

Prematür Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Tam Kan Viskozitesinin Tıkaçıcı Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi

The Association Between Whole Blood Viscosity and Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Premature Acute Coronary Syndrome

© Bahar Tekin Tak, © Firdevs Ayşenur Ekizler, © Serkan Çay, © Habibe Kafes, © Elif Hande Özcan Çetin, © Nedret Ülvan, © Özcan Özeke, © Fırat Özcan, © Serkan Topaloğlu, © Dursun Aras

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Genç bireylerde Akut Koroner sendrom (AKS) nispeten nadir görülse de son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Literatürde prematür AKS ve özellikle risk faktörleriyle ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada, yeni tanı prematür AKS olan hastalarda tam kan viskozitesinin (WBV) önemi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 713 hasta (469 erkek, ortalama yaş; 38,9±2,4 yıl) dahil edildi. Çalışma popülasyonu iki gruba ayrıldı. İlk grup yeni tanı prematür (≤45 yaş) AKS ile başvuran ve koroner arterlerinde kritik lezyonlar saptanan 357 hastadan oluşurken, kontrol grubu elektif koroner anjiyografi sonrası normal koroner arterler saptanan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 356 hastadan oluşmaktaydı. WBV, Simone formülüne göre hem yüksek kayma hızı hem de düşük kayma hızında hesaplandı ve diğer geleneksel risk faktörleriyle beraber iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Prematür AKS olan hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artmış WBV değerleri saptandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, her iki kayma hızında ölçülen WBV değerleri, diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilme yapıldıktan sonra bile bağımsız prediktör olarak saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, artmış WBV değeri olan hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kritik lezyon saptanan prematür AKS varlığı için daha yüksek risk altındadır.

Anahtar Kelimeler: Akut Koroner Sendrom, Kayma Hızı, Prematür, Tam Kan Viskozitesi

Abstract

Objectives: Acute Coronary syndrome (ACS) in young adults is relatively rare, but it is in an increasing trend in recent years. Few data on ACS in young adults are available in the literature, especially regarding risk factors. In the current study, the importance of whole blood viscosity (WBV) was evaluated in patients with newly diagnosed premature ACS.

Materials and Methods: A total of 713 patients (469 male, mean age: 38.9±2.4 years) were included. The study population was divided into two groups. The first group included 357 patients who presented with newly diagnosed premature ACS (aged ≤45 years and were found to have critical lesions in their coronary arteries, while the control group consisted of 356 patients who were age and gender-matched controls and were found to have normal coronary arteries after elective coronary angiography. WBV was calculated according to the Simone's formula at both high and low shear rates and compared between two groups with other traditional risk factors.

Results: Patients with premature ACS were found to have significantly increased WBV values compared to controls. Univariate and multivariate logistic regression analysis revealed that the WBV at both shear rates was an independent predictor for the presence of critical CAD after adjusted for other traditional cardiovascular risk factors.

Conclusion: Patients with increased WBV values were at greater risk for the presence of premature ACS with critical lesions compared with the control group.

Key Words: Acute Coronary Syndrome, Shear Rate, Premature, Whole Blood Viscosity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Firdevs Ayşenur Ekizler,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 501 92 51 E-posta: firdevs_bsk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3988-6828

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1). Çalışmalarda yaş sınırı farklı alınsa da genellikle 45 yaş altında KAH başlangıcı, prematür KAH olarak adlandırılır (2). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde gelişmeye başlasa da genç bireylerde akut koroner sendrom (AKS) nadiren görülür (3). Ancak son zamanlarda genç yaşlarda da giderek artan insidans bildirilmektedir (4). AKS ile ilgili klinik çalışmaların çoğu, hastalığın daha sık gözlemlendiği orta ve ileri yaş hastalara odaklanmıştır (1,5). Üstelik geleneksel risk faktörleri, klinik prezentasyon ve prognoz AKS'i olan genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık göstermektedir. Geleneksel risk faktörlerinin prematür AKS'li hastalarda daha az yaygın olduğu da bilinmektedir (6). Bu nedenle, bu spesifik hasta popülasyonunda patogenezin aydınlatılması ve yeni risk faktörlerinin saptanması çok önemlidir.

