

## Relation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Myocardial Damage in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention

Farzad Emami<sup>1</sup>, Fatemeh Pakrad<sup>2,\*</sup>, Jalal Poorolajal<sup>3</sup>, Behshad Naghshtabrizi<sup>4</sup>, Hamidreza Golalikhani<sup>5</sup>, Azam Alizamir<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> MSc in Nursing, School of Nursing and Midwifery, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>5</sup> Cardiologist, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Fatemeh Pakrad, School of Nursing and Midwifery, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: f\_pakrad@yahoo.com

### Abstract

**Received:** 21.09.2018

**Accepted:** 17.01.2019

#### How to Cite this Article:

Emami F, Pakrad F, Poorolajal J, Naghshtabrizi B, Golalikhani H, Alizamir A. Relation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Myocardial Damage in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Avicenna J Clin Med.* 2019; 25(4): 185-192. DOI: 10.21859/ajcm.25.4.185

**Background and Objective:** The high ratio of neutrophils to lymphocytes is a predictor of the risk of myocardial infarction in people who have coronary artery angiography. The purpose of this study was to measure this proportion in the assessment of damage through interventions in patients with non-emergency angioplasty.

**Materials and Methods:** A prospective cohort study was performed on 122 patients referring to Hamadan Farshchian Heart Center, Hamadan, Iran, during 2017 for selected angioplasty. Patients were divided into two groups according to the ratio of neutrophil/ lymphocyte. Data were collected through a checklist and blood test results, including neutrophil/lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive Protein (CRP), Creatine kinase-MB (CKMB), and troponin before angioplasty, as well as 6 and 12 h after angioplasty. The Chi-square test and independent t-test were performed using Stata software (version 14).

**Results:** There was no significant difference between the ESR levels in the two groups before the angioplasty ( $P=0.431$ ). However, there were significant differences between the two groups 6 h ( $P=0.001$ ) and 12 h after the angioplasty ( $P=0.011$ ). There was no significant difference between the blood level of troponin in both groups before ( $P=0.310$ ) and 6 h after ( $P=0.186$ ). However, there was a significant difference between the two groups 12 h after the angioplasty ( $P=0.042$ ).

**Conclusion:** The results showed that an increase in the level of troponin elevated neutrophil/lymphocyte ratio and ESR. However, there was no significant difference in CRP and CKMB levels, although there were significant changes in clinical status.

**Keywords:** Angioplasty, Lymphocyte, Myocardial Infarction, Neutrophil

## بررسی ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با آسیب میوکارد در بیماران کاندید آنژیوپلاستی انتخابی

فرزاد امامی<sup>۱</sup>، فاطمه پاکراد<sup>۲\*</sup>، جلال پورالعجل<sup>۳</sup>، بهشاد نقش تبریزی<sup>۴</sup>، حمیدرضا گلعلی خانی<sup>۵</sup>، اعظم علی ضمیر<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> استاد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۴</sup> دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۵</sup> متخصص قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۶</sup> استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: فاطمه پاکراد، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: f\_pakrad@yahoo.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** نسبت بالای نوتروفیل به لنفوسیت (NLR: Neutrophil to Lymphocyte Ratio) پیش‌بینی‌کننده خطر انفارکتوس میوکارد در افراد تحت آنژیوگرافی عروق کرونر می‌باشد. در این ارتباط، مطالعه حاضر با هدف بررسی اندازه‌گیری این نسبت در ارزیابی آسیب‌های مربوط به مداخله در بیمارانی که آنژیوپلاستی غیراورژانسی انجام می‌دهند، انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه کوهورت آینده‌نگر حاضر در ارتباط با ۱۲۲ بیمار مراجعه‌کننده برای آنژیوپلاستی انتخابی به مرکز قلب و عروق فرشچیان همدان در سال ۱۳۹۶ انجام شد. بیماران براساس نسبت نوتروفیل/لنفوسیت به دو گروه تقسیم گردیدند. جمع‌آوری داده‌ها از طریق چک‌لیست و بر مبنای نتایج آزمایش خون قبل از آنژیوگرافی و شش و ۱۲ ساعت پس از آن انجام شد. آزمون‌های آماری نیز توسط مجذور کای و تی مستقل با استفاده از نرم‌افزار Stata 14 صورت گرفت.

