



UJBCM

International Journal of Basic and Clinical Medicine
Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi

Research Article / Araştırma Makalesi

Nötrofil Lenfosit Oranının Kalp Hızı Toparlanma İndeksi İle İlişkisi

The Relationship Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Heart Rate Recovery

Murat Aydın¹, Aydın Akyüz², Şeref Alpsoy², Hayati Güneş³, Dursun Çayan Akkoyun², Mustafa Oran⁴, Rafet Mete⁵, Feti Tülübaş¹, Zeynep Deniz Yıldız¹, Ahmet Gürel¹

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Tekirdağ
²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Tekirdağ
³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, Tekirdağ
⁴Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Tekirdağ
⁵Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, Tekirdağ

Özet

Amaç

Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yükselen nötrofil-lenfosit oranının birçok epidemiyolojik çalışmada Kardiyovasküler hastalıklar ile kuvvetli ilişki içinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı Kalp Hızı Toparlanma İndeksi ile nötrofil-lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır

Materyal ve Metod

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne, başvuran, anormal efor testi nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 238 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızından istirahatin 1. dakikasındaki kalp hızı çıkartılarak 18 atım ve altı değerler anormal olarak kabul edildi.

Bulgular

Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin normal olanlar ile anormal olan bireyler arasında Nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu tespit edilmiştir. (sırasıyla $p=0,027$ ve $p=0,000$).

Sonuç

Sonuç olarak mevcut bulgularımız anormal Kalp Hızı Toparlanma İndeksi hastalarda artan nötrofil-lenfosit oranının kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak prospektif çalışmalar ile egzersizin anormal Kalp Hızı Toparlanma İndeksi bireylerde nötrofil-lenfosit oranının üzerine etkisinin araştırılması bu konuda daha kesin deliller sağlayacaktır.

Abstract

Aim

It has been shown that heart rate recovery index is an independent risk factor for cardiovascular mortality. It has been reported in most epidemiologic studies that an elevated neutrophil-lymphocyte ratio is strongly associated with cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between heart rate recovery index and neutrophil-lymphocyte ratio.

Materials and Methods

A total of 238 patients who underwent coronary angiography due to abnormal treadmill exercise test results and who admitted to Cardiology Department of Faculty of Medicine at Namık Kemal University were evaluated retrospectively. heart rate recovery index was accepted as abnormal when the difference between peak heart rate at maximal exercise and the heart rate at the first minute of recovery phase is 18 beat or less.

Results

In the comparison between those with abnormal heart rate recovery index and those with normal heart rate recovery index in terms of neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio was found a significant relationship. (respectively, $p=0,027$ ve $p=0,000$).

Conclusion

Consequently, our findings may potentially suggest that an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with abnormal heart rate recovery index might be related to cardiovascular mortality and morbidity. The investigation of the prognostic significance of elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with abnormal heart rate recovery index in future prospective studies will be provide more conclusive evidence.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı toparlanma İndeksi, nötrofil-lenfosit oranı, kardiyovasküler mortalite

Key words: Heart rate recovery index, neutrophil-lymphocyte ratio, cardiovascular mortality.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Murat Aydın
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Telefon: (+90) 2822505162
E-mail: drmurataydin@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 25.10.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi:30.10.2013

Giriş

Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (KHTI) efor testi sırasında maksimum kalp hızı ile dinlenme döneminin belli bir süresindeki kalp hızının aritmetik farkı ile ifade edilir. Sağlıklı bireylerde yoğun egzersizden sonraki istirahat durumunda, kalp hızında en hızlı düşüş ilk 30 saniye içinde gözlenirken, daha sonra ise daha yavaş bir düşüş gözlenir¹. Dinlenmenin erken dönemindeki azalmanın parasempatik sistem etkisiyle, ilerleyen dönemdeki azalmanın ise sempatik sinir sisteminin etkisini kaybetmesiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir². Artmış Sempatik aktivitenin kardiyak hemodinamiği bozarak mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir³. KHTI'nın azalmasının kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{4,5}. Dinlenmenin ilk dakikasındaki kalp hızı azalması ne kadar hızlı olursa mortalitenin o kadar az olduğu gözlemlenmiştir⁶.