Lokal hemodinamik faktörler, özellikle de endotel kayma gerilimi, aterosklerotik hastalık oluşum ve ilerlemesini önemli ölçüde etkiler (7). Tam kan viskozitesi (WBV), endotel kayma (shear) geriliminin (ESS) esas belirteçidir ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prediktör olarak ortaya çıkmıştır (8,9). Aynı zamanda hipertansiyon, hiperlipidemi metabolik sendrom, diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Rutin klinik pratikte WBV'nin direk ölçümü, teknik ekipman gerekliliği ve ölçümle ilgili standardizasyonun olmaması nedeniyle sınırlıdır. De Simone ve ark. (11), WBV'nin, bileşenleri olan plazma protein konsantrasyonu ve hematokrit (Htc) değerlerine dayanan bir formülle, istenilen kayma hızlarında hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Önceki çalışmalarda, AKS'li hastalarda tam kan viskozitesinin değeri araştırılmıştır (12,13). Ancak, viskozitenin prematür AKS gelişimiyle ilişkisini ortaya koyan veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle, biz bu çalışmada, genç yaşta AKS tanısı konulan hastalarda, kritik KAH varlığı ve tam kan viskozitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız geriye dönük, gözlemsel olarak tasarlandı. Aralık 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran ve AKS tanısı alan 45 yaş altında ardışık seçilen 357 (246 erkek, ortalama yaş 39,1±2,1 yıl) hasta, çalışma grubu olarak alındı. Benzer yaş ve cinsiyete sahip olan ve göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve/veya yapılan egzersiz testi sonucunda objektif iskemi saptanan, koroner anjiyografi yapılarak normal koroner arter tespit edilen ardışık seçilen 356 (223 erkek, ortalama yaş 38,8±2,6 yıl) hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri daha önceden KAH tanısı olması, anjiyografide yavaş koroner akım fenomeni,

koroner ektazi, müküler bridge, koroner vazospazm, spontan koroner diseksiyon saptanması, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati, miyoperikardit, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1,5 mg/dL), kronik karaciğer hastalığı, aktif hepatit, kanser, hipotiroidi, hipertiroidi, gebelik, yakın zamanda doğum öyküsünün olması, bilinen bağ dokusu hastalığı, otoimmün hastalıklar ve aktif enfeksiyon varlığı olarak belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (referans no: E.7684).

Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya hastaların antidiyabetik tedavi alıyor olması Diabetes mellitus olarak tanımlandı. Hastalarda hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı. On iki saatlik gece açlığı sonrası alınan serum örneklerinde toplam kolesterol değerinin ≥200 mg/dL veya trigliserid değerinin ≥150 mg/dL olması veya hastanın halihazırda antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması hiperlipidemi varlığı olarak tanımlandı. Hasta tanısında miktarından bağımsız olarak sigara içiyorsa sigara içicisi olarak tanımlandı. Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için 55 yaş altında, kadınlar için 65 yaş altında KAH saptanmışsa, KAH için aile öyküsü varlığı olarak kabul edildi. STEMI tanısı en az 30 dakika süreli tipik göğüs ağrısıyla beraber, elektrokardiyogramda en az ardışık iki derivasyonda ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu olarak tanımlandı. NSTEMI tipik semptomlar varlığında elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu olmaksızın kardiyak biyo-belirteçlerde yükselme olması olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarının koroner anjiyografileri radyal ya da femoral arterden girilerek, standart Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner anjiyografi cihazı olarak Siemens Axiom-2007 kullanıldı. Tüm hastaların koroner anjiyo-gramları çalışma gruplarından haberi olmayan deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Tıkaçıcı KAH tanımı; sol ana koroner arter için ≥50%, diğer epikardiyal koroner arterler için ≥70% den fazla daralma olarak belirlendi. Normal koroner arter tanımı ise koroner anjiyografide, koroner arter lümeninin tam olarak kontrast madde ile dolması ve koroner arterde herhangi bir duvar düzensizliğinin izlenmemesi olarak tanımlandı.

Periferik venöz kan örnekleri AKS ile başvuran çalışma grubunda acil serviste, elektif koroner anjiyografi yapılan kontrol grubunda ise poliklinik kontrolü esnasında alındı. Örnekler hematolojik testler için etilendiamin tetraasetik asitli tüplerde, biyokimyasal analizler için kuru tüplerde toplandı. Hct, hemoglobin (Hb), platelet, WBC gibi ölçümler otomatik hematoloji analizörü (XE-1200, Sysmex, Kobe, Japonya), biyokimyasal analizler ise moleküler analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile gerçekleştirildi.

