

# Akut Miyokardit Hastalarında Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Klinik Sonlanımlar Arasındaki İlişki

## The Relationship Between Monocyte/HDL Cholesterol Ratio and Clinical Outcomes in Acute Myocarditis Patients

Özge Çakmak Karaaslan, Firdevs Ayşenur Ekizler, Murat Oğuz Özilhan, Cem Çoteli, Sefa Ünal, Orhan Maden

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Miyokardit, kalp kasının enflamatuvar bir hastalığıdır. Enflamasyon ve oksidatif stresin miyokardit patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktaları ile monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı arasında ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2009-Mart 2017 yılları arasında, akut miyokardit tanısı ile kardiyak manyetik rezonans çekilen ardışık 156 hasta çalışmaya alındı. Hastalar klinik sonlanım noktalarına göre ikiye ayrıldı. Klinik sonlanım noktası malign aritmi, takip süresince kardiyovasküler ölüm gerçekleşmesi ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Klinik sonlanım izlenen hastalarda yüksek C-reaktif protein seviyesi, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve glukoz değerleri, azalmış ejeksiyon fraksiyonu izlendi (hepsi için  $p<0,05$ ). Gruplar arası monosit sayısı, nötrofil sayısı ve monosit/HDL oranı (MHO) klinik sonlanım izlenen grupta anlamlı oranda yüksek bulundu (hepsi için  $p<0,05$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yüksek monosit/HDL oranının (Olasılık oranı=1,213, güven aralığı %95=1,039-1,417,  $p=0,015$ ) akut miyokarditte klinik sonlanımın bağımsız öngördürüsü olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu parametreyi akut miyokarditli hastalarda prognozu ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Miyokardit, Enflamasyon, MHO

### Abstract

**Objectives:** Myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle. Inflammation and oxidative stress are known to play an important role in myocarditis pathogenesis. The aim of this study is to evaluate the relationship between clinical endpoints and monocyte/high-density lipoprotein (HDL) ratio in acute myocarditis patients.

**Materials and Methods:** Between March 2009 and March 2017, 156 consecutive patients who underwent cardiac magnetic resonance with the diagnosis of acute myocarditis were included in the study. The patients were divided into two groups according to clinical endpoints. The clinical endpoint was defined as malignant arrhythmia, cardiovascular death during follow-up, and new-onset heart failure.

**Results:** High C-reactive protein level, low high density lipoprotein cholesterol and glucose levels, and low ejection fraction were found in patients with clinical endpoints. ( $p<0.05$  for all). Monocyte count, neutrophil count and the monocyte/HDL ratio (MHR) were significantly higher in the clinical endpoints group ( $p<0.05$  for all). In multivariate logistic regression analysis, higher monocyte/HDL ratio (Odds ratio=1.213, confidence interval 95%=1.039-1.417,  $p=0.015$ ) was found to be an independent predictor of clinical outcome in acute myocarditis.

**Conclusion:** Consequently, this parameter can be used to predict prognosis and clinical outcomes with acute myocarditis patients.

**Key Words:** Acute Myocarditis, Inflammation, MHR

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Çakmak Karaaslan,  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 537 739 56 70 E-posta: ozgecakmak2323@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0173-4017

Geliş Tarihi/Received: 25.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



## Giriş

Miyokardit, kalp kasının enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Miyokardit akut, subakut veya kronik olabileceği gibi klinik belirtiler asemptomatik olgulardan malign ventriküler aritmi, kalp yetmezliği ya da ani kardiyak ölüme kadar değişebilir (2). Enflamasyon ve oksidatif stresin miyokardit patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (3). Son zamanlarda, enflamatuvar süreci değerlendirmek için birçok laboratuvar parametresi kullanılmıştır.

Monositler, enflamasyon süresince, platelet ve endotelial hücreler ile etkileşerek prooksidan ve proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına böylece düz kas hücrelerinde mediyal hasara sebep olarak hücrelerin diferansiyasyonuna, apoptozuna ve oksidatif stresin artmasına yol açan hücre tipleridir (4,5). Buna karşılık, dokular arasındaki kolesterol akışının regülasyonunda rol oynayan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, monosit üzeri CD11b aktivasyon inhibisyonu yaparak antienflamatuvar ve antioksidatif etkileri mevcut olan bir moleküldür (6,7). Yakın zamanda, monosit/HDL oranının (MHO), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların prediktörü olduğu, koroner yavaş akım ve stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-10). Yüksek monosit sayısı ile düşük HDL birlikteliği, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen sonuçlarla ilişkili yeni bir enflamasyon ve oksidatif stres prognostik belirteci olarak ortaya çıkmıştır (10-12).