**یافته‌ها:** بین سطح خونی ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) دو گروه قبل از آنژیوپلاستی ( $P=0/431$ ) اختلاف معناداری وجود نداشت؛ اما شش ساعت پس از آنژیوپلاستی ( $P=0/001$ ) و ۱۲ ساعت پس از آن ( $P=0/011$ ) اختلاف معناداری به لحاظ آماری بین دو گروه مشاهده شد. علاوه بر این بین سطح خونی تروپونین در دو گروه، قبل از آنژیوپلاستی ( $P=0/310$ ) و شش ساعت پس از آن ( $P=0/186$ ) اختلاف معناداری به دست نیامد؛ اما ۱۲ ساعت پس از آن، اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده شد ( $P=0/042$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان دادند که با افزایش نسبت نوتروفیل/لنفوسیت، میزان ESR و تروپونین نیز افزایش معناداری پیدا کرده‌اند؛ اما در میزان CRP (C-reactive Protein) و CKMB (Creatine kinase-MB) تغییرات معناداری به لحاظ آماری مشاهده نگردید؛ هرچند که از نظر بالینی تغییرات معناداری وجود داشت.

**واژگان کلیدی:** آنژیوپلاستی، انفارکتوس میوکارد، لنفوسیت، نوتروفیل

### مقدمه

امکان‌پذیر کرده است [۱]. یکی از شایع‌ترین درمان‌های سکنه قلبی، جای‌گذاری استنت/آنژیوپلاستی ترنس‌لومینال زیرجلدی کرونری است که به‌طور کلی، مداخلات کرونری از راه پوست (PCI: Percutaneous Coronary Intervention) نام‌گذاری می‌شود. استفاده از روش PCI موجب بهبود پیش‌آگهی، تسکین علائم، کاهش حملات ایسکمیک و بهبود ظرفیت عملکردی در

سازمان جهانی بهداشت (WHO: World Health Organization) سکنه قلبی را با علائم بالینی، نوار قلب غیرطبیعی و آنزیم‌های قلبی قابل تشخیص می‌داند. با این وجود، پیشرفت بیومارکرهای (نشانگر زیستی) حساس‌تر، اختصاصی بافت قلب و تکنیک‌های تصویربرداری دقیق، تشخیص میزان بسیار کم صدمه قلب و نکروز را در حال حاضر

پلاکت‌ها علت این حوادث باشند. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به تازگی در میان نشانگرهای التهابی به‌عنوان یک پارامتر ارزان و آسان پدید آمده است. این پارامتر می‌تواند میزان خطر ابتلای بیماران به بیماری قلبی-عروقی را بهبود بخشد. در واقع این پارامتر با سفتی شریان، شاخص‌های شدت بیماری عروق کرونر و نیز با تشکیل ترومبوز در سندرم‌های حاد کرونری ارتباط دارد. علاوه بر این، گلبول‌های سفید افزایش یافته ممکن است یک ریسک‌فاکتور برای آنفارکتوس میوکارد حاد، بیماری عروق کرونری و سکتة باشد [۴-۶]. میزان بالای گلبول‌های سفید، پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر ناشی از مشکلات قلبی-عروقی آینده، مستقل از سیگار و دیگر ریسک‌فاکتورهای بیماری قلبی-عروقی در بین مردان و زنان می‌باشد [۵].

اگرچه در مطالعات مختلف در ارتباط با بیماران مبتلا به آنفارکتوس میوکارد با صعود قطعه ST ارتباطی قوی بین NLR و حوادث قلبی-عروقی شامل تمامی علت‌های مرگ و میر نشان داده شده است؛ اما مطالعات کمی ارتباط بین NLR و پیامدهای نامطلوب بالینی در بیماران تحت بازکردن عروق کرونری (Cardiac Revascularization) انتخابی را گزارش نموده‌اند [۶]. با توجه به موارد بیان‌شده، مطالعه حاضر به بررسی نسبت NLR در بیماران تحت آنژیوپلاستی انتخابی پرداخته و به دنبال تعیین میزان شدت سطح نوتروفیل به لنفوسیت با آسیب میوکارد در حین مداخله در این بیماران می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه کوهورت آینده‌نگر حاضر در مرکز فوق تخصصی قلب و عروق فرشچیان همدان در سال ۱۳۹۶ انجام شد. بیماران مراجعه‌کننده به مرکز یادشده که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از چک‌لیستی که شامل اطلاعات دموگرافیک بود، انجام شد و نتایج آزمایش‌های خون ثبت گردید. براساس مطالعه لی و همکاران [۷] در سال ۲۰۱۶، میانگین (انحراف معیار) سطح آنزیم CK-MB در بیماران با نسبت نوتروفیل و لنفوسیت بیش از ۳/۹۰ و کمتر از ۱/۷۸ به ترتیب (۲۴۸/۵) و ۳۳۹/۶ (۱۶۶/۱) و ۲۱۹/۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر برآورد شده است. بر این اساس، حجم نمونه در سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آماری ۸۰ درصد در هر گروه ۶۶ نفر و در مجموع ۱۲۲ نفر تعیین گردید. معیار ورود به مطالعه داشتن رضایت آگاهانه به‌صورت کتبی بود. سندرم حاد کرونری با صعود قطعه ST، اختلال عملکرد شدید بطن چپ (کسر تخلیه > ۳۰ درصد)، انسداد کامل مزمن عروق کرونری، جراحی قلب باز طی سه ماه اخیر، بیماری ریوی شدید، سرطان، درمان با کورتیکواستروئیدها در سه ماه گذشته، بیماری التهابی مزمن و عفونت فعال در زمان مداخله، بیماری مزمن کلیوی، هیپاتیت و سکتة مغزی نیز به‌عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شدند.