WBV hesaplaması hem yüksek shear hızda (HSR) (208 s^{-1}) hem de düşük shear hızda (LSR = 0.5 s^{-1}), Hct ve total plazma protein (TP) konsantrasyonundan, daha önce De Simone ve ark. (11,14) önerdiği formüle göre hesaplandı. WBV değerinin HSR'ye (208 s^{-1}) göre hesaplanan formülü $= (0,12 \times \text{Hct}) + 0,17$ (TP-2,07) şeklindeydi. WBV'nin düşük shear hızda (LSR) ($0,5 \text{ s}^{-1}$) göre hesaplanan formülü ise $= (1,89 \times \text{Hct}) + 3,76$ (TP-78,42) şeklindeydi. Total plazma konsantrasyonu Nwose' un önerdiği şekilde, g/L olarak hesaplandı (15).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) SPSS yazılım sürümü 22.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin analizinde Independent Student's t-testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Prematür AKS varlığını öngördüren belirteçleri belirlemek adına önce tek değişkenli Lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde $p < 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli Lojistik regresyon analizine dahil edildi. Hem yüksek hem de LSR'lerde tam kan viskozitesi değerlerinin öngördürücülüğünü değerlendirmek adına, çok değişkenli analizde iki ayrı model kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların kişisel özellikleri, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından prematür AKS olan çalışma grubu ve normal koroner arterler saptanan kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için $p > 0,05$). Çalışma grubunda sigara içiciliği kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p = 0,022$). Benzer şekilde prematür akut koroner sendromu olanlarda hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi varlığı da kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p = 0,035$, $p = 0,014$, $p = 0,013$). Koroner arter hastalığı için aile öyküsü varlığı çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p = 0,773$). Prematür AKS grubu ile kontrol grubu laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; açlık plazma glukozu, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kreatinin, Hb, trombosit sayısı, lenfosit sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için; $p > 0,05$) (Tablo 1). TP düzeyi, Hct sayısı, yüksek kayma hızında ölçülen WBV-HSR ve düşük kayma hızında ölçülen WBV-LSR prematür akut sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 1). Çalışma popülasyonunun %68,5'ini erkek hastalar oluşturmaktaydı. Erkek hastalarda risk faktörlerinden

sigara içiciliği kadın hastalar göre daha fazlayken ($p < 0,001$), kadın hastalarda hipertansiyon sıklığı daha fazlaydı ($p = 0,021$). Diyabet, hiperlipidemi ve aile öyküsü ise her iki cinsiyette benzer düzeyde saptandı (hepsi için $p > 0,05$).

ROC eğri analiziyle, tam kan viskozitesinin her iki kayma hızında da prematür AKS'i en iyi öngördüren kestirim değerleri saptandı (Şekil 1). Ardından, tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleriyle, olası risk faktörlerinin prematür AKS gelişimiyle olan ilişkisi hesaplandı. Tek değişkenli analizde; hipertansiyon, sigara içiciliği, diyabet, hiperlipidemi, total protein konsantrasyonu, Hct düzeyi, yüksek ve LSR'lerinde ölçülen tam kan viskozite değerleri prematür AKS varlığıyla anlamlı olarak ilişkili saptandı (hepsi için $p < 0,05$). Daha sonra tam kan viskozitesinin her iki kayma hızındaki öngördürücülüğünü de saptamak için iki ayrı çok değişkenli model oluşturuldu. Her iki modelde de hiperlipidemi varlığı, sigara içiciliği ve tam kan viskozitesi bağımsız prediktörler olarak belirlendi (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, genç yaşta AKS gelişen hastalarda tam kan viskozitesi (hem HSR hem de LSR'de) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Üstelik WBV, diğer klasik kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile prematür AKS için bağımsız bir prediktör olarak saptandı. Çalışmadan elde edilebilecek diğer bir çıkarım da, zaten mevcut olan laboratuvar parametreleriyle, basit bir formülle hesaplanan tam kan viskozitesinin, rutin pratikte prematür KAH hastalarında kullanılabilirliğinin gösterilmesi olmuştur. Mevcut bilgilerimize göre genç yaşta AKS geçiren hastalarda formülize tam kan viskozitesinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Prematür KAH'de etiyoloji ve risk faktörleri ileri yaş hastalardan farklıdır. Bu farklılık hastalığın ilerlemesi ve prognozunda da farklılıklarla sonuçlanır (16). Ne yazık ki literatürde, genç popülasyonda KAH risk faktörleri, klinik gidiş ve sonlanımlarla ilgili sınırlı veri mevcuttur. Erken dönem çalışmalarda, prematür AKS'nin hastane içi ve kısa dönem mortaliteleri ileri yaşlara göre daha olumlu bulunmuştur (17). Ancak uzun dönem mortalite çalışmaları aksini söylemektedir. Cole ve ark. (18), 843 prematür KAH hastasında uzun dönem mortaliteyle ilgili olumsuz sonuçlara varmışlar ve 15 yıllık mortalite oranını %30 ve miyokart enfarktüsü geçirenlerde ise %45 olarak raporlamışlardır. Bu nedenle genç popülasyonda KAH'nin erken tanı ve tedavisi ve yeni risk faktörlerinin saptanması oldukça önemlidir.