Bu çalışmada, MHO'nun akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktaları ile arasında ilişki değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

Bu gözlemsel retrospektif bir çalışmadır, Mart 2009-Mart 2017 yılları arasında, üçüncü basamak bir tıp merkezinde akut miyokardit tanısı ile kardiyak manyetik rezonans (MR) çekilen ardışık 172 hasta çalışmaya alındı.

İki hasta eksik veri nedeniyle, 5 hasta tıbbi takiplere uyum göstermeyerek kendi isteği ile taburcu olduğu için, 9 hasta koroner anjiyografide (KAG) koroner arterlerde %50'den fazla obstrüktif darlık olması nedeniyle dışlandı. Tüm hastalar tanı sonrası en az 12 ay boyunca takip edilmiştir.

**Akut miyokardit tanısı:** Miyokarditi düşündürülen yeni başlayan semptomlar (nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk veya göğüs ağrısı), yakın zamanda tespit edilmiş veya devam eden miyokardiyal hasar (elektrokardiyografik anormallikler), sol ventrikül disfonksiyonu veya yüksek troponin) bulguları, bilinen sistemik viral hastalık öyküsü ve bilgisayarlı tomografi-anjiyografi (BT-A) veya KAG ile koroner arter hastalığının (KAH) dışlanması ve kardiyak MR görüntülerinde miyokardit düşündürülen kriterlerin bulunması olarak belirlendi (13).

Tüm hastalara başvurudan sonraki 36-48 saat içinde kardiyak MR görüntüleme yapıldı.

Kardiyak MR incelemesinde, hızlı T1 spin eko sekanslarında erken gadolinyum artışı ( $\geq 4,0$ ), T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu alanı, T2'de miyokardiyal sinyal/iskelet kas sinyal oranının 1,9'dan daha fazla ( $> 2,0$ ) olması veya geç gadolinyum kontrastlanmasının eşlik etmesi kriterlerinden iki ya da daha fazla bulunması miyokardit tanısı için anlamlı kabul edilmiştir (14-19).

Tüm çalışma hastaları en az 18 yaşındaydı. Daha önce bilinen kardiyomiyopati veya ailede kardiyomiyopati öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dışlama kriterleri, son 6 ay içinde kronik antiviral, immünomodülatör, immünoşüpresif veya antihiperlipidemik tedavi, aktif enfeksiyon, kronik enflamatuvar hastalık, kronik böbrek yetmezliği, aktif kanseri olan hasta grupları ve onam formu olmayan hastaları kapsamaktadır. Tüm hastalara KAH'yi dışlamak için KAG veya koroner BT-A uygulandı.

Vizitler taburculuk sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay olacak şekilde planlandı, her vizitte ayrıntılı fizik muayene ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve takip süresi boyunca semptom durumuna göre değerlendirme sıklığı değişti. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) modifiye Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tüm hastalarda hastane yatışı sırasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Hematolojik ve biyokimyasal örnekler için EDTA'lı tüpler kullanıldı. Beyaz kan hücreleri ölçümü, otomatik bir hematoloji analizörü XE-1200 (Sysmex, Kobe, Japonya) ile yapıldı. HDL ölçümü, seçici çöktürme yöntemi (Determiner L HDL, Kyowa Medex, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. MHO, mutlak monosit sayısının HDL değerine oranı olarak hesaplandı.

Hastalar klinik sonlanım noktalarına göre ikiye ayrıldı. Klinik sonlanım noktası malign aritmi, takip süresince kardiyovasküler ölüm gerçekleşmesi ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak tanımlandı.

Kardiyovasküler ölüm, açıklanamayan ani ölüm veya miyokardit tanısı sonrası aritmiye veya akut kalp yetmezliğine bağlı gelişen ölüm olarak tanımlandı. Ölüm nedeni, resmi hastaneye epikriz formları veya Ölüm Bildirim Sistemi'nden alınan ölüm sertifikaları incelenerek değerlendirildi.