پروسجرهای نسبتاً کم‌خطر با روند بهبود سریع می‌شود. علاوه بر این، از آنجایی که بیماری عروق کرونری یک بیماری پیش‌رونده می‌باشد، یک فرد ممکن است پروسجرهای متعددی داشته باشد؛ بنابراین PCI یکی از شایع‌ترین پروسجرهای انجام‌شده در دنیا است [۲].

سندرم‌های حاد کرونری و حوادث قلبی-مغزی اغلب اولین علائم بالینی بیماری قلبی-عروقی می‌باشند که مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی مشترکی دارند که شامل: آترواسکلروزیس عروق و ترومبوز می‌باشد [۱]. آترواسکلروزیس یک بیماری چند عاملی و علت اصلی بیماری قلبی-عروقی بوده و دلیل بیشترین مرگ و میر در دنیا می‌باشد [۳]. پیشرفت‌های تکنولوژی و معرفی درمان‌های جدید و پر قدرت آنتی‌ترومبوتیک منجر به تشدید پیچیدگی مداخلات کرونری از راه پوست شده و خطر عوارض مربوط به مداخله را افزایش بخشیده است. در حقیقت، بسیاری از بیماران هنوز از آنفارکتوس میوکارد در پی مداخله رنج می‌برند؛ به‌ویژه به‌عنوان پیامدی از عوارض کاهش جریان خون. اگرچه آسیب میوکارد ممکن است به آهستگی رخ دهد؛ اما تشکیل پلاک‌های پلاکتی در گردش خون مویرگ‌ها منجر به جلوگیری از خون‌رسانی به میوکارد شده و تأثیر منفی بالقوه‌ای بر پیش‌آگهی این بیماران دارد [۴].

در مطالعات مختلف نقش التهاب در توسعه و پیشرفت آترواسکلروز آشکار شده است و بر مبنای آن‌ها چندین نشانگر بیولوژیکی، التهاب خطر بیماری قلبی را پیش‌بینی می‌کنند [۲]. التهاب ممکن است به آسیب عروقی و آتروژنز کمک نماید و منجر به پیشرفت پارگی پلاک‌های آترواسکلروتیک و ترومبوز شود [۵]. مطالعات نشان داده‌اند که فرایند التهاب، نقش اصلی را در مراحل آترواسکلروزیس ایفا نموده و در ارتباط با فاز اولیه آترواسکلروزیس، پیشرفت آن، بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروتیک و توسعه ترومبوز در بیماری قلبی-عروقی اثرگذار می‌باشد [۶،۷]. در بین مارکرهای مختلف التهابی، شمارش گلبول‌های سفید خون و انواع آن با افزایش عوامل خطر قلبی-عروقی در ارتباط می‌باشد [۶]. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، تعادل بین سطوح نوتروفیل و لنفوسیت در بدن را نشان می‌دهد و می‌تواند یک شاخص التهاب سیستمی باشد. همچنین نسبت بالای نوتروفیل به لنفوسیت، یک پیش‌بینی‌کننده مستقل از مرگ و خطر آنفارکتوس میوکارد در افرادی که آنژیوگرافی عروق کرونر جهت ارزیابی بیماری عروق کرونر داشتند و در طولانی مدت پیگیری شدند، می‌باشد [۸،۹]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، یک بیومارکر التهابی قابل‌اعتماد در فرایند آترواسکلروزیس بوده و پیش‌بینی‌کننده پیامدهای بالینی در افراد با بیماری‌های قلبی-عروقی مختلف می‌باشد [۷].