ESS ve hemoreolojik parametreler AKS'de yeni prediktörler olarak gündeme gelmiştir (19,20). Önceki çalışmalar, ESS'de artışla sonuçlanan hemoreolojik değişikliklerin; aterosklerotik plak rüptürü için potansiyel bir uyarıcı olduğunu ve trombüs

oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (12,21). ESS'nin ana belirteci olan tam kan viskozitesi, endotelin normal işlevi için kritik bir rol oynar. Aynı zamanda yüksek kan viskozitesinin, vasküler remodeling ve endotelial enflamasyonda da rolü olduğu gösterilmiştir (22). Viskozitesi artmış kan, akımın türbülans olmasına neden olup, endotelin bozulmasını ağırlaştırır ve bu da endotelin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Artmış viskozite ve aterosklerotik olaylarla ilişkili diğer bir öne sürülen mekanizma da, arter duvarı yakınında lökosit ve plateletler daha yüksek konsantrasyonda bulunur ve bu stratejik lokalizasyon adezyon ve agregasyonla sonuçlanır (23).

Bu tespitler çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir. Yagi ve ark. (24), endotel fonksiyon belirteci olarak brakial arter akım-aracılı vazodilatasyonunu ölçmüşler ve kan hemoreolojisiyle endotel fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Tripolino ve ark. (25) yapmış olduğu çalışmada ise, kan viskozitesi ve karotis arter elastisitesi arasında yakın

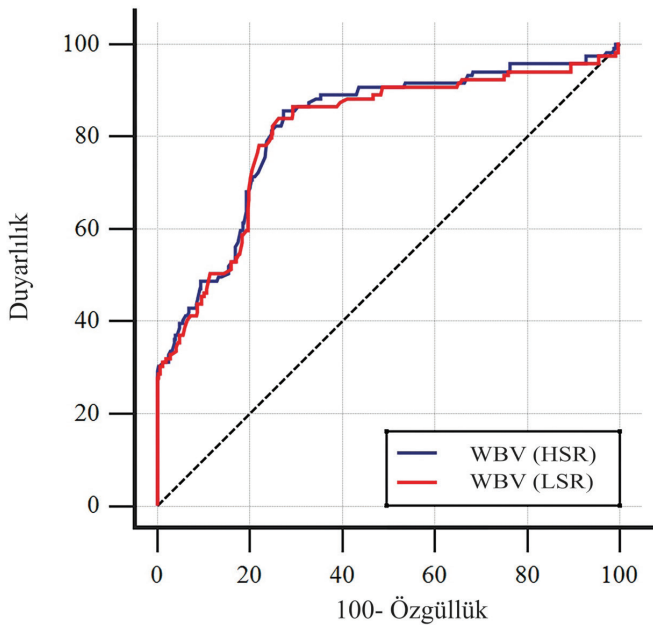
ilişki saptanmıştır. Üstelik, kan viskozitesinin iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperglisemi, metabolik sendrom ve obeziteyle de ilişkisi gösterilmiş olup, indirekt olarak da AKS'ya sebep olabileceği gösterilmiştir (10,26). Toth ve ark. (27), AKS'i da içeren çeşitli kardiyovasküler hasta popülasyonlarında, hemoreolojideki değişimlerin, iskemik kalp hastalıklarının klinik ciddiyeti ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini raporlamışlardır. Böylece miyokart iskemisinin patogenezinde hemoreolojinin önemini sonuçlarıyla desteklemişlerdir.