**Malign aritmik olay:** Hemodinamiyi bozacak şekilde daha önceden olmayan yüksek derece atriyoventriküler blok gelişmesi, elektrokardiyografi veya monitörize izlemde sürekli ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyonun tanınması olarak değerlendirildi. Yeni başlayan kalp yetmezliği, New York Kalp Cemiyeti sınıf 2 ve üzeri semptom ve beraberinde SVEF $<$ %40 olması olarak tanımlandı. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan tüm miyokardit tanısı olan hastalar, hastanede kalış sırasında kalp yetmezliği [beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)] olarak optimal tedavi edildi. Takip sırasında

kalp yetersizliği nedeniyle 2 hastanın tekrar hastaneye yatışı gerçekleşti, tıbbi tedavilerine intravenöz diüretikler eklendi ve semptomatik rahatlama sonrası taburcu edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'ndan onay almıştır (Karar-sayı no: 29620911-926).

### 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 (SS) 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. Veriler uygun şekilde n (%), ortalama  $\pm$  SS ve nominal değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Klinik sonlanım noktasının uygun kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı ve klinik sonlanım noktaları hakkında öngörücü olabilecek değişkenlerini belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p-değeri <0,05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonu araştırmak için Spearman korelasyon katsayısı uygulandı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

Bu çalışmada, akut miyokardit tanılı 156 hastayı (ortalama yaş 25,5 $\pm$ 8,8 yıl, %84 erkek) değerlendirdik. Çalışma popülasyonunun klinik sonlanım noktasına göre başlangıç klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Takip süresi boyunca 14 hastada

**Tablo 1: Çalışma popülasyonunun klinik sonlanım noktasına göre başlangıç klinik, demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri**

	Klinik sonlanım (-) n=142	Klinik sonlanım (+) n=14	p
Yaş (yıl)	26,3 $\pm$ 1,4	29,5 $\pm$ 4,6	0,505
Erkek/kadın, n (%)	121/21 (%85,2-%14,7)	11/3 (%78,5-%21,4)	<0,001
Sigara kullanımı	7 (%4,9)	3 (%21,4)	0,003
SVEF, %	56,1 $\pm$ 1,1	26,3 $\pm$ 3,9	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	4 (%2,8)	2 (%14,2)	0,005
Hipertansiyon, n (%)	11 (%7,7)	5 (%35,7)	0,001
<b>Laboratuvar değerleri</b>			
Üre, (mg/dL)	27,1 $\pm$ 0,7	30,5 $\pm$ 2,4	0,138
Kreatinin (mg/dL)	0,7 $\pm$ 0,03	1,0 $\pm$ 0,1	0,158
LDL (mg/dL)	75,6 $\pm$ 8,8	92,5 $\pm$ 19,0	0,139
HDL (mg/dL)	47,9 $\pm$ 1,9	38, $\pm$ 1,4	<0,001
Beyaz kan hücresi (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	9,7 $\pm$ 0,8	11,4 $\pm$ 0,1	0,071
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	6,2 $\pm$ 0,8	7,5 $\pm$ 0,6	0,029
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	2,8 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,2	0,381
Monosit (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	0,5 $\pm$ 0,03	0,7 $\pm$ 0,08	<0,001
Hemoglobin (mg/dL)	13,9 $\pm$ 0,1	13,5 $\pm$ 0,7	0,149
Trombosit (x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	269 $\pm$ 9,1	338 $\pm$ 6,5	0,675
CRP	5,5 $\pm$ 0,5	43,6 $\pm$ 9,8	0,044
TSH	2,6 $\pm$ 0,6	7,0 $\pm$ 4,9	0,069
Glukoz (mg/dL)	119,3 $\pm$ 9,6	105,0 $\pm$ 2,2	0,049
Monosit/HDL oranı	12,6 $\pm$ 1,2	20,1 $\pm$ 2,4	<0,001
<b>Medikal tedavi</b>			
ACE inh/ARB kullanımı	44 (%30,9)	10 (%71,4)	0,006
Beta-Bloker kullanımı	114 (%80,2)	11 (%78,5)	0,878
Spirinolakton kullanımı	9 (%6,3)	10 (%71,4)	<0,001
Diüretik kullanımı	12 (%8,4)	14 (%100)	<0,001

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur.

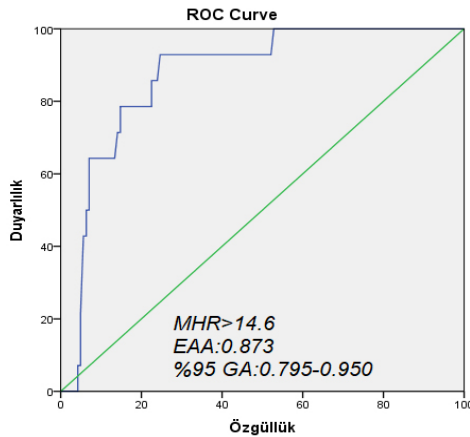
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid stimulan hormon, ACE inh/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri

(%8,9) malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği olarak belirlenen klinik sonlanım gerçekleşti. Beş hastada (%3,2) malign aritmik olay, 9 hastada (%5,7) yeni başlayan kalp yetmezliği, 6 hastada (%3,8) kardiyovasküler ölüm gerçekleşti.