İnflamasyonun kardiyovasküler hastalıklar için başlangıç noktası olduğu bilinmektedir. Nötrofil sayısının artması, lenfosit sayısının azalması ve yükselen nötrofil-lenfosit oranının (NLO) bir çok epidemiyolojik çalışmada Kardiyovasküler hastalıklar ile kuvvetli ilişki içinde olduğu bildirilmiştir⁷⁻¹³. Bunun temel sebebi NLO'nun iki ayrı inflamasyon belirtecinden oluşmasıdır.

KHTI'nın önemli bir özelliği Kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir bir risk faktörü de olabileceğidir¹⁴. Yapılan bir çalışmada uygun egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu düzenlediği ve KHTI'yı normale yaklaştırdığı gösterilmiştir¹⁵. Düzenli bedensel aktivitenin istirahat sırasındaki kalp hızını azaltarak KHTI'yı arttırdığı bildirilmiştir^{16,17}. Bu çalışmanın amacı KHTI ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmak, NLO'nun hastalık patogenezindeki rolünü ortaya koyarak, bir

belirteç olarak kullanılması durumunu araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Hasta Seçimi

Çalışma grubu Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne, Ocak 2012 – Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran, anormal efor testi nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesiyle oluşturuldu. Toplam 120 (64 erkek, 56 kadın) KHTI'sı düşük ve 118 normal KHTI'lı birey (68 erkek, 50 kadın) çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubu egzersiz testinde yaşa uyumlu maksimal kalp hızı $[(220-\text{yaş}) \times \%85]$ 'na varanlardan ve anjio sonucunda, koroner arter hastalığı olmayanlar arasından seçildi. %30 ve altında koroner anjiyografik bulgusu olanlar koroner arter hastalığı olmayanlar olarak kabul edildi. Hikayesinde koroner sendrom öyküsü olanlar, 75 yaş üstü, egzersiz testinde maksimal kalp hızına çıkamayanlar, atrial fibrilasyon, geçirilmiş koroner arter bypass ameliyatı, perkütan koroner arter girişimi, yavaş koroner arter akımı, kronik obstürüktif akciğer hastalığı, orta ve ileri derecede kapak hastalığı olanlar ile beta bloker, ivabiridine, digoksin, kalsiyum antagonisti, nitrat ve türevi ilaçlar kullananlar, kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Biyokimyasal Ölçümler

Hastaların kan sayımı parametreleri K2 EDTA'lı tüpe alınan kan oda 15 dakikalık karıştırma sonrası, Pentra Dx Nexus 120 (İngiltere) cihazında analiz edilerek ölçüldü. Biyokimyasal ölçümler için 8 – 10 saat açlık sonrası sabah alınan venöz kan kullanılmıştır. Tüm biyokimya testleri ticari ölçüm kiti

kullanılarak Cobas C 501 Roche (Japonya) Biyokimya analizöründe yapılmıştır.

Egzersiz testi

Tüm efor testleri egzersiz sonunda dinlenme dönemi hemen yatarak veya oturarak uygulandı. Dinlenme döneminde yürüyüş yapanlar veya ayakta kalanlar çalışmaya dahil edilmedi. Egzersiz testinde Bruce protokolü uygulandı. EKG lead sistemi olarak 12 lead Mason Likar modifikasyonu kullanıldı. Sürekli EKG digital olarak kayıt edildi ve 500 Hz'de CardioSoft exercise ECG sistem (version 4.14, GE Healthcare, Freiburg, Germany) yazılımı kullanılarak kayıt altına alındı. Kalp hızı ve kan basıncı ve EKG'ler egzersiz öncesi ve sonrası devamlı kayıt edildi. Egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızından istirahatin 1. dakikasındaki kalp hızı çıkartılarak KHTI hesaplandı. KHTI 18 ve altı değerler anormal olarak kabul edildi.