Prematür AKS ve tam kan viskozitesine dair literatürde bilinen bir veri yoktur. De Backer ve ark. (28), anjina pektoris şikayeti olan ve koroner risk faktörü açısından yüksek riskli olan kadın hastaları araştırmışlar ancak tam kan viskozitesini bağımsız bir belirteç olarak bulamamışlardır. Ancak bu çalışmada prematür AKS değerlendirilmemiş olup, prematür KAH grubu

Tablo 1: Prematür akut koroner sendrom olan ve olmayan hastaların bazal klinik ve laboratuvar özellikleri

	Total n=713	Prematür AKS grubu n=357	Kontrol grubu n=356	p
Yaş	38,9±2,4	39,1±2,1	38,8±2,6	0,185
Cinsiyet, erkek, n (%)	469 (%65,8)	246 (%68,9)	223 (%62,6)	0,078
Hipertansiyon, n (%)	212 (%29,7)	119 (%30,3)	93 (%26,1)	0,035
Diyabet, n (%)	125 (%17,5)	75 (%21,0)	50 (%14,0)	0,014
Hiperlipidemi, (n%)	147(%20,6)	87 (%24,4)	60 (%16,9)	0,013
Sigara, n (%)	327 (%45,9)	179 (%50,1)	148 (%41,6)	0,022
Aile öyküsü, n (%)	184 (%25,8)	101 (%28,3)	83(%23,3)	0,773
Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	24,1±3,0	24,0±3,1	24,2±2,9	0,431
Hemoglobin (g/dL)	13,6±1,6	13,7±1,5	13,5±1,7	0,297
Hematokrit (%)	41,1±4,8	41,5±4,6	40,7±5,0	0,023
WBC (×10 ³ µL)	8,2±1,5	8,2±1,4	8,1±1,6	0,297
Nötrofil (×10 ³ µL)	5,1 (4,0-6,0)	5,1 (4,0-6,0)	5,0 (4,5-6,0)	0,717
Lemfosit (×10 ³ µL)	2,3 (2,0-3,0)	2,1 (2,0-3,0)	2,2 (1,8-2,6)	0,456
Monosit (×10 ³ µL)	0,7±0,3	0,7±0,1	0,7±0,4	0,874
Platelet (×10 ³ µL)	84±75	285±68	283±82	0,711
Glukoz, mg/dL	117±44	120±49	114±38	0,069
Üre (mg/dL)	35 (28-47)	34 (28-45)	36 (28-46)	0,724
Kreatin (mg/dL)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,835
Total kolesterol (mg/dL)	175 (47-205)	180 (150-202)	173 (147-207)	0,078
Trigliserit (mg/dL)	149 (116-181)	148 (102-190)	149 (120-180)	0,310
LDL kolesterol (mg/dL)	113 (93-130)	115 (94-131)	112 (93-130)	0,111
HDL kolesterol (mg/dL)	40,5±10,3	40,1±10,3	40,8±10,4	0,320
Total protein (g/L)	74,0±7,7	74,6±8,3	73,4±7,0	0,032
Albumin (g/dL)	3,68±3,8	3,67±4,0	3,69±3,5	0,631
WBV (LSR)	60,0±14,3	61,4±18,2	58,6±8,6	0,010
WBV (HSR)	17,4±0,9	17,9±0,9	16,8±0,5	0,005

AKS: Akut koroner sendrom, WBC: Beyaz kan hücresi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi



Şekil 1: ROC eğri analizi

ROC: Alıcı işletim karakteristik eğrisi, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi

Tablo 2: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	95%CI	p
Model 1			
Hipertansiyon	1,360	0,971-1,904	0,074
Diyabet	1,470	0,975-2,217	0,066
Hiperlipidemi	1,626	1,114-2,374	0,012
Sigara	1,571	1,156-2,134	0,004
WBV (HSR)	1,323	1,059-1,623	0,014
Model 2			
Hipertansiyon	1,358	0,970-1,902	0,075
Diyabet	1,491	0,989-2,246	0,056
Hiperlipidemi	1,639	1,122-2,393	0,011
Sigara	1,591	1,171-2,162	0,003
WBV (LSR)	1,013	1,003-1,024	0,015

