç .....	33
Kaynaklar .....	38
Kısaltmalar .....	45
Teşekkür .....	47
Özgeçmiş .....	48

## ÖZET

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. İnflamasyona ait çeşitli belirteçleri kullanarak KAH'nin varlığı ve ciddiyetini göstermek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle stabil KAH' de hastalığın ciddiyetini göstermek amacıyla ve prognostik değerini inceleme amacıyla yapılan çalışmalarda platelet, nötrofil, lenfosit sayımlarını içeren nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve C-reaktif protein (CRP) belirteçleri kullanılmıştır. İnflamasyon belirteçleri aracılığıyla hesaplanan yeni bir parametre olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ) değeri hastaların immünotromboz ve inflamatuvar durumunu göstermektedir. Sistemik immün inflamasyon indeksi toplam platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı temelinde oluşturulmuş bir parametre olup kanserden kalp yetmezliğine kadar pek çok hastalıkla ilişkisini araştıran bilimsel çalışmalara konu olmuştur.

Bu tez çalışmasında stabil seyreden aterosklerotik KAH'nın ciddiyeti ile yeni bir immün inflamatuvar gösterge olan Sİİ'nin arasındaki ilişkiyi inceledik. Literatürde bu konuyla ilgili olgu sayılarının çok olmadığı az sayıda bilimsel çalışma vardır. İnflamasyonla aterosklerotik hastalıkların arasındaki ilişki pek çok bilimsel çalışmayla çeşitli yönleriyle incelenmeye devam etmektedir.

Çalışmamızda hastalara yapılan koroner anjiyografi (KAG) ile koroner arter darlığı %50 ve üzerinde olanlar KAH grubu, koroner arter darlığı %50'nin altında olanlar KAH olmayan grup olarak iki gruba ayrıldı. Koroner arter darlığının ciddiyeti kantitatif olarak SYNTAX skoru (SxS) ile hesaplandı. KAH grubu da SxS skoruna göre 0, 1-22, 23-31, 32 ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldı. Hastaların KAG öncesi alınan tam kan sayımı ve biyokimya sonuçlarından NLR, PLR ve Sİİ parametreleri elde edildi.

Bu çalışmanın amacı KAH varlığı ve ciddiyetinin Sİİ ile ilişkisini ortaya koymaktır. Çalışmaya 411'i (%63,2) erkek, 239'u (%36,8) kadın olmak üzere toplam 650 hasta dâhil edildi. 262 (%40,3) hasta KAH grubu, 388

(%59,7) hasta KAH olmayan grup olarak ikiye ayrıldı. Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında KAH olan grubunda, median NLR ( $p<0,001$ ) ve Sİİ ( $p<0,001$ ) değerlerinin, KAH olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı açıdan anlamlı olduğu izlendi. Koroner anjiyografi sonucuna göre 4 ayrı SxS grupları arasında Kruskal Wallis H testine göre NLR ( $p<0,001$ ) ve Sİİ ( $p<0,001$ ) değerleri için istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık bulundu. ROC eğrisi analizinde kesme puanı:545,79 olan Sİİ parametresinin %69 duyarlılık, %69 özgüllük ile ciddi koroner lezyonu öngördü. Sonuç olarak stabil angina pektorisli hastalarda kullanılan düşük maliyetli, kolay hesaplanabilen Sİİ parametresi ile yüksek SxS değeri olması arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, Syntax Skoru, Stabil Angina Pektoris, Koroner Arter Hastalığı

## SUMMARY

### **Retrospective Investigation Of The Relationship Between Coronary Artery Disease Severity And The Systemic Immune Inflammation Index**

Inflammation plays an important role in the development of atherosclerotic coronary artery disease (CAD). Numerous studies have been conducted to demonstrate the presence and severity of CAD using various markers of inflammation. In studies conducted to show the severity of the disease and to examine its prognostic value, especially in stable CAD, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and C-reactive protein (CRP) markers including platelet, neutrophil and lymphocyte counts were used. The systemic immune-inflammation index (SII), a new parameter calculated by means of inflammation markers, shows the immunothrombosis and inflammatory status of the patients. The systemic immune-inflammation index is a parameter based on total platelet count and neutrophil/lymphocyte ratio and has been the subject of scientific studies investigating its relationship with many diseases, from cancer to heart failure.

In this research thesis, we examined the relationship between the severity of stable atherosclerotic CAD and SII, a new immune inflammatory indicator. In the literature, there are few scientific studies on this subject where the number of cases is not high. The relationship between inflammation and atherosclerotic diseases continues to be examined in various aspects by many scientific studies.

In our study, patients with coronary angiography (CAG) were divided into two groups as CAD group with 50% or more coronary artery stenosis, and non-CAD group with coronary artery stenosis below 50%. The severity of coronary artery stenosis was calculated quantitatively with the SYNTAX score (SxS). The CAD group was also divided into four groups according to the SxS score as 0, 1-22, 23-31, and 32 and above. NLR, PLR and SII

parameters were obtained from the complete blood count and biochemistry results of the patients before CAG.

The aim of this study is to reveal the relationship between the presence and severity of CAD and SSI. A total of 650 patients, 411 (63.2%) male and 239 (36.8%) female, were included in the study. 262 (40.3%) patients were divided into CAD group and 388 (59.7%) patients were divided into non-CAD group.

When the laboratory parameters were compared, it was observed that the median NLR ( $p < 0.001$ ) and SII ( $p < 0.001$ ) values in the group with CAD were statistically significant compared to the group without CAD. According to the results of coronary angiography, a statistically significant difference was found between the 4 different SxS groups for NLR ( $p < 0.001$ ) and SII ( $p < 0.001$ ) values according to the Kruskal Wallis H test. In the ROC curve analysis, the cut-off point of the SII parameter was 545,79, and the sensitivity and specificity of 69% predicted severe coronary lesion. As a result, it was determined that there is a significant relationship between the low-cost, easy-to-calculate SII parameter used in patients with stable angina pectoris and the high SxS value.

**Key words:** Systemic Immune-Inflammation Index, Syntax Score, Stable Angina Pectoris, Coronary Artery Disease

## GİRİŞ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada insan yaşamını tehdit eden en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. 2016 yılındaki tüm ölümlerin %31'inin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara bağlı olduğu ve bu sayının yaklaşık 17,9 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir (1). Yapılan birçok çalışmada koroner aterosklerozun ciddi anlamda geciktirilebilen veya önlenebilen bir hastalık olduğu vurgulanmakta olup, önlenebilen risk faktörlerinin kontrol altına alınması sonucunda insidansın azaltılabildiği multifaktöriyel hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (2). Bu nedenle de aterosklerozun patogenezi risk faktörleri ve nasıl ortaya çıktığı ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır.

Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), aile öyküsü, sigara, alkol gibi önlenebilen veya önlenemeyen faktörlerin her biri KAH riskini artırmaktadır. Ancak bu risk faktörleri KAH olgularının belirli bir kısmını açıklamaktadır. Bireylerin KAH riskini hesaplamak için başka risk faktörleri de araştırmaya dâhil edilmelidir. Damar duvarındaki endotel hücreleri, düz kas hücreleri, trombosit, beyaz kan hücreleri ve makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli yapı taşlarıdır (3).

Aterosklerozla çoğu zaman birlikte olan KAH'nin varlığı ve ciddiyetini göstermek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hastalığın patogenezindeki mekanizmalar aydınlatılmak suretiyle ortaya konulan bilimsel gelişmeler sonucunda KAH' nin önlenmesinde önemli adımlar atılmaya çalışılmaktadır.

Ateroskleroz ve KAH' nin gelişiminde inflamasyon önemli rol oynamaktadır (4,5). İnflamasyon belirteçleri kullanılarak farklı çalışmalarda bu etiyolojik ilişki gösterilmeye çalışılmıştır (6–8).

Özellikle stabil KAH' de hastalığın ciddiyetini göstermek ve prognostik değerini inceleme amacıyla yapılan çalışmalarda platelet, nötrofil, lenfosit sayımlarını içeren nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve CRP belirteçleri kullanılmıştır (9).



İnflamasyon belirteçleri aracılığıyla hesaplanan yeni bir parametre olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ) hastaların immünotromboz ve inflamatuvar durumunu göstermektedir (10). Sistemik immün-inflamasyon indeksi toplam platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı temelinde oluşturulmuş bir parametre olup kanserden kalp yetmezliğine kadar pek çok hastalıkla ilişkisini araştıran bilimsel çalışmalar yapılmış olup halen bu konuda devam eden çok sayıda araştırma bulunmaktadır (11).

Bu tez çalışmasında stabil seyreden aterosklerotik koroner arter hastalığının ciddiyeti ile yeni bir immün inflamatuvar gösterge olan Sİİ' nin arasındaki ilişkiyi inceledik. Literatürde bu konuyla ilişkili olgu sayısının fazla olmadığı az sayıda bilimsel çalışma vardır. İnflamasyonla aterosklerotik hastalıkların arasındaki ilişki pek çok bilimsel çalışmayla çeşitli yönleriyle incelenmeye devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyetinin Sİİ ile ilişkisini ortaya koymaktır.

## **I. GENEL BİLGİLER**

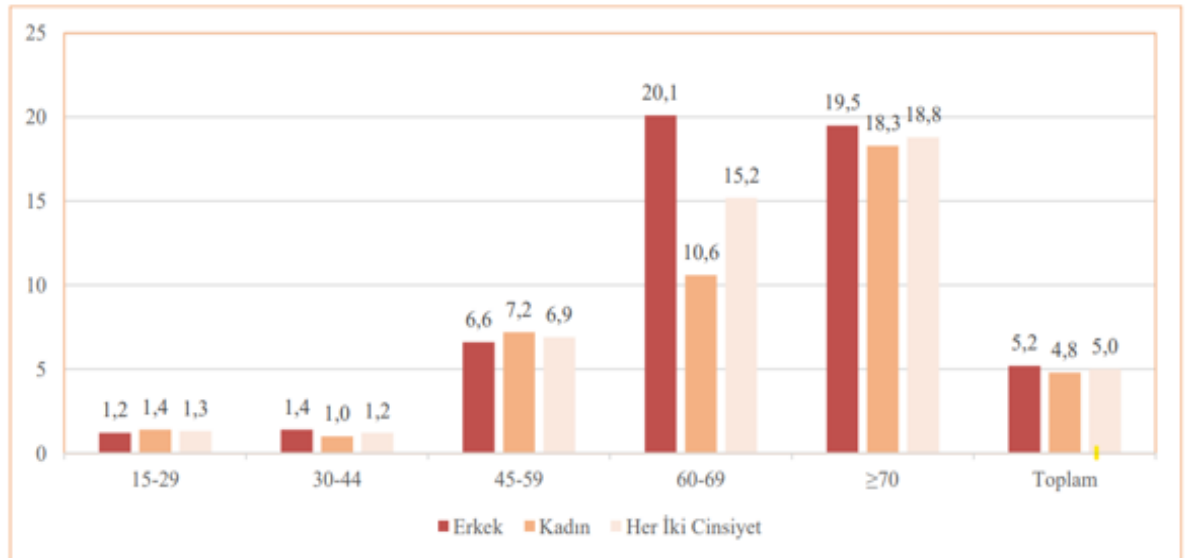
### **1. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığı tüm dünyada en sık görülen mortalite ve ciddi morbidite nedenidir. Miyokard infarktüsü (Mİ) vakalarında sebep koroner arterlerde gelişen ateroskleroz sürecidir. Miyokard infarktüs tablosunun %45'i 65 yaş altındaki hastalarda görülür. Koroner arter hastalığı sebebiyle gerçekleşen ölümlerde erkeklerin %37'si, kadınların %29'u 55 yaş altındadır (12). Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Çalışması, 2017 yılı verilerine göre ülke nüfusunun Mİ ya da kalp hastalığına bağlı angina veya serebrovasküler inme geçirmiş olması %5 olarak tahmin edilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sıklığı "15-29" ve "45-59" yaş grupları arasında kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Diğer yaş gruplarında ise bu oran erkek hastalarda daha

yüksek görülmüştür. Kalp hastalığına bağlı anjina ya da miyokard infarktüsü veya inme geçirme sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. “15-29” arasında ki yaş grubunda %1,3 olan bu oran “>70” yaş grubunda %18,8’e kadar çıkmaktadır (1) (Tablo-1).