Klinik sonlanım izlenen hastalarda yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyesi, düşük HDL ve glukoz değerleri, azalmış SVEF izlendi (hepsi için  $p<0,05$ ). Monosit sayısı, nötrofil sayısı ve MHO değeri klinik sonlanım izlenen grupta anlamlı oranda yüksek bulundu (hepsi için  $p<0,05$ ). İlaveten diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı sonlanım noktası gerçekleşen hasta grubunda diğer gruba kıyasla yüksekti (hepsi için  $p<0,05$ ) (Tablo 1).

Klinik sonlanım gerçekleşen hastaların tedavisinde ACE inh/ARB ( $p=0,006$ ), spirinolaktan ( $p<0,001$ ) ve diüretik ( $p<0,001$ ) tedavi kullanımı oransal olarak fazla olmasına rağmen beta-bloker kullanımı açısından fark izlenmedi ( $p=0,878$ ).

Klinik sonlanımı öngörmeye ROC analiziyle hesaplanan MHR kesim değeri 14,6 bulundu (özelliklik %76, duyarlılık %84) (Şekil 1). Çok değişkenli logistik regresyon analizinde MHO'nun



Şekil 1. ROC analizi ile klinik sonlanım noktasına göre MHO kesme değeri (özelliklik %76, duyarlılık %84)

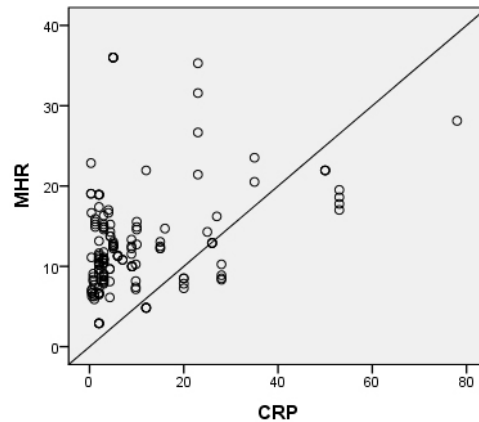
EAA: Eğri altı alan, GA: Güven aralığı, MHR: Monosit-HDL oranı, MHO: Monosit/HDL oranı

[Olasılık oranı (OO)=1,213, güven aralığı (GA) %95=1,039-1,417,  $p=0,015$ ], SVEF (OO=0,005, GA: %95=0,001-0,082,  $p<0,001$ ) ve CRP (OO=1,085, GA: %95=1,013-1,163,  $p=0,020$ ) akut miyokarditte klinik sonlanımın bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Korelasyon analizlerinde, MHO ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,294$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 2).

## Tartışma

Akut miyokardit hastalarının takibinde, istenmeyen kardiyak olayların tahmini için kolay, düşük maliyetli ve güvenilir yeni parametrelerin kullanılması, tedavi yönetimi ve prognoz tahmini açısından faydalı olacaktır. Bu nedenle mevcut çalışmada MHO gibi basit ve kolayca hesaplanabilecek bir parametrenin akut miyokardit hastalarında klinik sonlanım noktalarının tahmininde kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar MHO'nun akut miyokardit sonrası klinik sonlanım noktası gelişen hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca MHO'nun akut miyokardit hastalarında



Şekil 2. MHO ile CRP arasında korelasyon analizi

MHO: Monosit/HDL oranı, MHR: Monosit-HDL oranı, CRP: C-reaktif protein

Table 2: Klinik sonlanım noktasına göre tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Olasılık oranı (%95 Güven aralığı)	p	Olasılık oranı (%95 Güven aralığı)	p
DM	5,750 (0,953-34,680)	0,056		
HT	6,616 (1,887-23,196)	0,003	0,804 (0,021-30,332)	0,904
SVEF	0,780 (0,679-0,896)	<0,001	0,005 (0,001-0,082)	<0,001
CRP	1,067 (1,033-1,102)	<0,001	1,085 (1,013-1,163)	0,020
Sigara Kullanımı	5.260 (1,191-23.235)	0,029	1,034 (0,190-5,855)	0,987
MHO	1,127 (1,054-1,206)	<0,001	1,213 (1,039-1,417)	0,015