CI: güven aralığı, OR: Odds oranı, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi

da anjiyografi olmadan klinik risk faktörleri ve semptomlarına göre oluşturulmuştur. Üstelik hasta sayısı bağımsız bir ilişkiyi göstermek için nispeten az olup, AKS açısından daha riskli olan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yönleriyle bizim çalışmamızdan farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda diyabet ve hipertansiyon tek değişkenli analizde prematür AKS'i öngördürse de çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Sigara kullanımı, önceki çalışmalara da paralel olarak prematür AKS için bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur (29). Çalışmamızda hiperlipidemi varlığı çok değişkenli analizde,

tam kan viskozitesinin yanı sıra bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır. Ancak LDL düzeyleri her iki grup arasında benzer düzeyde ölçülmüştür. AKS seyrinde, LDL düzeylerinde fazik değişiklikler olduğu ve ilk 24 saat içerisinde LDL düzeylerinde azalmalar başladığı bilinmektedir (30). Çalışmamızda prematür AKS hastalarında acile ilk başvuru esnasında kan örnekleri alınsa da hastaların ilk semptom başlangıcından itibaren geçen süre dikkate alındığında LDL düzeylerinde düşüşün görüldüğü zaman aralığına denk gelmesi muhtemeldir. Prematür AKS hastalarında kontrol grubuna göre benzer LDL düzeylerinin saptanması bu fazik düşüş ile açıklanabilir.

Rutin klinik pratikte, tam kan viskozitesinin ölçümü çeşitli ekipmanlar ve standardizasyon eksikliği nedeniyle kısıtlıdır. De Simone ve ark. (11,14) tarafından yapılan çalışma sonucu, tam kan viskozitesinin total protein ve Hct'yi baz alan basit bir formülle hesaplanabileceği gösterilmiştir. Bu formül yine aynı çalışmada ve büyük popülasyon çalışmalarında valide edilmiştir (31). HSR; büyük arterlerde, pik-sistolde, yüksek velositeli akım durumlarını yansıtırken, LSR; end-diyastolde düşük akım velositeli durumları ifade eder. Bu değerler, epikardiyal koroner arterlerde, sistolik ve diyastolik, sırasıyla 208 s⁻¹ ve 0.5 s⁻¹'ye tekabül eder ki bu da bizim çalışmamızda kullandığımız formülle uyumludur.

Çalışmamız önceki çalışmaları destekler niteliktedir ve artmış viskozite ve KAH, AKS konusundaki literatürel bilgiyi genç popülasyona da genişletmiştir. Simone formülüne göre hesaplanan tam kan viskozitesi, basit ve maliyetsiz bir gösterge olarak, prematür KAH ve AKS gelişimi açısından yüksek riskli genç hastaların belirlenmesinde ve takibinde kullanılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. En önemlisi tam kan viskozitesinin direk ölçümünde viskometre kullanılmamasıdır. Ancak çalışmamızda kullandığımız formül daha önce başka çalışmalarda valide edilmiş ve direk viskozite ölçümü ve formülle hesaplanan viskozite ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine de bu spesifik hasta popülasyonunda tam kan viskozitesinin direk ölçümünün de yapılarak her iki değerlerin karşılaştırılması çalışma bulgularını güçlendirmede faydalı olacaktır. İkinci kısıtlılık platelet ve eritrosit agregabilitesi ve rijiditesi gibi viskoziteyi etkileyebilecek diğer hemoreolojik faktörler ve homosistein düzeyleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Ayrıca tam kan viskozite ölçümleri sadece başvuru esnasında yapılmıştır bu nedenle zamansal trendine dair bir yorum yapılamaz. Ayrıca çalışmada intravasküler ultrason ve optik koherans tomografisi gibi yöntemler kullanılmamıştır. Diğer bir önemli kısıtlılık da kontrol grubunda kardiyak sendrom X hastaları ve dolayısıyla mikrovasküler bozukluğu olan hastaların da bulunması muhtemel olduğundan tam olarak sağlıklı bir kontrol grubunun oluşturulamamasıdır ki bu durum risk faktörlerinin analizinde etkilenebilir. Elde