Ateroskleroz gelişimi KAH’ ye sebep olan en önemli mekanizmadır. Koroner arter hastalığının neden olduğu morbidite ve mortaliteyi en aza indirebilmek için yapılması gereken en önemli tedbir risk faktörlerini azaltmaktır. Majör risk faktörleri DM, HT, HL ve sigara olan koroner arter hastalığının diğer risk faktörleri ise; aile anamnezi, obezite, cinsiyet, sedanter yaşam, hemostatik faktörler, homosisteinemi, psikolojik faktörler, alkol ve uyuşturucu madde kullanımınıdır. Düzeltilebilir risk faktörleri ne kadar çok kontrol altına alınabilirse aterosklerotik damar hastalıklarının tedavisinin etkinliği de o derece artmaktadır (13).

**Tablo-1:** Cinsiyete göre kalp krizi yada angina yüzdesi (1)



## 2. Ateroskleroz

### 2.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Aterosklerotik kalp hastalıkları, dünya genelinde damar hastalıklarının en sık nedenlerindedir. Aterosklerotik damar hastalığı genetik ve çevre etkileşiminin bir örneğidir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel risk faktörlerinin de tetiklemesiyle proinflamatuvar süreç başlar. Koroner arter dolaşımının etkilenmesiyle stabil angina pectoris, anstabil angina pectoris ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır. İskemik serebrovasküler olay (SVO), geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı gibi kalp dışı hastalıklarda da yine ateroskleroz önemli rol oynamaktadır (1).

Koroner arter hastalığı başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en sık ölüm nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de koroner arter hastalığı en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (14). 2015 yılında dünya genelinde tüm ölümlerin %31'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle gerçekleşmiş olup yaklaşık 17 milyon insan bu hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir (15).

Aterosklerotik kalp hastalıklarının en yaygın bilinen risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, sedanter yaşam, dislipidemi, hipertansiyon, alkolizm, diyabetes mellitus, infeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, homosisteinemi ve böbrek yetmezliğidir. Bu faktörler yaşam boyunca kümülatif bir etki yaratmaktadır.

Lipid bozuklukları özellikle serum LDL-kolesterol (low density lipoprotein) yüksekliği, total kolesterol>200 mg/dL olması, HDL-kolesterol (high density lipoprotein) nin düşük olması, trigliserit düzeyinin>150 mg/dL olması, lipoprotein(a)'nın yüksek olması şeklinde sınıflandırılabilir (12).

2004'te Avrupa ülkelerinde INTERHEART çalışmasında risk faktörleri incelenmiş ve hipertansiyonun MI'de ölüm oranlarını 2 kat artırdığı, diyabetes mellitusun 3 kat artırdığı ve diyabetin obezite, sigara, hiperlipidemi gibi faktörlerin etkilerini potansiyelize ettiği gibi sonuçlar çıkmıştır (16).

## 2.2. Aterosklerozun Patogenezi

Damar intima, media ve adventisiya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İntima tabakası tek sıralı endotel hücrelerinden meydana gelir. Endotelin dışında lamina elastika interna tabakası, intima ve media tabakasını ayırmaktadır. Bu tabakanın dışındaki media tabakasında bağ dokusu hücrelerine dönüşme yeteneği olan düz kas hücreleri bulunmaktadır. En dış tabaka olan adventisiya tabakası ise gevşek bağ dokusu yapısı içermekte ve besleyici görevi olan vasa vasorum adındaki damar yapısından meydana gelmektedir (15).

Ateroskleroz; hiperlipidemi, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus gibi risk faktörleriyle hasarlanmış damar yapıları ve lipid oksidasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo-2). Tüm damarsal yapılarda görülebilmektedir. İntima tabakasının kalınlaşması ve lipid birikimi ile karakterizedir. Merkezde lipid materyali ve etrafında fibröz plak yapısı şeklinde oluşmaktadır (4).

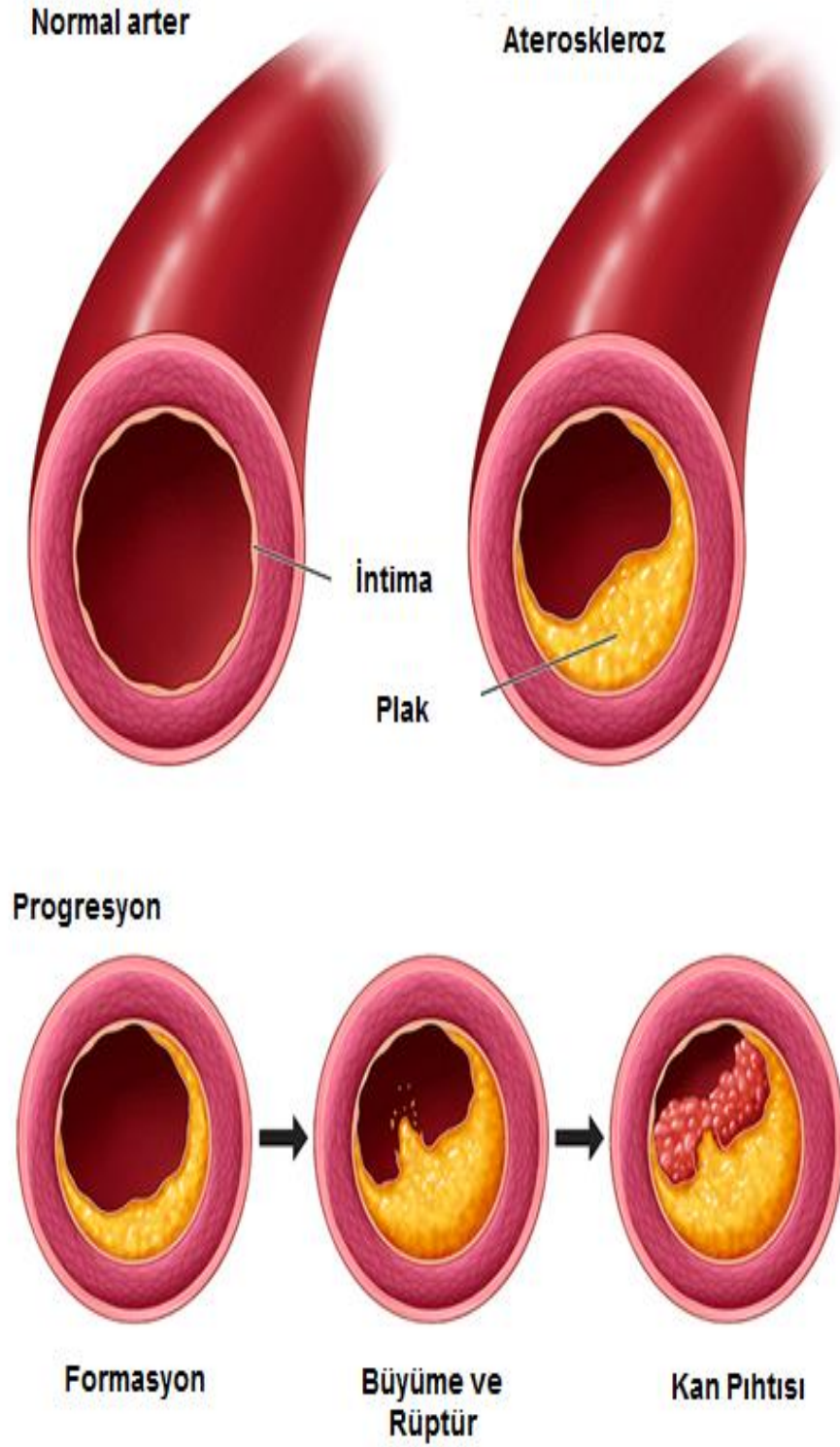
**Tablo-2:** Ateroskleroz risk faktörleri

Hipertansiyon	İnflamasyon
Diyabetes mellitus ve insülin direnci	Tütün ve alkol kullanımı
Bozulmuş kolesterol ve lipoprotein düzeyleri	Stres
Obezite	Düzensiz beslenme
İleri yaş	Sedanter yaşam
Ailesel kardiyak hastalık öyküsü	Uyku apnesi

Aterosklerozun risk faktörleri deneysel çalışmalarda inflamatuvar yanıtı başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Sistemik akut faz reaktanları aktive olurken aynı zamanda endotelden

sinyaller oluşmaya başlar. Plazmadan kaynaklanarak oluşan aterojenik lipoprotein, gelişen aterosklerozun arter intimasında birikir. Bu birikmeye karşı karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıt gelişir (17). Aterosklerotik süreç temelde arter duvarının intima tabakasında sınırlanırken; lipidler ve inflamatuvar hücreler aracılığıyla intima tabakasına infiltre olarak fibrozis oluşur (18). Başta okside lipidler olmak üzere lipoprotein kaynaklı lipidlerin birikmesi sonucunda arter yapısına zarar verdiği ve düz kas hücrelerine bağımlı onarım sürecini başlattığı düşünülmektedir (19). Bu iyileşme reaksiyonları skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşumuna sebep olur. Devamlı travma ile iyileşme reaksiyonları durdurulduğu vakit oluşan skar dokusu hipertrofiye uğrar. Böylece aterosklerotik plakların neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (20). Aterosklerotik sürecin klinik bulguları, plağın oluşum ve hipertrofiye uğrayarak gelişmesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve olası rüptür olması ile ilişkilidir (19) (Şekil-1).