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu, CRP: C-reaktif protein, MHO: Monosit-HDL oranı

malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği için bağımsız bir tahmin ettirici olduğu bulunmuştur. Bunun yanında MHO'nun CRP ile anlamlı olarak korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda daha önceki çalışmaları destekler nitelikte azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu klinik sonlanım ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma literatürde MHO'nun akut miyokarditli hastalarında malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği gibi klinik sonlanım ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Miyokardit, aritmi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokardın enflamatuvar bir hastalığıdır (20). Enflamasyon ve bağışıklık cevabının akut miyokarditte önemli rol oynadığı bilinmektedir (21). Enflamasyon, çeşitli hematolojik ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak değerlendirilebilir. Kanda ve ark. (22) interlökin (IL)-6, CRP ve TNF-alfa gibi sitokinlerin miyokardiyal hasar ve disfonksiyona sebebiyet veren enflamatuvar süreçte rol oynadığını bildirmişlerdir (22). Son raporlar, matriks metaloproteinaz (MMP)-9, IL-1 $\beta$ , IL-10 gibi sitokinlerin enflamasyon durumunda arttığını ilave olarak, MMP-2 ve MMP-9 plazmatik düzeylerinin kalp hastalığının erken biyobelirteçleri olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüştür (23-25). Bununla birlikte, bu çalışmalarda, yeni ve kolayca erişilebilen enflamasyon bazlı belirteç olan MHO'nun miyokardiyal hasarı öngörmedeki rolü değerlendirilmemiştir. Akut miyokarditte enflamasyon ve bağışıklık cevabının oluşmasında monositlerin, doğal katil hücreler, nötrofil ve eozinofiller gibi önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir. Monositler enflamasyon süresince, platelet ve endotelial hücreler ile prooksidan ve proenflamatuvar sitokinleri salgılayarak düz kas hücrelerinde mediyal hasar, hücre diferansiyasyonu, apoptoz ve oksidatif stresin artmasına ilave olarak miyokardiyal infiltrasyona sebep olur (4,5,26). Aksine ateroskleroz gelişiminde koruyucu etki gösteren HDL kolesterol monosit progenitör hücrelerinin çoğalma-farklılaşma mekanizması üzerine etkileri olan ve anti-oksidatif etki göstererek monositlerin aktivasyonunu baskılayan bir moleküldür (27,28). Monositlerin proenflamatuvar etkilerine karşın HDL antienflamatuvar rol oynamakla birlikte enflamatuvar durumun geri çevrilmesine de katkı sağlamaktadır. Yüksek monosit değeri ve düşük HDL değeri enflamasyonun dolaylı bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut enflamasyon durumunda bu iki parametrenin birbirine oranı önemli bir bilgi sağlamaktadır. MHO'nun, kardiyovasküler olaylarda enflamasyon ve oksidatif stres yolağından etki gösteren, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda değerlendirilen yeni bir prognostik belirteç olduğu sunulmuştur (11,28,29).

Daha önceki çalışmalarda Canpolat ve ark. (9) koroner yavaş akım, Ekizler ve Cay (29) peripartum kardiyomiyopati gibi patogenezinde enflamasyon önemli yer tutan kardiyovasküler hastalıklar ile MHO ilişkisini ortaya koymuşlardır. Kronik böbrek yetmezliği hastaları ile yapılan çalışmada artmış MHO'nun

kardiyovasküler mortalite için kötü prognoz göstergesi ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir tahmin ettirici olduğu gösterilmiştir (8). Ayrıca yüksek MHO'nun, Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery skoru ve CRP ile arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (9,30). Bu çalışmaların sonucu olarak, MHO'nun enflamasyon ve oksidatif stres için güvenilir bir belirteç olduğu ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Literatür ile uyumlu olarak, çoklu regresyon analizinde, MHO'nun yanı sıra yüksek CRP ve düşük SVEF değerinin klinik sonlanımı öngördürücülüğü tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda, inotrop ve/veya mekanik dolaşım desteği gerektiren hemodinamik olarak stabil olmayan miyokardit hastalarında CRP düzeyinin yüksek olduğu ve CRP düzeyinin prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31,32). Bu çalışma ile MHO ve CRP arasındaki pozitif korelasyonun akut miyokardit hastalarında sistemik enflamasyon için konvansiyonel bir parametre olabileceği önerilmektedir. Ayrıca, 443 akut miyokardit hastasının incelendiği bir çalışmada, azalmış SVEF varlığının takipte kardiyak yüksek riskin bir prediktörü olduğu saptanmıştır (33).