در حقیقت، گلبول‌های سفید خون و وضعیت التهابی می‌توانند با افزایش پاسخ‌های پروتومبولیک و فعالیت مجدد

ماده ضد انعقاد موجود در لوله‌های CBC، EDTA K3 بود. در این مطالعه برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مربع کای و یا آزمون دقیق فیشر استفاده گردید و جهت مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل بهره گرفته شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری نیز در سطح اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار Stata 14 صورت گرفت.

### یافته‌ها

در مطالعه حاضر بیشتر افراد مورد بررسی مردانی بودند که غالباً بیماری زمینه‌ای نداشتند، میزان کسر تخلیه قلبی در آن‌ها اغلب برابر با ۵۰ درصد بود و میانگین (انحراف معیار) سنی آن‌ها معادل ۵۹/۶۵ (۱۰/۷۹) سال به‌دست آمد (جدول ۱).

بر مبنای نتایج، تعداد افراد سیگاری و مبتلا به دیس‌لیپیدمی و استنت در گروه نوتروفیل/لنفوسیت بالا، بیشتر از گروه نوتروفیل/لنفوسیت پایین بود؛ اما این اختلاف معنادار نبود ( $P=0/712$ ،  $P=0/394$ ،  $P=0/444$ ). همچنین تعداد افراد مبتلا به دیابت، پرفشاری خون و CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) در گروه نوتروفیل/لنفوسیت بالا، کمتر از گروه نوتروفیل/لنفوسیت پایین بود که این اختلاف نیز معنادار نبود ( $P=0/419$ ،  $P=0/583$ ،  $P=0/698$ ). از سوی دیگر، تعداد افراد مبتلا به NSTEMI (Non-ST Elevation Myocardial Infarction) و Unstable Angina در گروه با نسبت نوتروفیل/لنفوسیت بالا، کمتر از گروه نوتروفیل/لنفوسیت پایین بود و نسبت Stable Angina در گروه نوتروفیل/لنفوسیت بالا، کمتر از گروه نوتروفیل/لنفوسیت پایین به‌دست آمد که این اختلاف‌ها معنادار نبودند ( $P=0/588$ ). به لحاظ تعداد عروق دچار تنگی نیز بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد ( $P=0/223$ ). علاوه‌براین، بین متغیرهای پیوسته شامل: کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL (Low-density Lipoprotein) و HDL (High-density Lipoprotein) اختلاف معناداری بین دو گروه به‌دست نیامد ( $P=0/249$ ،  $P=0/141$ ،  $P=0/500$  و  $P=0/306$ ) (جدول ۲).

**جدول ۱:** فراوانی متغیرهای دموگرافیک در بیماران تحت آنژیوپلاستی

در هر دو گروه مورد بررسی

| متغیرها               | تعداد | درصد  |
|-----------------------|-------|-------|
| جنسیت                 |       |       |
| زن                    | ۴۸    | ۲۶/۳۶ |
| مرد                   | ۸۴    | ۶۳/۶۴ |
| سابقه بیماری زمینه‌ای |       |       |
| خیر                   | ۷۹    | ۵۹/۸۵ |
| بله                   | ۵۳    | ۴۰/۱۵ |
| کسر تخلیه             |       |       |
| < ۵۰ درصد             | ۵۷    | ۴۳/۱۸ |
| ≥ ۵۰ درصد             | ۷۵    | ۵۶/۸۲ |

شایان ذکر است که مواجهه مورد مطالعه، آسیب حین پروسیجر در بیماران تحت آنژیوپلاستی انتخابی و پیامدهای مورد مطالعه شامل: اندازه‌گیری سطح نوتروفیل به لنفوسیت، CK-MB و تروپونین قبل از انجام آنژیوپلاستی و شش و ۱۲ ساعت پس از انجام مداخله بود.

باید خاطر نشان ساخت که این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان رسیده است و تمامی بیماران رضایت‌نامه آگاهانه جهت شرکت در پژوهش و جمع‌آوری نمونه را تکمیل نموده‌اند. علاوه‌براین، تمامی بیماران تحت درمان با آسپرین بودند و تا زمان PCI حداقل ۶۰۰ میلی‌گرم کلوییدوگرل دریافت نمودند که ۳۰۰ میلی‌گرم آن مربوط به صبح روز PCI بود. شایان ذکر است که روز قبل از PCI، تمامی بیماران حداقل ۸۰ میلی‌گرم آتورواستاتین دریافت نمودند. باید عنوان نمود که آنتی‌کوآگولانت حین پروسیجر، تجویز هپارین شکسته‌نشده ( $U/kg100$ ) در تمامی بیماران بود.