## Aterosklerozis



Şekil-1: Ateroskleroz evreleri (Cleveland Clinic, 2022)

### 2.2.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel insan vücudunda bulunan en büyük organ sistemidir. Özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşan bu organ sistemi mekanik ve hormonal uyarıcıları algılama, bazı fonksiyonel vazoaktif maddeleri salgılama özelliğine sahiptir. Vasküler tonusun devamlılığı, antitrombotik süreç ve antiinflamatuvar etkiler endotel hücrelerinin fonksiyonlarının bazılarıdır (21). Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim, nitrik oksit (NO) gibi vazoaktif aminler, interleukin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden madde üretimi, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri üretimi yapılır. Birçok sayıda üretilen bu vazoaktif maddelerin birbirleriyle karşılıklı etkileşimi sonucunda vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, inflamasyon sürecinin düzenlenmesi ve trombozla antikoagülasyon dengesinin sağlanmasında etkin görev alır. Bu nedenle aterosklerotik sürecin başlangıcı endotel fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilmektedir (22).

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1) isimli iki lökosit adezyon molekülü, endotel hücre yüzünde bulunmaktadır (23). Diğer bir lökosit adezyon kategorisini ise selektinler oluşturmaktadır. E-selektin çoğunlukla polimorfonükleer lökositleri bir araya getirirken, nadiren aterom plakların erken döneminde de bulunmaktadır (24). Kan dolaşımında bulunan inflamatuvar hücreler; ICAM-1, VCAM-1 ve selektinler aracılığı ile subendotel aralığa geçişi kolaylaşmaktadır. Normal sağlıklı bir endotel seçici geçirgen bariyer olmakla birlikte non-trombojenik yüzey ve birçok vazoaktif madde ile bağ doku üretiminde görevli aktif bir dokudur (22). Oldukça sıkı bağları olmasına karşın endotelin zedelenmesi ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişini hızlandırdığı öne sürülmektedir. Ateroskleroz sürecini asıl hızlandıran basamağın serbest lipoprotein subendotelyuma girişiyle başlayan oksidasyon işlemlerinin olduğu izlenmiştir (25). Aterogenezdeki zincirleme olayları tetikleyen ilk temel basamak LDL kolesterolün oksidasyonudur. Sağlıklı bir endotel hücre yüzeyi heparan sülfat ile kaplıdır ve ürettiği PGI<sub>2</sub>

sayesinde endotel yüzeyi nontrombojeniktir. PGI<sub>2</sub> trombosit agregasyon inhibitörü iken aynı zamanda çok kuvvetli bir vazodilatör etkiye de sahiptir. Endotelin tarafından salınan ve prokoagülan etkiye sahip olan von Willebrand faktörü de pıhtılaşma faktörü özelliğini sadece yaralanma durumunda açığa çıkardığı düşünülmektedir. Endotelden köken alan NO ise bilinen en kuvvetli vazodilatördür (26). Bunun yanında NO, düz kas hücre proliferasyonunu, lökositlerin adezyonunu, trombositlerin agregasyonunu, inflamatuvar hücrelerin değişimini ve doku faktörünün sentezini inhibe eder (27). Endotel disfonksiyonunda görev alan bir başka faktör ise Endotelin-1 (ET-1)'dir ve bu faktör hücreler tarafından üretilen en kuvvetli vazokonstriktör polipeptittir (28). DM, HT, HL gibi kronik hastalıklar ve sigara gibi risk faktörlerinin etkileri sonucunda endotel kaynaklı vazokonstriktif ve vazodilatör faktörler arasındaki denge bozulur ve netice olarak endotel disfonksiyonu oluşur (21). Nitrik oksitin biyoaktivitesindeki azalma, endotelyal hasar ile oluşan LDL oksidasyonu, inflamatuvar hücrelerinde okside olan LDL ile etkileşime girerek köpük hücreleri oluşur. Endotel disfonksiyon devamında subklinik ateroskleroza ve nihai olarak da akut koroner hastalık tablosuna ya da diğer vasküler sendromlara ilerleyebilir (22).

### **2.2.2. Köpük Hücrenin Oluşumu**

Makrofaj hücreleri okside lipoproteinleri içerisine alarak kolesterolün birikmesini ve bunun sonucunda lipid dolu köpük hücrelerine dönüşür. Bu oluşan köpük hücreleri ateroskleroz sürecinin temel hücresidir. Makrofajlar okside LDL'yi temizleyici reseptör aracılığıyla içerisine almaktadır. Lizozoma girmesiyle beraber bu ligandlar parçalanırlar. Hidrolize olan kolesterol esterleri makrofajın sitoplazması içinde yeniden esterifiye edilerek, intrasellüler damlacıkları oluşturur. Okside LDL'nin makrofaj içine alınması devam ettikçe lipid yüklü köpük hücrelerin oluşumuna kadar lipid damlacıkları birikmeye devam eder (29).



### **2.2.3. Lipid Çekirdeği Oluşumu**

Aterosklerotik süreçte lezyon ilerledikçe hücre dışındaki lipid birikimi de başlar. Dolaşımda bulunan LDL'nin direkt intimada bulunan proteoglikanlara bağlanması veya oluşan köpük hücrelerin ölümüyle depo edilen kolesterol esterlerinin ortaya çıkması ekstraselüler lipidin muhtemel kaynağı olur. Neticede oluşan lipid çekirdek, intimada yer alan bağ dokunun içindeki kolesterol ve hücre ölümlerinden kalan ürünlerin oluşturduğu boşluklardır (18).

### **2.2.4. Fibröz Kılıf Oluşumu**

Olgunlaşan aterom plağında bulunan lipid çekirdeğinin üzeri çoğunlukla düz kas hücrelerinden ve onların ürettiği bağ dokudan oluşan fibröz başlık tarafından örtülür. Zamanla lezyonda bulunan düz kas hücrelerinin sayısı da artar. İlerlemiş lezyondaki lipid çekirdek ve fibröz başlıktan oluşan yapıya fibroaterom denilmektedir (22).

### **2.2.5. Aterosklerozda İnflamasyonun Rolü**

Aterosklerotik risk faktörlerinin çoğu inflamasyonu artırarak veya inflamatuvar süreçlerde rol alarak ateroskleroza katkıda bulunmaktadır. İnflamasyon damar duvarındaki hücrelerin aterosklerozda görev yapmasını sağlamaktadır (15). Örneğin, hipertansiyondan sorumlu anjiyotensin II molekülü nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yoluyla inflamatuvar yolu aktive etmektedir (30).

Ateroskleroz bölgesinde birçok hücreden inflamatuvar sitokinler de salgılanmaktadır. Bu maddeler inflamasyonun daha da şiddetlenmesine yol açmaktadır. İnflamatuvar belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), kardiyovasküler riskin belirlenmesinde kullanılmaktadır (31). CRP, aterom plaklarında lipoprotein birikimi ve kompleman sistemi aktivasyonu ile ilişkilidir. Okside LDL'lere ve makrofajlara bağlanıp ateroskleroza katkı yapmaktadır (32). Koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünde yüksek duyarlılık

CRP (hs-CRP) düzeylerinin arttığı ve hs-CRP'nin KAH riskinde prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (33).

Prognostik gösterge olarak CRP, fibrinojen, serum amiloid A, miyeloperoksidaz gibi moleküller birçok hastalıkta kullanılmaya çalışılsa da her zaman doğru bilgi verememektedirler. Bu nedenle daha sensitif ve spesifik bir inflamatuvar belirteç bulunmaya çalışılmış olup bu noktada sistemik immün- inflamasyon indeksi (Sİİ) devreye girmektedir. Koroner arter hastalığı ve aterosklerozda monosit, fagosit, nötrofil, platelet, lenfosit gibi hücreler büyük rol oynadığı için Sİİ'nin de hastalık şiddeti prognozunda yol gösterici olacağı düşünülmektedir (34). İnflamatuvar hücrelerin hepsi tek tek önemli olmakla beraber bu indekste bir araya getirilerek daha yararlı bir skor oluşturulmuştur. Kullanılan temel oranlar nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR)'dir. Tüm bu oranların ateroskleroz için prediktif değeri olduğu ve KAH vb. kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

### **3. Koroner Arter Hastalığındaki Risk Faktörleri**

Ateroskleroz, çevresel faktörler ve genetik bilgi etkileşiminin örneğidir. Çevresel faktörlerin aterosklerotik plak oluşumunu ve ilerleme hızını etkilemesiyle muhtemel koroner arter hastalığının geleceğini belirler.

Otopsi yapılan erkeklerdeki plak yaygınlığı ile kolesterol yüksekliği, hipertansiyon ve düşük HDL düzeyinden oluşan 3 risk faktörü en fazla orantılı bulunmuştur. Bu risk faktörleri ile bireysel düzeyde değişkenliğin ancak %25'ini açıklanabilmektedir. Aterosklerozun geriye kalan büyük bir kısmı ise tam olarak açıklanamamıştır (36). Kadınlarda ise erkeklere göre kıyasla yeterli veri yoktur.

#### **3.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörler**

Yaş, cinsiyet ve aile anamnezi bunların başlıcalarıdır. Erken yaşta KAH öyküsünün olması sonraki nesilde yüksek risk faktörü oluşturmaktadır.

Çoğu çalışmada erkek cinsiyet olması tek başına bile risk olarak görülmektedir. Kadınlarda 55 yaş üstünde ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olurken, bu durum erkeklerde 45 yaş üstü olarak belirtilmektedir (36).

### **3.2 Değişirilebilen Risk Faktörleri**

#### **3.2.1 Hipertansiyon**

Aterosklerotik kardiyovasküler hadiselerin %35'inden mesul tutulan hipertansiyon KAH için çok ciddi bir risk faktörüdür. Normotansif hasta grubuna göre hipertansif hastalarda risk 2-3 kat daha fazladır (37). Aterosklerozun kolesterolle ilişkili hızlandırıcısı olmasıyla birlikte, KAH grubu için bağımsız risk faktörüdür (38). İlerleyen yaşla beraber arterlerin elastik özelliği azaldığı için sistolik basınçta artış olurken, diyastolik basınçta düşme olur. Böylece nabız basıncında artış olur. Artan bu nabız basıncı da KAH açısından risk artışını göstermektedir (39).

#### **3.2.2 Diyabetes Mellitus**

KAH riskini kadınlarda yedi kat, erkeklerde ise üç kat artıran DM, KAH için bağımsız risk faktörüdür (40). Risk faktörlerinden DM ve HL kuvvetli biçimde etkileşime girmesiyle KAH oluşumunu etkiler (41). Özellikle Tip II DM'li hastalarda oluşan insülin direnciyle birlikte görülen diyabetik dislipidemi tablosu oluşur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterolü, yüksek trigliserid düzeyi ve düşük HDL kolesterolünün bulunduğu bozulmuş lipoprotein tablosu izlenir.

Diyabet risk faktörü trombotik olayları artırarak ateroskleroz gelişimine katkı yapar. Bu hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir. Plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu nedeniyle koroner tromboz oluşur (42). DM hastalarında koroner hadiselerin çok fazla görülmesi ve bu hastalardaki lezyonların yaygınlığı sebebiyle KAH' na eş değeri risk olarak kabul edilmektedir.