Önceki çalışmalarla birlikte, sonuçlarımız enflamasyonun akut miyokardit patofizyolojisinde önemli rol oynadığını gösterir, böylece enflamasyonu yansıtabilen kolay, düşük maliyetli ve güvenilir bir parametre olan MHO'nun akut miyokarditin prognozunda, tedavi yönetiminde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. İlaveten, daha net sonuçlar izlenmesi açısından geniş ölçekli, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi, çalışma geriye dönük yapılmıştır ve bu analiz için zamana bağlı takip MHO değerlerinden ziyade hastaneye başvuru anında bakılan biyokimyasal ve hematolojik parametreler kullanılarak hesaplanan MHO değeri kullanıldı. İkincisi, miyokardit tanısında altın standart endomiyokardiyal biyopsi olmasına rağmen işlemin olası riskleri ve kardiyak MR yeterliliği düşünülerek endomiyokardiyal biyopsi yapılmadı. Bu çalışmada, çalışmanın istatistiksel gücünü etkilemiş olabilecek az sayıda hasta bulunmaktadır. Veriler akut miyokardit hastalarının tıbbi geçmiş kayıtlarından elde edildi ve farklı doktorlar ekokardiyografik inceleme yaptı. Ayrıca bu çalışmaya bir kontrol grubu dahil edilmemiştir. Bu kısıtlılıklar, hasta grubunda MHO'nun öngördürücülüğünün belirlenmesinde çalışmanın gücünü düşürebilir.

### Sonuç

Bu çalışmada, MHO'nun akut miyokardit sonrası klinik sonlanım noktası gelişen hastalarda daha yüksek olduğu izlendi.



Ayrıca MHO'nun akut miyokardit hastalarında malign aritmi, kardiyovasküler ölüm ve yeni başlangıçlı kalp yetmezliği için bağımsız bir tahmin ettirici olduğu bulundu. Bunun yanında MHO'nun CRP ile anlamlı olarak korele olduğu saptandı.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** 21.07.2020 tarihli 20 sayılı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Karar-sayı no: 29620911-926).

**Hasta Onayı:** Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ç.K., Konsept: Ö.Ç.K., F.A.E., S.Ü., Dizayn: Ö.Ç.K., F.A.E., S.Ü., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ç.K., M.O.Ö., C.Ç., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ç.K., O.M., Literatür Arama: Ö.Ç.K., F.A.E., Yazan: Ö.Ç.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118:496-514.
- Watanabe M, Panetta GL, Piccirillo F, et al. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J Cardiol Cases*. 2019;21:137-140.
- Rose NR. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:383-389.
- Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2006;80:1156-1164.
- Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5698931.
- Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1044:275-283.
- Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2071-2077.
- 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;46:1619-1625.
- Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:476-482.
- Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9:967-977.
- Canpolat U, Aytimir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2015;17:1807-1815.
- Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med*. 2016;34:240-244.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-2648.
- Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2411-2416.
- Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865-1870.
- Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1815-1822.
- Laissy JP, Messin B, Varenne O, et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest*. 2002;122:1638-1648.
- Miller DD, Holmvang G, Gill JB, et al. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med*. 1989;10:246-255.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-1487.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart*. 2006;92:316-320.
- Shao L, Ma A, Figtree G, et al. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68:150-154.
- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45:183-193.
- Medeiros NI, Fares RC, Franco EP, et al. Differential Expression of Matrix Metalloproteinases 2, 9 and Cytokines by Neutrophils and Monocytes in the Clinical Forms of Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:0005284.
- Fares RC, Gomes Jde A, Garzoni LR, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are differentially expressed in patients with indeterminate and cardiac clinical forms of Chagas disease. *Infect Immun*. 2013;81:3600-3608.
- Bautista-López NL, Morillo CA, López-Jaramillo P, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic markers in the progression to Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;165:558-566.
- Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221.
- Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol*. 2015;6:222.
- Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233:9237-9246.
- Ekizler FA, Cay S. A novel marker of persistent left ventricular systolic dysfunction in patients with peripartum cardiomyopathy: monocyte count-to-HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:114.
- Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol*. 2015;116:1685-1689.

31. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:299-311.
32. Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis Reveals Persistent Disease Activity Despite Normalization of Cardiac Enzymes and Inflammatory Parameters at 3-Month Follow-Up. *Circ Heart Fail.* 2017;10:004262.
33. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138:1088-1099.