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayıyla yapıldı.

Bulgular

Çalışmamızda normal KHTI'lı ile anormal KHTI'lı bireyler arasında Nötrofil sayısı ve NLO karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu belirledik (sırasıyla p=0.001 ve p=0.027). KHTI normal olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, üre ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Hematolojik parametrelerden beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve indeksleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm ölçüm sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tartışma

KHTI ile ilgili yapılan çalışmalarda, normal KHTI değeri için submaksimal egzersizden sonraki birinci dakika sonunda istirahat eden hastanın ayaktayken kalp atım sayısının 12 atımdan fazla düşmesi olarak kabul edilmiştir. KHTI 12 ve altında olan tüm hastalarda mortalite ve morbiditenin belirleyicisi olarak bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰. Ayrıca yapılan diğer bir çalışmada 1. dakika sonundaki düşüş ne kadar hızlı olursa mortalitenin o kadar az olduğu gözlemlenmiştir⁶. Bir başka çalışmada ise 2. dakikadaki KHTI < 22 atım olanlarda, ≥ 22 olanlara göre mortalitenin ciddi oranda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada 2. dakikadaki KHTI < 22 atım ve 5. dakikadaki KHTI < 30 atım değerlerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile direkt bağlantılı olduğu da saptanmıştır²¹.

Tablo 1. KHTI Normal ve patolojik hastaların antropometrik, biyokimyasal ve hematolojik ölçüm sonuçları.

	Normal KHTI	Anormal KHTI	p
Boy (cm)	165,1±8,8	164,9±8,5	0,893
Kilo (kg)	80,1±13,2	79,3±12,6	0,677
VKİ	29,2±4,7	29,3±4,3	0,813
Glukoz (mg/dl)	119,3±40,5	121,6±40,5	0,750
LDL (mg/dl)	133,7±45,5	135,3±37,6	0,802
HDL (mg/dl)	47,2±12,9	44,1±10,9	0,175
T.Kolesterol (mg/dl)	210,3±49,4	206,2±47,2	0,538
Trigliserit (mg/dl)	148,4±76,5	171,0±89,9	0,084
Üre (mg/dl)	32,1±9,7	32,9±14,0	0,708
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,1	1,0±0,1	0,819
HGB (g/dl)	14,1±1,0	13,5±2,1	0,201
HCT (%)	41,4±4,0	40,9±4,2	0,316
RBC (10 ⁶ /ul)	4,9±0,4	4,9±1,0	0,738
WBC (10 ³ /ul)	7,3±2,0	7,8±1,9	0,101
MPV (fl)	10,4±0,9	10,4±0,8	0,976
PLT (10 ³ /ul)	246,8±64,9	251,4±71,2	0,611
PDW (fl)	12,3±2,3	12,3±2,2	0,959
NEU# (10 ³ /ul)	4,1±1,4	4,7±1,6	0,001*
NEU% (%)	58,0±8,8	57,9±8,8	0,933
LYM# (10 ³ /ul)	2,2±0,8	2,3±0,7	0,429
LYM% (%)	31,1±7,9	30,6±8,0	0,660
NLO	2,0±0,8	2,2±1,2	0,027**

*P<0.01, **p<0.05

VKİ: Vücut kitle indeksi, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, RBC: Kırmızı küre, WBC: Beyaz küre, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PLT: Trombosit, PDW: Trombosit dağılım aralığı, NEU#: Nötrofil sayısı, NEU%: Nötrofil yüzdesi, LYM#: Lenfosit sayısı, LYM%: Lenfosit yüzdesi

Bu çalışmada efor testi ünitesinde submaksimal egzersiz sonrası soğuma dönemi kullanılmadan hastaların oturur veya yatar pozisyonda dinlenme dönemi ölçümleri yapıldığı için, anormal KHTI değerini 1. Dakika sonu için 18 vuru/dk ve altı olarak alınmıştır^{22,23}. Çalışmamızda normal KHTI'lı ile anormal KHTI'lı bireyler arasında NLO karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili olduğunu belirledik ($p=0,027$). KHTI normal olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, Total kolesterol, üre ve kreatinin değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Grupların birbiri ile benzer özellikte olmasının NLO karşılaştırılmasında daha sağlıklı değerlendirme için zemin hazırlamaktadır.