### **3.2.3 Hiperlipidemi**

Yüksek LDL ve total kolesterol değerlerinin yanında düşük HDL düzeyinin beraberine olduğu dislipidemi tablosu KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (43). Yapılan epidemiyolojik gözlemler, lipid düşürmeye yönelik çalışmalar ve elde edilen kanıtlar doğrultusunda LDL kolesterolün primer aterojenik bir faktör oluşunu gösterdi. Bu nedenle kılavuzlar lipid düşürücü tedavi planında LDL' yi esas hedef olarak almıştır (41). Yüksek düzeydeki LDL, arter duvarındaki LDL partiküllerinin oksidasyonuna ve çeşitli inflamasyon mediyatörlerinin üretimine sebep olur (44). Oluşan okside LDL aterogenezin yolculuğunda birçok sıralı olayın başlangıcını tetikler.

Hücre duvarında bulunan kolesterolü uzaklaştıran ve böylece koruyucu görev üstlenen HDL, en küçük lipoproteindir. Kanda bulunan HDL kolesterol düzeyinin koroner ateroskleroz ile kuvvetli bir bağı vardır. Kanda bulunan HDL kolesterolünün 1 mg/dl düşmesi olası KAH riskini %2-3 kat artırmaktadır (45).

### **3.2.4 Sigara**

KAH ile sigara arasındaki ilişki 1950'lerde ilk kez bildirilmiştir. Sonraki prospektif çalışmalar ile kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkiler gösterilmiştir. Tüketilen sigara miktarı ile risk doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Sigara tüketimi tamamen bırakıldığı zaman KAH riski zaman içinde azalmaktadır (46).

Sigara içen erkeklerde 2,7 kat kadınlarda ise 4,7 kat daha fazla Mİ ve kardiyak ölüm riski bulunmaktadır (47). Sigara içimi, HDL kolesterol miktarını azaltır, LDL kolesterolünün oksidasyonunu artırır, miyokardiyal oksijen sunumunu azaltır, endotel duvar hasarını artırır, tromboza yatkınlığı artırır.

### 3.2.5 Obezite Ve Sedanter Yaşam

Sedanter yaşam vücutta yağlanmayı ve obeziteyi artırır. Buna bağlı olarak DM insidansını, dislipidemi ve kan basıncını artırarak KAH riskini yükseltir. Sedanter yaşama karşı haftada en az 3 gün ve 30 dakika süren orta düzeyli fiziksel aktivite hedefi koyulmalıdır (48).

Amerika'da 40 yıl öncesinde %25 olan obezite prevalansı, günümüzde %70'lere kadar artmış durumdadır. Avrupa ülkelerinde ise obezite oranı %36,5 civarında seyretmektedir. Obezite günümüzde üçüncü dünya ülkeleri olarak adlandırılan toplumlarda bile mortalitenin ve morbiditenin nedeni olarak görülmesi nedeniyle pandemi olarak görülmeye başlandı. Dünya sağlık örgütü tarafından vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5 ile 24,9 kg/m<sup>2</sup> normal aralık olarak kabul edilmiştir. 25 ile 29,9 kg/m<sup>2</sup> aralık kilo fazlalığı, ≥30 kg/m<sup>2</sup> obezite, ≥40 kg/m<sup>2</sup> ise ileri derece obezite olarak tanımlanmıştır (49). Bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen dislipidemi, HT ve tip II DM gibi risk faktörleri ile sıklıkla bir arada olabilmektedir. İnflamasyon belirteçlerinden olan CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin obez bireylerde yüksek olduğu görülmüştür (50).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03 Kasım 2021 tarih 2021-16/23 numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde yapılmıştır.

### 2. Çalışmanın Özellikleri Ve Hasta Seçimi

Bu çalışmamız retrospektif, tek merkezli, tanımlayıcı ve analitik bir çalışma şeklinde planlandı. Bu tez çalışmasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 01.01.2016-30/10/2021 tarihleri arasında KAG yapılan hastalar, hemodinami laboratuvarındaki dosya arşivlerinden taranarak dahil edildi. Çalışmaya, anamnezlerindeki stabil anjina pektoris endikasyonu olması veya efor testinde iskemi bulgusu pozitifliği bulunmasından dolayı KAH ön tanısıyla KAG yapılan 1038 hasta dahil edildi. Dışlama kriterleri sonrasında çalışmada kalan 650 hasta ile istatistiksel analiz yapıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar (HT, DM, HL), tam kan sayımı, biyokimya sonuçları, lipid profili, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, HbA1c gibi kan sonuçları hastane otomasyonunda kurulu MIA sisteminden ve e-nabız üzerinden elde edildi. Laboratuvar sonuçlarındaki hemogram ve biyokimya sonuçları kullanılarak NLR (Nötrofil sayısı/ Lenfosit sayısı), PLR (Platelet sayısı/Lenfosit sayısı), LMR (Lenfosit sayısı/Monosit sayısı), MHR (Monosit sayısı/ Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol [HDL-C]-100) parametreleri hesaplandı. Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi skorlaması ise PxNLR (platelet sayısı x Nötrofil/ Lenfosit sayısı) formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ekokardiyografide Modifiye Simpson yöntemi kullanılarak sistol ve diyastol sonu apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntüleri kullanılarak ölçümü yapıldı.

Koroner anjiyografi işlemlerinde standart Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Femoral arterden 6F introducer kullanılarak yapılan selektif sol koroner anjiyografi çekimlerinde standart 6 poz, sağ koroner anjiyografi çekimlerinde standart 2 poz alınmıştır. KAG' de LMCA (left main coronary artery), LAD (left anterior descending artery), RCA (Right coronary artery), CX (circumflex), diagonal dallar ve OM (optus marginalis) görüntüler izlenip incelendi. KAG yapılan hastalarımızda lezyon darlığı %50 ve üzerinde olan hastalar KAH grubu olarak ve %50 nin altında olanlar KAH olmayan grup olarak adlandırılarak iki gruba ayrıldı.

Bu çalışmamızda koroner arter darlığının ciddiyetini kantitatif olarak SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru ile değerlendirdik. SYNTAX skoru; 1,5 mm üzerindeki damarlarda %50 üzerinde luminal obstrüksiyon olarak tanımlanan her bir lezyona verilen skorların toplamından elde edilen bir puanlama sistemidir (Tablo-3). Hastaların SYNTAX skoru KAG işleminden elde edilen anatomik lezyon verileri [www.syntaxscore2020.com](http://www.syntaxscore2020.com) adresine girilerek hesaplandı. Yapılan KAG analizi, 2 tecrübeli invazif kardiyolog tarafından hastanın klinik bilgisi bilinmeden yapıldı. Bu şekilde 2 defa kontrol yapılmış oldu. Hastalar SYNTAX skoruna göre 0, 1-22, 23-31 arası, 32 ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldı.

**Tablo-3:** SYNTAX skorlama algoritması (6)

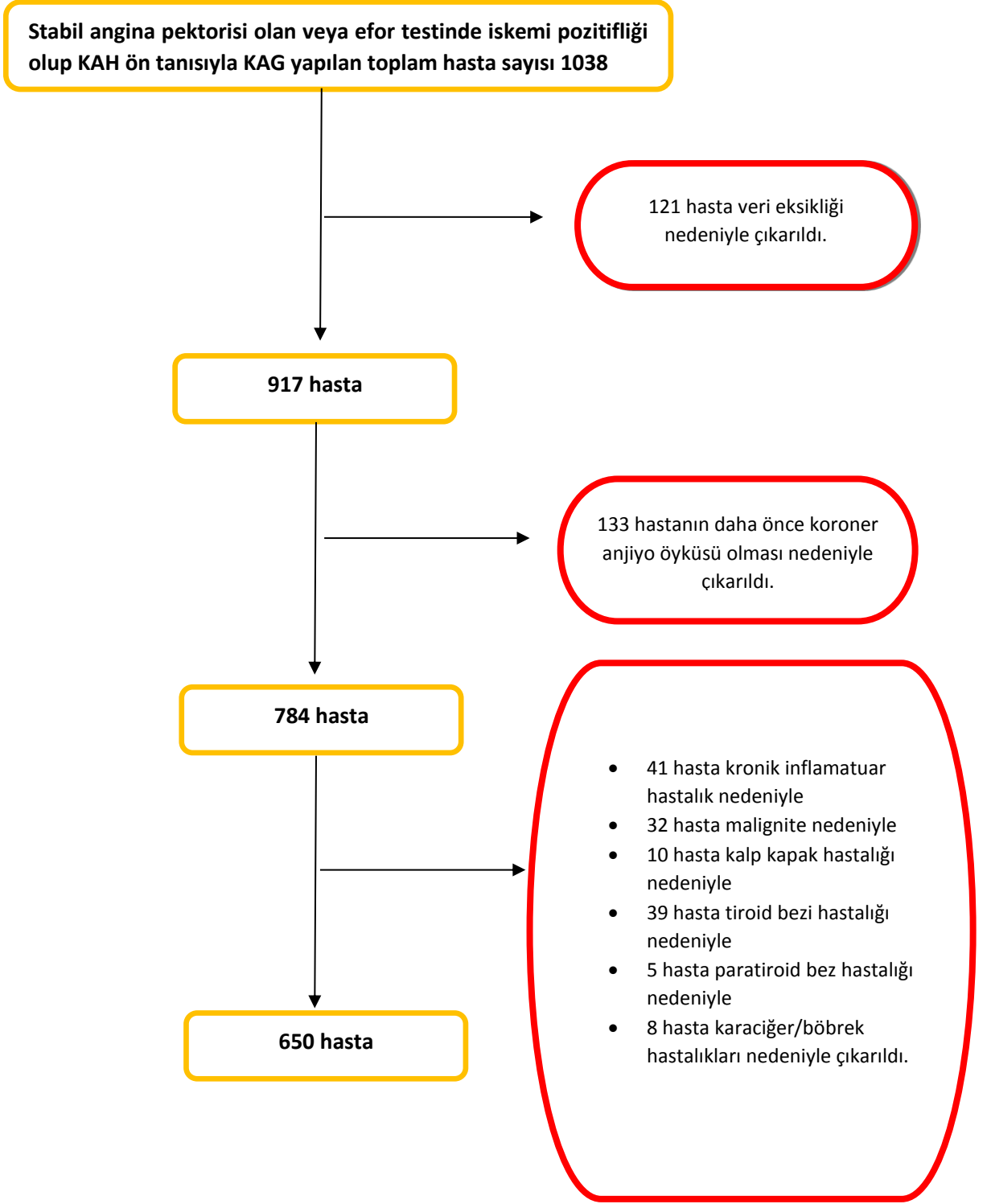
<b>1) Baskın damar sistemi</b>
<b>2) Lezyon sayısı</b>
<b>3) Lezyon başına düşen segment sayısı</b>
<b>4) Tam tıkanma</b> -Etkilenen segment sayısı -Süre (>3 ay veya bilinmiyor) -Kör sonlanma -Köprüleşme -Tam tıkanma sonrası görünen ilk segment (antegrad veya retrograd) -Yan dal tutulumunun varlığı
<b>5) Trifurkasyon</b> -Hasta segment sayısı
<b>6) Bifurkasyon</b> -Tipi -Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma <70
<b>7) Aorta osteal darlık</b>
<b>8) Ciddi kıvrımlı damar yapısı</b>
<b>9) Lezyon uzunluğu &gt; 20 mm</b>
<b>10) Ciddi kalsifikasyon</b>
<b>11) Trombüs varlığı</b>
<b>12) Yaygın hastalık/küçük damarlar</b> -Etkilenen segment sayısı

Çalışmaya 18 yaş üzeri olan, göğüs ağrısı veya göğüs ağrısı eşdeğeri semptomu bulunan veya efor testinde koroner iskemi bulgusu pozitif olup koroner arter hastalığı ön tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastalar dahil edildi. Belirli özellikleri olan hastalar da kriterlere göre çalışmadan çıkarıldı (Şekil-3).