ettiğimiz bulguları konfirme etmek ve tam kan viskozitesinin prediktivitesini kesinleştirmek için, büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bizim çalışmamızda prematür AKS geçiren hastalarda Simone formülüyle hesaplanan tam kan viskozitesi anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca, diğer klasik risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, prematür AKS için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir parametre olarak tam kan viskozitesi, AKS gelişimi açısından yüksek riskli genç bireylerin belirlenmesinde faydalı olabilir. Yine bu hastaların daha yakından takibi ve geleneksel risk faktörleriyle yakın ilişkisi sebebiyle daha agresif risk modifikasyonuna imkan sağlayabilir. Ancak, erken yaşta gelişen AKS ve tam kan viskozitesi arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (referans no: E.7684).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam formuna gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T.T., F.A.E, S.Ç., F.A.E, E.H.Ö.Ç., Dizayn: B.T.T, F.A.E, S.Ç., H.K., Ö.Ö., F.Ö., S.T., D.A., N.Ü., S.T., Veri Toplama veya İşleme: B.T.T., S.Ç., F.A.E, Analiz veya Yorumlama: B.T.T., A.E., S.Ç., Literatür Arama: B.T.T., H.K., Yazan: B.T.T, F.A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-2293.
2. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2005;81:741-745.
3. Panduranga P, Sulaiman K, Al-Zakwani I, et al. Acute coronary syndrome in young adults from oman: results from the gulf registry of acute coronary events. *Heart Views*. 2010;11:93-98.
4. Carro A, Bastiaenen R, Kaski JC. Age related issues in reperfusion of myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:139-148.
5. Jha AK, Li Z, Orav EJ, et al. Care in U.S. hospitals--the Hospital Quality Alliance program. *N Engl J Med*. 2005;353:265-274.
6. Rathod KS, Jones DA, Gallagher S, et al. Atypical risk factor profile and excellent long-term outcomes of young patients treated with primary

percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:23-32.

7. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2379-2393.
8. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Prognostic significance of whole blood viscosity estimated by de Simone's formula in ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2016;10:495-511.
9. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, et al. An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity. *Biomark Med*. 2015;9:1311-1321.
10. Fossum E, Hoiegggen A, Moan A, et al. Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors. *Blood Press*. 1997;6:161-165.
11. De Simone G, Devereux RB, Chien S, et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation*. 1990;81:107-117.
12. Dintenfass L, Julian DG, Miller GE. Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. An in vitro study in the absence of anticoagulants, by means of a rotational cone-in-cone trolley viscometer. *American Heart Journal*. 1966;71:587-600.
13. Wasilewski J, Turczynski B, Slowinska L, et al. Haemorrhological factors and myocardial reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2007;65:778-785; discussion 786-787.
14. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Association of blood pressure with blood viscosity in american indians: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2005;45:625-630.
15. Nwose EU. Whole blood viscosity assessment issues IV: Prevalence in acute phase inflammation. *N Am J Med Sci*. 2010;2:353-358.
16. Chan MY, Woo KS, Wong HB, et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J*. 2006;47:27-30.
17. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol*. 1987;60:1269-1272.
18. Cole JH, Miller JI, 3rd, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:521-528.
19. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2011;214:249-256.
20. Kim J, Chung H, Cho M, et al. The role of critical shear stress on acute coronary syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55:101-109.
21. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1972-1977.
22. Silber HA, Bluemke DA, Ouyang P, et al. The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1859-1865.
23. Marossy A, Svorc P, Kron I, et al. Hemorheology and circulation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42:239-258.
24. Yagi H, Sumino H, Aoki T, et al. Impaired blood rheology is associated with endothelial dysfunction in patients with coronary risk factors. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62:139-150.
25. Tripolino C, Irace C, Carallo C, et al. Association between blood viscosity and common carotid artery elasticity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62:55-62.
26. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, et al. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol*. 1997;96:168-173.

27. Toth A, Papp J, Rabai M, et al. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56:197-204.
28. De Backer TL, De Buyzere M, Segers P, et al. The role of whole blood viscosity in premature coronary artery disease in women. *Atherosclerosis.* 2002;165:367-373.
29. Hoo FK, Foo YL, Lim SM, et al. Acute coronary syndrome in young adults from a Malaysian tertiary care centre. *Pak J Med Sci.* 2016;32:841-845.
30. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1440-1445.
31. Tamariz LJ1, Young JH, Pankow JS, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1153-1160.