Nötrofillerin iskemik myokard dokusuna ilk göç eden inflamatuvar hücre olduğu, proteolitik enzimler, reaktif oksijen radikalleri ve diğer nötrofillerin salgı yapmalarını uyararak hasar verdikleri bildirilmiştir²⁴. Atherosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde endotel disfonksiyonunun yattığı bilinmektedir²⁵. Bu çalışmadaki bulgular anormal KHTI'lı hastalarda oluşan endotel disfonksiyonunu ve inflamasyonun bir belirtecini de NLO olabileceğini düşündürmektedir.

KHTI'nın Kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bilgi vermesinin dışında ayrıca değiştirilebilir bir risk faktörü de olabileceği bildirilmiştir²⁶. Fiziksel egzersiz yapmanın otonomik disfonksiyonu ve buna bağlı olarak da KHTI'yı arttırdığı gösterilmiştir²⁷. Düzenli egzersiz ile istirahat kalp hızı düşer ve daha yüksek KHTI elde edilir²⁸.

Sonuç olarak mevcut bulgularımız anormal KHTI'lı hastalarda artan NLO değerinin Kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak prospektif çalışmalar ile egzersizin anormal KHTI'lı bireylerde NLO üzerine etkisinin araştırılması bu konuda daha kesin deliller sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1529-35.
2. Sears CE, Choate JK, Paterson DJ. Inhibition of nitric oxide synthase slows heart rate recovery from cholinergic activation. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1596-603.
3. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: An update beyond the ST segment. *Int J Cardiol* 2007;116(3):285-99.
4. Palatini P. Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanisms. *Drugs*. 2007; 67(2): 3-13
5. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(1):6-10.
6. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90(8):848-52.
7. Adamsson Eryd S, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Incidence of coronary events and case fatality rate in relation to blood lymphocyte and neutrophil counts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):533-9.
8. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with STElevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):849-56.
9. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization: a systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):591-9.
10. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):433-8.
11. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470-6.
12. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):1-13.
13. 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.
14. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(2):288-95.
15. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90(7):763-5.
16. Mensink GB, Ziese T, Kok FJ. Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):659-66.

17. Bijnen FC, Feskens EJ, Caspersen CJ, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors among elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol.* 1996;143(6):553-61.
18. Youn HJ, Park CS, Moon KW, et al. Relation between Duke Treadmil Score and coronary flow reserve using trans-esophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2005;98(3):403-8.
19. Jagethesan R, Kaufmann PA, Rosen SD, et al. Assessment of the long-term reproducibility of baseline and dobutamine- induced myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2005;46(2):212-9.
20. Ören H, Aytemir K. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery): Klinik Kullanım ve Yöntemler. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi.* 2008;6(3): 141-150.
21. Lipinski JM, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronaryartery disease in men. *Am J Cardiol* 2004;93(4):445-9.
22. Ghaffari S, Kazemi B, Aliakbarzadeh P. Abnormal heart rate recovery after exercise predicts coronary artery disease severity. *Cardiol J* 2011;18(1):47-54.
23. Tigen K, Karahmet T, Gürel E, et al. The utility of heart rate recovery to predict right ventricular systolic dysfunction in patients with obesity. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 200;9(6):473-9.
24. Williams BA, Merhige ME. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease *Heart Lung.* 2013;42(6):436-41.
25. Ziyrek M, Tayyareci Y, Yurdakul S, et al. Association of mitral annular calcification with endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness and serum fetuin-A: an observational study *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(8):752-8.
26. Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, et al. Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(2):288-95.
27. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to sypmtom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol* 2002;90(7):763-5.
28. Mensink GB, Ziese T, Kok FJ. Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):659-66.