### **3. Hasta Dışlama Kriterleri**

- 1- Akut koroner sendromlu hastalar
- 2- Daha önce perkütan koroner girişim (PKG) yapılmış veya koroner arter bypass cerrahisi (CABG) olanlar
- 3- Miyokard infarktüsü hikayesi olanlar
- 4- Akut veya kronik inflamasyon hastalığı olanlar
- 5- Sistemik veya otoimmün hastalığı olanlar
- 6- Malignitesi olanlar
- 7- Hematolojik hastalıkları olanlar
- 8- Ciddi kalp kapak hastalığı olanlar
- 9- Yakın zamanda geçirilmiş majör cerrahi olanlar
- 10- Tiroid disfonksiyonu olanlar
- 11- Ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- 12- 18 yaş altı hastalar



Şekil-3: Çalışmaya dâhil edilen hasta seçimi

#### **4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda gruplar arası karşılaştırmalar t testi ile ve betimleyici değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermemesi durumunda ikili gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile ve betimleyici değerler de medyan (min-max) olarak, üç ve daha fazla sayıda gruplar arası karşılaştırmalar ise Kruskal Wallis-H testi medyan (%25-%75) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arasındaki karşılaştırması ki-kare testi ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermemesinden dolayı değişkenler Spearman sıra korelasyon katsayısıyla incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık olarak  $p=0,05$  alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS 26 Paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 650 hastanın yaş ortalaması  $57,47 \pm 10,21$  olduğu bulundu. Hastaların 411'inin (%63,2) erkek hasta, 395'inin (%60,8) HT, 221'inin (%34,0) DM, 251'inin (%38,6) HL hastası olduğu ve 129 hastanın da (%19,8) sigara içicisi olduğu bulundu. Bu çalışmaya dâhil edilen hastaların 278'inin (%42,8) ACEİ/ARB, 166'sının (%25,5) beta bloker, 133'ünün (%20,5) Kalsiyum kanal bloker, 193'ünün (%29,5) Antiplatelet, 194'ünün (%29,8) Statin, 173'ünün (%26,6) diüretik, 183'ünün (%28,2) antidiyabetik ilaç kullandığı saptandı. Yapılan KAG işlemi sonucuna göre 8 tane (%1,2) LMCA, 216 tane (%33,2) LAD, 116 tane (%17,8) CX ve 122 tane (%18,8) RCA damarında lezyon olduğu görüldü (Tablo-4).

**Tablo-4:** Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik özellikleri

Yaş (Yıl)	57,47± 10,21
Cinsiyet (Erkek)	411 (%63)
HT	395 (%60,8)
DM	221 (%34)
HL	251 (%38,6)
Sigara	129 (%19,8)
İlaç kullanımı	
-ACE/ARB	278 (%42,8)
-Beta Bloker	166 (%25,5)
-Kalsiyum kanal blokeri	133 (%20,5)
-Antiplatelet	193 (%29,5)
-Statin	194 (%29,8)
-Diüretik	173 (%26,6)
-Antidiyabetik	183 (%28,2)
Koronar lezyon	
-LMCA	8 (%1,2)
-LAD	216 (%33,2)
-CX	116 (%17,8)
-RCA	122 (%18,8)

**Tablo-5:** Araştırmaya alınan vakaların laboratuvar parametreleri

	Ortalama $\pm$ SS
LDL-Kolesterol (mg/dl)	132,14 $\pm$ 41,04
HDL-Kolesterol(mg/dl)	47,68 $\pm$ 13
Total Kolesterol (mg/dl)	211,35 $\pm$ 46,19
Trigliserid (mg/dl)	169,25 $\pm$ 121,65
Hemoglobin (g/dl)	13,82 $\pm$ 1,52
Lenfosit ( $10^3$ $\mu$ L)	2,51 $\pm$ 0,82
Nötrofil ( $10^3$ $\mu$ L)	4,72 $\pm$ 1,67
Monosit ( $10^3$ $\mu$ L)	0,59 $\pm$ 0,19
Platelet ( $10^3$ $\mu$ L)	244,04 $\pm$ 65,31
MPV (fL)	8,1 $\pm$ 1,45
RDW	13,41 $\pm$ 2,01
Kreatinin (mg/dl)	0,84 $\pm$ 0,15
e-GFR (ml/dk)	88,9 $\pm$ 12,41
Açlık glukozu (mg/dl)	112,35 $\pm$ 41,46
CRP (mg/L)	2,70 $\pm$ 9,39
Sedimentasyon (mm/saat)	12,91 $\pm$ 12
HbA1c (mmol/mol Hb)	6,19 $\pm$ 1,3
AST (U/L)	19,69 $\pm$ 7,13
ALT (U/L)	21,63 $\pm$ 11,85
Ürik asit (mg/dl)	5,42 $\pm$ 1,37
Albümin (g/L)	42,57 $\pm$ 3,27
Total protein (mg/dl)	70,63 $\pm$ 4,9

Ort= Ortalama, SS=Standart Sapma

Araştırmaya dahil edilen hastaların LDL-kolesterol değeri 132,14±41,04 mg/dl, HDL-kolesterol değeri 47,68±13,0 mg/dl, total kolesterol değeri 211,35±46,19 mg/dl, trigliserid değeri 169,25±121,65 mg/dL, hemoglobin değeri 13,82±1,52 g/dl, lenfosit değeri 2,51±0,82 10<sup>3</sup> µL, nötrofil değeri 4,72±1,67 10<sup>3</sup> µL, monosit değeri 0,59±0,19 10<sup>3</sup> µL, platelet değeri 244,04±65,31 10<sup>3</sup> µL, MPV değeri 8,10±1,45 fL, RDW değeri 13,41±2,01, kreatinin değeri 0,84±0,15 mg/dL, e-GFR değeri 88,90±12,41 ml/dk, açlık glukoz değeri 112,35±41,46 mg/dL, CRP değeri 2,70±9,39 mg/L, sedimentasyon değeri 12,91±12,00 mm/saat, HbA1c değeri 6,19±1,30 mmol/molHb, AST değeri 19,69±7,13 U/L, ALT değeri 21,63±11,85 U/L, ürik asit değeri 5,42±1,37 mg/dL, albümin değeri 42,57±3,27 g/L ve total protein değeri 70,63±4,90 mg/dL olduğu bulundu (Tablo-5).

**Tablo-6:** Tüm hastaların inflamatuvar parametreleri

	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
NLR	2,11±1,32	0,36	18,57
PLR	106,40±41,93	38,20	350,68
Len/Mon	4,60±1,92	1,33	15,25
Mon/HDL	0,013±0,006	,00	0,04
MPV/HDL	0,18±0,06	0,07	0,54
MPV/Len	3,64±1,60	1,18	16,14
Sii	509,49±309,42	72,69	2764,03

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Çalışmamıza konu olan, tam kan sayımı ve biyokimya sonuçlarından üretilen inflamatuvar parametre değerleri Tablo-6'da gösterilmektedir. Hastaların serum biyokimyasal sonuçlarında bulunan NLR ortalamalarının 2,11±1,32, PLR ortalamalarının 106,40±41,93, len/mon ortalamalarının 4,60±1,92, mono/HDL ortalamalarının 0,013±0,006, MPV/HDL

ortalamlarının  $0,18\pm 0,06$ , MPV/len ortalamlarının  $3,64\pm 1,60$ , SII ortalamlarının  $509,49\pm 309,42$  olduğu bulundu (Tablo-6).

**Tablo-7:** KAG sonucundaki hastaların klinik özellikleri

		n	%
Koroner Anjiyografideki Darlık Yüzdesi	>%50	262	40,3
	<%50	388	59,7
Tedavi Kararı	Medikal Tedavi	452	69,5
	PTCA	110	16,9
	CABG	88	13,5

Bursa UÜTF Hastanesinde koroner anjiyografiyle değerlendirilen hastaların 262'sinin (%40,3) koroner arterlerinde >%50 lezyon olduğu tespit edildi. KAG sonucuna göre hastalara 452'sinde (%69,5) medikal tedavi, 110 'unda (%16,9) PTCA ve 88'inde (%13,5) CABG yönünde karar verildiği görüldü (Tablo-7).

**Tablo-8:** KAH olan ve olmayan grupların demografik özellikleri

	<%50	>%50	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet (Erkek)	202 (%52)	209 (%79)	<b>&lt;0,001</b>
HT	217 (%55,9)	178 (%67,9)	<b>0,002</b>
DM	112 (%28,9)	109 (%41,6)	<b>0,001</b>
HL	124 (%32)	127 (%48,5)	<b>&lt;0,001</b>
Sigara	68 (%17,5)	61 (%23,3)	0,071

Ki-Kare Analizi

Ki-Kare analizine göre koroner lezyonu %50'nin üzerinde olan hastalarda erkek cinsiyet olmasının ( $p<0,001$ ), HT ( $p=0,002$ ), DM ( $p=0,001$ ), HL ( $p<0,001$ ) gibi komorbid hastalıkların olmasının koroner lezyonu %50'nin altında olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo-8).



**Tablo-9:** KAH olan ve olmayan grupların karşılaştırması

	<%50 (n=388)		>%50 (n=262)		p
	Ort./Med.	SS. (%25-75)	Ort./Med.	SS. (%25-75)	
Yaş (Yıl)	55,52 ±10,44		60,34 ± 9,15		<b>&lt;0,001b</b>
LDL (mg/dl)	126,00 (102,90-151,50)		129,50 (106,60-162,00)		0,136a
HDL (mg/dl)	47 (39-57)		44 (37-53)		<b>&lt;0,001b</b>
KOLESTEROL (mg/dl)	206 (179,25-240)		205,00 (176,75-244,25)		0,855b
TRIGLİSERİD (mg/dl)	142 (98,00-199,75)		140,50 (98,00-217,00)		0,784a
HEMOGLOBİN (g/dl)	13,80 (12,90-14,90)		13,89 (12,88-14,81)		0,662b
LENFOSİT (10 <sup>3</sup> µL)	2,52 (1,94-3,05)		2,37 (1,74-2,99)		0,062b
NÖTROFİL (10 <sup>3</sup> µL)	4,25 (3,38-5,28)		4,87 (3,81-5,90)		<b>&lt;0,001a</b>
MONOSİT (10 <sup>3</sup> µL)	0,56 (0,45-0,70)		0,59 (0,46-0,69)		0,289b
PLATELET (10 <sup>3</sup> µL)	240,45 (201,90-278,30)		235,00 (199,68-275,00)		0,374a
MPV (fL)	7,90 (7,20-8,90)		7,89 (7,10-8,65)		0,209a
RDW	13,30 (11,90-14,95)		12,70 (11,70-15,10)		0,177a
NLR	1,71 (1,29-2,25)		1,88 (1,48-2,67)		<b>&lt;0,001a</b>
PLR	94,92 (76,65-123,95)		103,69 (77,45-136,29)		0,060a
Sii	408,70 (290,59-575,51)		507,59 (339,82-704,49)		<b>0,001a</b>
Len/Mon	4,40 (3,44-5,56)		4,04 (3,17-5,16)		<b>0,004a</b>
Mon/Hdl	0,012 (0,008-0,016)		0,013 (0,010-0,017)		<b>0,001a</b>
MPV/HDL	0,17 (0,14-0,21)		0,18 (0,15-0,22)		<b>0,028a</b>
MPV/Len	3,20 (2,49-4,20)		3,37 (2,58-4,58)		0,252a
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,73-0,90)		0,84 (0,76-0,95)		<b>0,008b</b>
e-GFR (ml/dk)	90,00 (82,00-98,00)		87,00 (79,00-96,00)		<b>0,006b</b>
Açlık glukozu (mg/dl)	96,50 (89,00-112,00)		103,00 (91,00-128,50)		<b>0,001a</b>
CRP (mg/L)	1,20 (0,90-1,55)		1,30 (1,10-1,83)		<b>0,003a</b>
Sedimentasyon (mm/saat)	9,00 (5,00-16,00)		9,00 (5,00-17,25)		0,877a
HbA1c (mmol/molHb)	5,70 (5,40-6,20)		5,95 (5,50-6,80)		<b>&lt;0,001a</b>
Ürik asit (mg/dl)	5,05 (4,40-6,20)		5,50 (4,70-6,40)		<b>0,004a</b>
Albümin (g/L)	43 (41-45)		42 (40-44)		<b>&lt;0,001a</b>
Total protein (mg/dl)	72 (69-74)		70 (68-73)		<b>0,003a</b>
AST (U/L)	15 (18-22)		18 (15-22)		0,861a
ALT (U/L)	18 (18-25)		19 (14-26)		0,856a

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, a=Mann Whitney U testi, b=Bağımsız Gruplar t testi

Mann Whitney U t testine göre koroner lezyonu %50 üzerinde olan vakalarda lenfosit/monosit, total protein ve albümin medyan değerlerinin koroner lezyonu %50'nin altında olan vakaların medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,003$  ve  $p<0,001$ ). Mann Whitney U t testine göre koroner lezyonu %50 üzerinde olan vakalarda nötrofil ( $p<0,001$ ), NLR ( $<0,001$ ), mon/HDL ( $p=0,001$ ), Sii ( $p<0,001$ ), MPV/HDL (0,028), açlık glukozu ( $p=0,001$ ), CRP ( $p=0,003$ ) ve HbA1c ( $p<0,001$ ), ürik asit ( $p=0,002$ ) medyan değerlerinin koroner lezyonu %50'nin altında olan vakaların medyan değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu.

Bağımsız gruplar t testine göre koroner lezyonu %50 üzerinde olan vakalarda HDL ( $p<0,001$ ) ve GFR ( $p=0,006$ ) ortalamalarının koroner lezyonu %50'nin altında olan vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu bulundu. Bağımsız gruplar t testine göre koroner lezyonu %50 üzerinde olan vakalarda kreatinin ( $p=0,008$ ), yaş ( $<0,001$ ) ortalamalarının koroner lezyonu %50'nin altında olan vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu bulundu (Tablo-9).

**Tablo-10:** SYNTAX gruplama sonuçları

Grup		n	%
	0	387	59,5
1-22	202	31,1	
23-31	40	6,2	
32 ve üzeri	21	3,2	

Çalışmaya dâhil edilen 650 hasta SYNTAX skorlamasına göre 4 gruba ayrıldı. Hesaplanan SYNTAX skoruna göre; 387'sinin (%59,5) SYNTAX 0, 202'sinin (%31,1) SYNTAX 1-22 arası, 40'ının (%6,2) SYNTAX 23-31 arası, 21'inin (%3,2) SYNTAX 32 ve üzeri olmak üzere gruplandırma yapıldı (Tablo-10).

**Tablo-11:** SYNTAX grupları ile cinsiyet ve komorbid hastalık karşılaştırması

	0		22 ve altı		23-31		32 ve üzeri		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CİNSİYET (Erkek)	201	51,9	157	77,7	34	85,0	19	90,5	<b>&lt;0,001</b>
HT	216	55,8	131	64,9	32	80,0	16	76,2	<b>0,003</b>
DM	111	28,7	78	38,6	22	55,0	10	47,6	<b>&lt;0,001</b>
HL	123	31,8	97	48,0	18	45,0	13	61,9	<b>&lt;0,001</b>
SİGARA	68	17,6	49	24,3	8	20,0	4	19,0	0,291

Ki-Kare Analizi

Ki-Kare Analizlerin sonucuna göre SYNTAX grupları arasında cinsiyet ( $p<0,001$ ), HT ( $p=0,003$ ), DM ( $p=0,001$ ) ve HL ( $p<0,001$ ) tanı oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu bulundu (Tablo-11).

**Tablo-12:** SYNTAX grupları ile cinsiyet ve komorbit hastalık karşılaştırması

	SxS Grupları												p
	0			1-22			23-31			>32			
	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	
Yaş	56	48	64	61	54	67	62,5	52,5	68,75	63	51,5	67	<b>&lt;0,001</b>
LDL	126	103	152	129	105,9	158,7	146,2	105	170,75	128,6	121	167	0,431
HDL	47	39	57	44	37,75	53	41,5	37	52,5	43	35	47,5	<b>&lt;0,001</b>
T. kolesterol	206	180	240	202,5	175	238,2	218	179,5	258	212	193	250	0,353
Hemoglobin	13,8	12,9	14,9	14	13,1	15	13,5	12	14,7	13,4	12,3	14,2	0,055
Lenfosit	2,52	1,96	3,05	2,43	1,75	2,99	2,3	1,66	2,99	2,2	1,75	2,58	0,098
Nötrofil	4,25	3,38	5,28	4,5	3,69	5,62	5,42	4,42	6,11	6,51	5,54	7,28	<b>&lt;0,001</b>
Monosit	0,56	0,45	0,7	0,57	0,46	0,68	0,58	0,47	0,7	0,75	0,53	0,96	<b>0,023</b>
Platelet	240	202	279	232	198	272	249	200	281	249	191	307	0,396
MPV	7,9	7,2	8,9	7,89	7,11	8,6	7,77	6,94	8,82	8,1	7,32	9,19	0,485
RDW	13,3	11,9	15	12,7	11,6	15,1	12,7	11,82	15,1	12,6	11,65	14,9	0,47

Med.=Medyan, Kruskal Wallis H testi

SYNTAX grupları arasında klinik değerlerin karşılaştırılması Kruskal Wallis H testine göre yapıldı. Sonuç olarak SxS skoru ile yaş, HDL, nötrofil sayısı ve monosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001, <0,001 ve 0,023). Buna göre SxS skoru arttıkça yaş, nötrofil sayısı ve monosit sayısının da arttığı gözlenirken tam tersine HDL'nin değerinin azaldığı gözlemlendi (Tablo-12).

**Tablo-13:** SYNTAX grupları arasında inflamatuvar parametrelerin karşılaştırılması

	Grup												p
	0			22 ve altı			23-31			32 ve üzeri			
	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75	Med.	% 25	% 75	
NLR	1,70	1,29	2,25	1,86	1,46	2,59	2,26	1,80	3,00	2,68	2,23	3,97	<b>&lt;0,001</b>
PLR	94,96	77,07	124,04	101,19	72,30	131,05	110,40	89,98	143,70	119,67	92,06	146,05	<b>0,008</b>
Len/Mon	4,41	3,44	5,57	4,19	3,29	5,35	4,13	3,03	5,12	2,77	2,19	3,88	<b>&lt;0,001</b>
Mon/HDL	0,0116	0,0084	0,0159	0,0129	0,0098	0,0166	0,0132	0,0103	0,0171	0,0177	0,0130	0,0246	<b>&lt;0,001</b>
MPV/HDL	0,168	0,137	0,212	0,177	0,145	0,216	0,178	0,160	0,219	0,196	0,159	0,229	0,059
MPV/Len	3,20	2,49	4,18	3,35	2,56	4,57	3,72	2,47	4,62	3,68	2,72	5,78	0,356
SII(P*N/L)	409,28	290,72	575,86	452,39	308,87	648,90	566,03	437,65	715,52	783,74	544,19	966,16	<b>&lt;0,001</b>

Med.=Medyan, Kruskal Wallis H testi

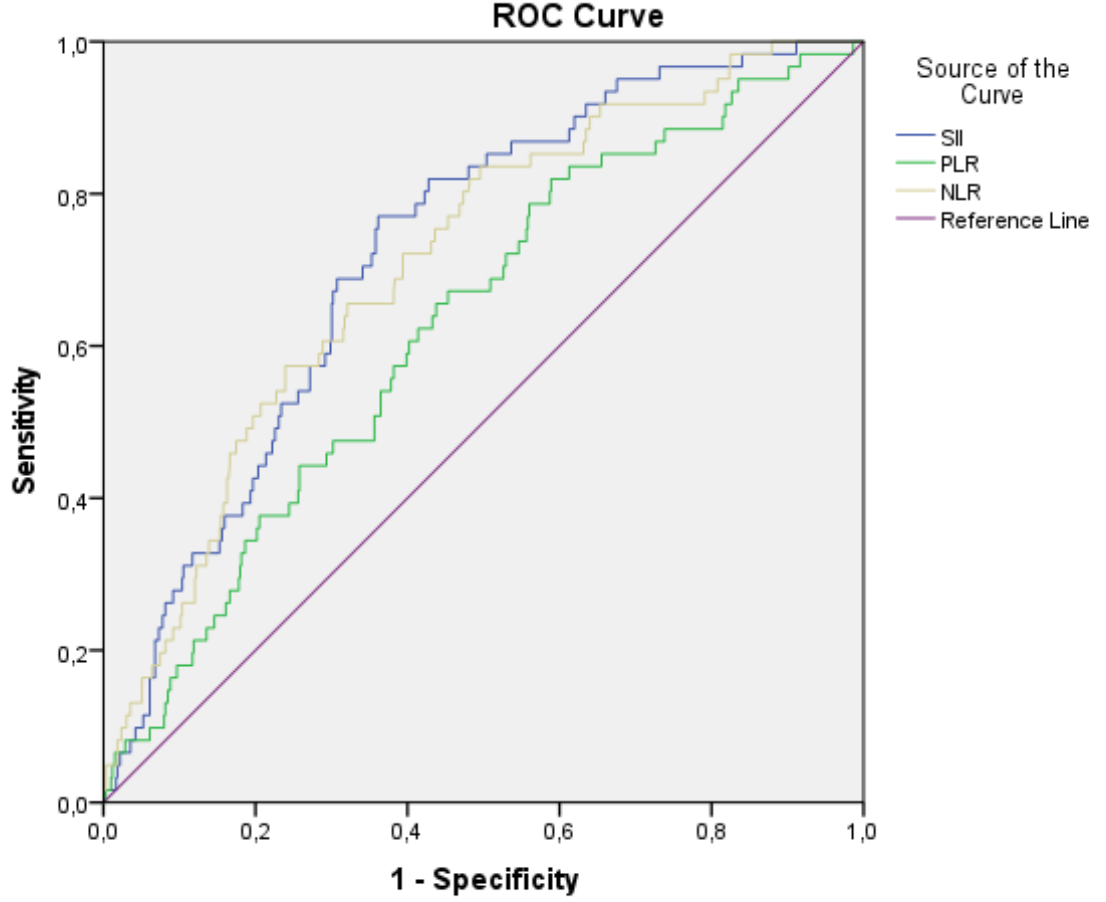
Tablo-13' de SYNTAX grupları arasında inflamatuvar parametreler Kruskal Wallis H testine göre karşılaştırıldı. Sonuç olarak SxS skoru ile NLR, PLR, mon/HDL ve Sİİ arasında doğru orantılı bir artış olduğu izlendi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,008$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Buna karşın SxS skorunun artmasıyla beraber len/mon oranının azaldığı görüldü ( $p<0,001$ ).

**Tablo-14:**SxS>32 hastaların bağımsız prediktörlerin gösterildiği tekli lojistik regresyon analizi

	%95 CI			
	OR	Lower	Upper	p
Yaş	1,062	1,041	1,084	<,001
Cinsiyet (Erkek)	,166	,106	,260	<,001
HT	1,188	,803	1,757	,388
DM	1,335	,893	1,995	,160
HL	2,085	1,406	3,092	<,001
Len/Mon	1,140	1,017	1,278	,025
Sii	1,001	1,001	1,002	<,001
CRP	1,008	,991	1,026	,343

SxS>32 varlığının bağımsız prediktörlerin belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, HL ve Sii; SxS>32 olan hastalarda bağımsız prediktörler olarak tespit edildi (Tablo-14).

**Grafik 1:** SYNTAX skoru 23 ve üzeri olan vakalara göre SII değerlerinin ROC Analizi



**SII**→AUC:0,725, AL:0,666 ÜL:0,785, Kesme Puanı:545,79  
(duyarlılık:0,69 özgüllük:0,69)

**NLR**→AUC:0,712, AL:0,648 ÜL: 0,776, Kesme Puanı:2,07  
(duyarlılık:0,66 özgüllük:0,66)

**PLR**→ AUC:0,628, AL:0,558 ÜL:0,698 Kesme Puanı:106,46  
(duyarlılık:0,59 özgüllük:0,60)

ROC analizinde SYNTAX skoru 23 üzerinde olan hastalarda SII'nin diğer inflamatuvar parametrelerden daha yüksek tahmin gücüne sahip olduğunu ortaya koydu (Grafik-1). SII >545,79 değerlerinde duyarlılık %69 ve özgüllük %69 ile yüksek SxS varlığını tahmin etmektedir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada Sİİ ve SxS arasındaki korelasyonu göstermeyi ve bunun sayesinde stabil angina pektoris ile gelen hastalarda koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyetini ortaya koymayı planladık. Çalışmamızda Sİİ'nin stabil KAH şiddetinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu bulduk.

Daha önce yapılan çoğu çalışmada aterosklerotik kardiyovasküler kalp hastalıklarında inflamatuvar göstergelerin (İL-6, İL-1, TNF $\alpha$ , CRP) arttığı gösterilmiştir (51). İltihabi cevapların azaltıldığı takdirde aterosklerotik süreçte yavaşlama ve buna müteakip kardiyovasküler olaylarda azalma olmuştur (52).

Son dönemlerde, tam kan sayımında bulunan beyaz kan hücre sayısı ve lökositin alt tip hücrelerinin aterosklerotik kardiyovasküler kalp hastalıklarındaki inflamatuvar sürecin tahmininde rol oynadığı düşünülmektedir (53). Yapılan klinik çalışmalarda AMİ'ndeki ölümler ile artan WBC sayısının arasındaki bağımsız bir ilişki olduğu bulunmuştur (54).

Kanda en fazla miktarda bulunan WBC alt tipi olan nötrofillerin, hücrelerin inflamatuvar cevaplarında önemli bir görev aldığı gösterilmiştir (55). Düz kas hücrelerinin parçalanarak ölümünü tetikleyen nötrofiller, aterosklerotik sürecin ilerleyen dönemlerinde doku hasarını ve inflamasyonu artırdığı saptanmıştır. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan nötrofil sayısı; fibröz kılıf kalınlığı ve düz kas hücre sayısı ile ters orantılıyken, nekrotik çekirdek alanı, plak hassasiyeti ve aterosklerotik lezyonun boyutuyla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (55).

Lenfosit hücreleri aterosklerotik süreç ve inflamatuvar yanıtların her kademesinde görev almaktadır (54). Lenfosit hücrelerinin apoptozise uğramasından sonra aterosklerotik plak büyür, lipid çekirdek gelişir, aterosklerotik plakta yırtılma ve sonrasında trombüs gelişimi ile sonuçlanır (54). Lenfopeni; kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, stabil KAH gibi kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognoz göstergesidir (56,57).

Monosit hücreleri aterosklerotik olayın başlangıcından itibaren birçok aşamasına prositokinlerin salınımı üzerinden etki etmektedir (58). İntima



tabakasına alınan monositler okside LDL ve diğer lipid partiküllerini de içine alıp köpük hücrelere dönüşerek aterosklerotik plak oluşumunu sağlar (59). Nötrofil ve trombosit hücreleri bu süreçte monositlerin daha kolay geçmesine yardımcı olur (60). Kandaki monosit sayısının, gelişen yeni plakların ve mevcut yüksek hacimli plakların uyarıcı belirteci olduğu gösterilmiştir (58,61). Prospektif bir kohort çalışmasında 951 hasta toplandı ve hastalara elektif KAG işlemi yapıldı. Sonuç olarak 2,5 yıllık takibin ardından monosit hücrelerinin inme, MI ve kardiyovasküler sebeplerden ölümlerin bağımsız bir prediktif göstergesi olduğu saptanmıştır (62). Yapılan başka bir çalışmada ise 15 yıllık takibe alınan ve herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan 659 kişiden oluşan popülasyonun takibi sonucunda; monosit sayısı artışının yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıklardan bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar açısından prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (63).

Protombotik potansiyeli ile tromboz oluşumunda önemli görevi olan trombositler, ayrıca aterogenez ve inflamasyon sürecinde de rol alırlar (64). Aktive olan trombositler inaktif trombositler, endotel ve lökosit hücreleri ile etkileşerek aterosklerotik ilerleyişe müdahil olur. KAH için prediktif değer olarak düşünülen trombosit hücreleri, yapılan çalışmalar neticesinde KAH sürecinde ve prevalansında da görev aldığı tespit edilmiştir (64,65).

Dolaşımda bulunan nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit gibi kan hücrelerinin sayısının KAH açısından ön görücü değere sahip olabileceği gösterildikten sonra; iltihabi değerlerin NLR, PLR, MLR gibi oranlamaları ön plana çıkarılmıştır. Elde edilen oranların, hücrelerin tek başına değerlendirmesinden daha anlamlı olacağı düşünülerek birçok çalışmaya konu olmuştur (35,66).

Yüksek NLR değerlerinin ST segment elevasyonlu miyokardiyal infarktüs (STEMİ) gibi kardiyovasküler hastalıklarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu, akut koroner sendrom tanısı ile yatan hastalarda mortaliteyi tahmin ettiği görülmüştür (67). Ayrıca yüksek NLR değerleri KAH'nda aterosklerozun ciddiyetini öngördüğü ve SxS skorlaması ile korele olduğu görülmüştür (68).

Birçok çalışmada LMR'nin inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (53,69). LMR oranı; tam kan sayımında yer alan lenfosit ve monosit gibi iki bağımsız inflamasyon göstergesinin bölümü ile elde edilir. Dolaşımda bulunan yüksek monosit sayısı da, düşük lenfosit sayısı da koroner ateroskleroz ile ilgili olarak bulundu (69,70). Dolayısıyla LMR parametresi de koroner aterosklerozda bir belirteç olarak kullanılabilir. Lenfosit sayılarının düşmesi aterosklerotik kardiyovasküler risk ile ilişkilendirirken, son zamanlardaki çalışmalarda yaşlı Korelilerde yüksek monosit sayısının mortalitede bağımsız bir prediktif değer olduğu bulundu (71). Kan dolaşımında bulunan monositler aterosklerotik süreci başlatmak için intima ve subintima tabakasında toplanır ve lokal üretilen bazı sitokinlere yanıt olarak makrofajlara dönüşür (72). Fan ve ark. (66) stabil angina pectorisi olan hastaları intravasküler ultrasonografi (İVUS) ile değerlendirdi. Çalışmanın sonucunda LMR'nin stabil anginadaki hassas plak varlığının bulunmasında yardımcı olabileceği belirtildi. Murat ve ark. (73) yaptığı çalışmada ise stabil KAH'nda takılan çıplak metal stentlerde görülen restenoz ile LMR düzeyi arasında ters orantı olduğu tespit edilmiştir.

Yeni geliştirilen bir inflamatuvar parametre olan MHR; monosit sayısı ile HDL-Kolesterol düzeyinin oranlamasından oluşmaktadır. MHR değeri ile ilgili yapılan bazı araştırmalarda; koroner aterosklerozun oluşum ve ilerlemesinde, tek başına HDL-Kolesterol ve monosit değerlerinden daha üstün olduğunu ileri sürülmektedir (74). Kanbay'ın çalışmasında (75); MHR'nin kronik böbrek hastalarının takibinde majör kardiyovasküler olayların bağımsız prognostik bir faktör olduğunu belirtmiştir. Kundi ve ark. (76) yaptığı çalışmada; stabil KAH olan hastalarda SxS ve MHR arasında anlamlı ve bağımsız bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda MHR ile ilgili çalışmalar da önem kazanmıştır. Açıkgöz ve ark. (77) yaptığı çalışmada STEMI ile başvurup primer PCI ile tedavi edilen hastalarda MHR'nin uzun ve kısa dönem mortaliteyle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bundan yola çıkılarak MHR'nin; bu tip hastalarda uzun dönemde de kullanışlı ve prediktif değerinin yüksek olması açısından marker olarak kullanılması önerilmiştir.

Ateş ve ark. (78) CRP ve toplam WBC sayısının inflamatuvar gösterge olduğunu ayrıca KAH ciddiyeti ile lökositoz arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Son dönemlerde aterosklerozun öngörüsünde NLR ve PLR parametreleri kullanılarak tek bir indekse indirildi. Sari ve ark. (6) koroner anjiyografi işlemi öncesinde (n=180) KAH ciddiyetini tespit etmekte NLR ve PLR parametrelerini basit ve güvenilir indeks olarak bulmuşlardır.

Yang ve ark. (10) son dönemlerde yaptığı çalışmada, PCI işlemi sonrasında ortaya çıkabilecek ölümcül olmayan MI ve stroke gibi kardiyovasküler hadiseler ile yüksek SII değerinin ilişkili olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada SII değerinin majör kardiyovasküler hadiseler karşısında geleneksel parametrelerden daha yüksek bir öngörüye sahip olduğu tespit edilmiş. Bu sonuçlardan yola çıkarak SII göstergesinin KAH ciddiyetinin geleneksel parametrelerden daha iyi bir öngördürücü değer olabileceğini düşündük.

Biz de bu çalışmamızda KAH şiddetini değerlendirmek için NLR ve PLR oranlarına dayalı, hesaplaması ve elde edilmesi kolay olan SII parametresini kullandık. Nötrofil, lenfosit ve trombosit parametrelerini içeren bu yeni inflamatuvar belirteci olan SII, 1 ya da 2 bileşenli öngörücü parametrelerden daha üstün olduğu öne sürülmüştür (79). SII parametresi ile insanların immün-inflamasyon cevabının daha kapsamlı ve uyumlu yorumlanacağı belirtilmiştir (79). Farklı hastalıklarda yüksek SII ile korele olan inflamatoz aktivitenin sonucunda klinik tablonun kötü olabileceği görülmüştür (80).

SII değerinin yüksekliği, kanser hastalarının sağ kalımı belirlemede kullanılan güçlü bir veridir (81). İnme, ölümcül olmayan MI, dekompanse kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatışlarda da bağımsız bir gösterge olarak kullanılmaktadır (82). Bu çalışmamızda SII değerinin, ikili oranlama olan NLR ve PLR değerleri ile karşılaştırıldığında stabil KAH ciddiyetinde prediktif değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız bu çalışmada bazı sınırlılıklar vardır. İlk olarak, tek merkezli ve retrospektif kesitsel bir çalışma olmasıdır. Hastalar takip

edilemediği için çalışmaya dahil edilen hastaların prognozu hakkında yorum yapılamadı. Çalışma hasta sayısı açısından büyük bir örneklem grubu sayılamaz. Koroner arteri normal olan kontrol grubunda İVUS kullanılmadı.

Çalışmamızda Sİİ'nin aterosklerotik kardiyovasküler kalp hastalıkları için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Sİİ değerinin KAH ciddiyeti için NLR ve PLR gibi ikili oranlardan daha iyi bir prediktif değer olabileceği saptandı. Bu alışmamızda Sİİ ile SxS arasında korelasyon görüldü. Sonuç olarak ucuz, kolay ulaşılabilen ve kolay değerlendirilebilen bir değer olan Sİİ, stabil KAH ciddiyetini belirlemede faydalı olabilecek bir parametre olabilir. Bu bulgular eşliğinde ileri çalışmaları teşvik edebilir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı (2021-2026) Ankara 2021.
2. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 ;39(2):110–27.
3. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 ;8(1):148–56.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 ;105(9):1135–43.
5. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 ;352(16):1685–95. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
6. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1310–6.
7. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004 ;25(5):401–8.
8. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, et al. Increased Mean Platelet Volume In Patients With Acute Coronary Syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 ;133(9):1441-3.
9. Açar G, Kalkan ME, Avci A, et al. The Relation of Platelet-Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Angina Pectoris and Chronic Total Occlusion. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2015 ;21(5):462–8.
10. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):11-2
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(23):6212–22.

12. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):356–62.
13. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):191-204.
14. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10): e146–e603.
15. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56-4.
16. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937–52.
17. Valentin Fuster (Author), Jagat Narula (Author), Prashant Vaishnava (Author). *Atherogenesis and its Determinants*. In: Hurst's The Heart. 15th ed. 1642p. McGraw Hill / Medical; 2022.
18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115–26.
19. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320(14):915–24.
20. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131-5.
21. Nagai M. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens*. 2003; 16(3):223–8.
22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*. 1986; 314(8):488–500
23. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(5):842–51.
24. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003; 9(6):263–8.

25. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*. 1989;9(6):908–18.
26. Çurgunlu A, Uzun H, Bavunoğlu I, et al. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005; 19(8):629–33.
27. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation*. 2000; 101(18):2144–8.
28. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, et al. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM*. 2001 Jun;94(6):321–6.
29. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997; 272(34):20963–6.
30. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. Vol. 116, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1022–33.
31. Trevethan Cravioto S. Inflamación en aterosclerosis [Inflammation in atherosclerosis]. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73 Suppl 1:S141-5.
32. Obradovic MM, Trpkovic A, Bajic V, Soskic S, Jovanovic A, Stanimirovic J, Panic M, Isenovic ER. Interrelatedness between C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(1):29-34.
33. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017; 13(3):212-5.
34. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47:C8-4.
35. Ateş AH, Aytemir K, Koçyiğit D, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the severity and morphology of coronary atherosclerotic plaques detected by multidetector computerized tomography. *Acta Cardiol Sin*. 2016; 32(6):676–83.
36. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. *J Chronic Dis*. 1970; 23(5–6):423–31.
37. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 275(20):1571–6.

38. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 1995; 130(3 Pt 1):580–600.
39. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000; 355(9207):865–72.
40. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation.* 1999; 99(18):2480–4.
41. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J.* 1990; 11(5):462–71.
42. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 1997; 336(18):1312–4.
43. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(4):1348–59.
44. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation.* 1992; 85(5):1927–38.
45. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol.* 1989; 63(16):42-47.
46. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, et al. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984; 288(6429):1499–503.
47. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet.* 1975; 1(7904):415–20.
48. Pate RR. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1995; 273(5):402–7.
49. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.



50. Rao S v, Donahue M, Pi-Sunyer FX, et al. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001 Dec;142(6):1102–7.
51. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 1;54(23):2129–38.
52. Soria-Flrido MT, Schröder H, Grau M, et al. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 302:36–42.
53. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(10):1638–43.
54. Núñez J, Miñana G, Bodí V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226–33.
55. Fernández-Ruiz I. Neutrophil-driven SMC death destabilizes atherosclerotic plaques. *Nat Rev Cardiol*. 2019 ;16(8):455.
56. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113(11):1424–33.
57. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997; 79(6):812–4.
58. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology*. 2012; 217(5):476–82.
59. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(17):1541–51.
60. Hilgendorf I, Swirski FK, Robbins CS. Monocyte fate in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(2):272–9.
61. Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010; 74(7):1384–91.
62. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, et al. CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2011; 32(1):84–92.

63. Berg KE, Ljungcrantz I, Andersson L, et al. Elevated CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> monocytes predict cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5(1):122–31.
64. Pasalic L, Wang SSY, Chen VMY. Platelets as Biomarkers of Coronary Artery Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(3):223–33.
65. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B, et al. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 64(20):2122–9.
66. Fan Z, Ji H, Li Y, et al. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina. *Biomark Med.* 2017;11(11):979–90.
67. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res.* 2010;41(8):618–22.
68. Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(7):662–7.
69. Yildiz A, Yigit A, Benli AR. The prognostic role of platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in critically ill patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2246–52.
70. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016(14):3045–50.
71. Choi SH, Kim JH, Lim S, et al. Monocyte count as a predictor of cardiovascular mortality in older Korean people. *Age Ageing.* 2017;46(3):433–8.
72. Zhuang J, Han Y, Xu D, et al. Comparison of circulating dendritic cell and monocyte subsets at different stages of atherosclerosis: insights from optical coherence tomography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):270.
73. Murat SN, Yarlioglues M, Celik IE, et al. The Relationship Between Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(3):235–40.
74. Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, et al. The Association between Monocyte HDL-C Ratio and SYNTAX Score and SYNTAX Score II in

- STEMI Patients Treated with Primary PCI. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(1):23–30.
75. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(8):1619–25.
  76. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz.* 2016;41(6):523–9.
  77. Açıköz SK, Açıköz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016;23(5):505–12.
  78. Ates AH, Canpolat U, Yorgun H, et al. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. *Cardiol J.* 2011;18(4):371–7.
  79. Fest J, Rüter R, Ikram MA, et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10566.
  80. Huang J, Zhang Q, Wang R, et al. Systemic immune-inflammatory index predicts clinical outcomes for elderly patients with acute myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Medical Science Monitor.* 2019;25:9690–701.
  81. Yang R, Chang Q, Meng X, et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(18):3295–302.
  82. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230.

## KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CRP: C Reaktif Protein

CX: Sirkumfleks Arter

DM: Diyabetes Mellitus

ET-1: Endothelin-1

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

ICAM-1: Hücrelerarası Adhezyon Molekülü-1

İL-1: İnterlökin-1

İVUS: İnvaziv Ultrason

KAG: Koroner Anjiyografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LAD: Sol İnen Koroner Arter

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Len/Mon: Lenfosit/Monosit oranı

LMCA: Sol Ana Koroner Arter

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

Mon/HDL: Monosit/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

MPV/HDL: Ortalama Trombosit Hacmi/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

MPV/L : Ortalama Trombosit Hacmi/Lenfosit

NFκB: Nükleer Faktör Kabba B

NLR: Nötrofil / Lenfosit Oranı

NO: Nitrik Oksit

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

PGI2: Prostatiklin

PLR: Platelet/ Lenfosit Oranı

RCA: Sağ Koroner Arter

Sii: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

STEMI: ST segment elevasyonlu miyokardiyal infarktüs

SxS: Syntax Skoru

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör – alfa

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında değerli bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, gece gündüz destek ve yardımını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Alparslan Birdane başta olmak üzere, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tunay Şentürk, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. N. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. Bülent Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Yılmaz, Doç.Dr Şeyda Günay Polatkan;

Asistanlık dönemim süresince birlikte çalışmış olduğum, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim başta Asistan Dr. Ömer Uluuysal ve diğer değerli kardiyoloji asistanı arkadaşlarıma;

Başta Başhemşire Ergül Tunalı, Ayşe Sevinç Mutlu ve Munise Dırık olmak üzere tüm değerli Kardiyoloji Bölümü çalışanlarımıza;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan biricik anne ve babama, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan ve bana desteğini esirgemeyen sevgili eşim Nesibe Polat'a teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

İlköğrenimimi 1996-2001 yılları arasında, orta ve lise öğrenimimi 2001-2008 yılları arasında Kayseri’de tamamladım. 2008 yılında tıp lisans eğitimi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2015 yılında mezun olduktan sonra Kayseri Pınarbaşı Devlet Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2017 yılındaki Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.