در این مطالعه نمونه خون از تمامی بیماران قبل از PCI گرفته شد و شش و ۱۲ ساعت پس از مداخله، نمونه‌گیری مجدد جهت اندازه‌گیری سلول‌های خون و ارزیابی بیومارکرها صورت گرفت. شایان ذکر است بیمارانی پس از PCI مورد ارزیابی قرار گرفتند که PCI در آن‌ها با موفقیت انجام شده بود. معیارهای انجام PCI موفقیت‌آمیز عبارت بودند از: تنگی باقی‌مانده رگ کرونر کمتر از ۳۰ درصد و TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) = ۳. در هر مرحله نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با استفاده از شمارش کامل گلبول‌های خون برای هر بیمار انجام شد. برای شمارش گلبول‌های خون از دستگاه Sysmex kx-21 N با تکنولوژی مقاومت الکتریکی استفاده گردید. بررسی آسیب میوکارد حول مداخله نیز با اندازه‌گیری تروپونین و CK-MB انجام شد. علاوه‌براین، برای اندازه‌گیری CK-MB از دستگاه اتوآنالیزور بیوشیمی (مدل BT-3500) بر مبنای روش کینتیک استفاده گردید که میزان نرمال آن ۰ تا ۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر می‌باشد. سنجش تروپونین نیز با استفاده از دستگاه Vidas pc و بر مبنای واکنش‌های ایمنوفلورسانس صورت گرفت. تروپونین به‌صورت کمی اندازه‌گیری شد و میزان مثبت آن بالاتر از ۰/۰۱ میلی‌گرم بر لیتر به‌دست آمد. از سوی دیگر، میزان بیشتر از پنج برابر بالاتر از محدوده نرمال CK-MB و تروپونین قبل از PCI به‌عنوان بیمار دارای PMI (Premature Myocardial Infarction) شناخته شد و اگر میزان بیومارکرها قلبی به بیشتر از ۲۰ درصد از سطح پایه در اندازه‌گیری‌های بعدی افزایش می‌یافت، به‌عنوان PMI در نظر گرفته می‌شد. پس از انجام آزمایش CBC (Blood Complete Count)، لام خون محیطی از همان نمونه توسط دستگاه تهیه گردید و پس از رنگ‌آمیزی توسط پاتولوژیست بررسی شد. پس از مشاهده لام و نسبت سلول‌های نوتروفیل به لنفوسیت، با نتایج حاصل از دستگاه مقایسه گشت و تأیید شد. شایان ذکر است که

جدول ۲: فراوانی متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی به تفکیک دو گروه با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر یا مساوی ۲/۵ و پایین‌تر از آن

| سطح معناداری                  | کمتر از ۲/۵  |              | بیشتر مساوی ۲/۵ |              | نسبت نوتروفیل/لنفوسیت<br>متغیرهای گسسته |                 |
|-------------------------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|---|-----------------|
|                               | درصد         | تعداد        | درصد            | تعداد        |   |                 |
| سیگار                         | ۰/۷۱۲        | ۶۵/۱۵        | ۴۳              | ۶۸/۱۸        | ۴۵                                      |                 |
|                               |              | ۳۴/۸۵        | ۲۳              | ۳۱/۸۲        | ۲۱                                      |                 |
| دیس لیپیدمی                   | ۰/۳۹۴        | ۷۵/۷۶        | ۵۰              | ۸۱/۸۲        | ۵۴                                      |                 |
|                               |              | ۲۴/۲۴        | ۱۶              | ۱۸/۱۸        | ۱۲                                      |                 |
| دیابت                         | ۰/۴۱۹        | ۸۱/۸۲        | ۵۴              | ۷۷/۲۷        | ۵۱                                      |                 |
|                               |              | ۱۸/۱۸        | ۱۲              | ۲۲/۷۳        | ۱۵                                      |                 |
| بیماری قلبی                   | ۰/۵۸۸        | ۱۸/۱۸        | ۱۲              | ۲۴/۲۴        | ۱۶                                      |                 |
|                               |              | ۳۷/۸۸        | ۲۵              | ۳۹/۳۹        | ۲۶                                      |                 |
|                               |              | ۴۳/۹۴        | ۲۹              | ۳۶/۳۶        | ۲۴                                      |                 |
| پرفشاری خون                   | ۰/۵۷۳        | ۷۲/۷۳        | ۴۸              | ۶۶/۶۷        | ۴۴                                      |                 |
|                               |              | ۲۷/۲۷        | ۱۸              | ۳۳/۳۳        | ۲۲                                      |                 |
| سابقه جراحی پیوند عروق کرونری | ۰/۶۹۸        | ۹۶/۹۷        | ۶۴              | ۹۳/۹۴        | ۶۲                                      |                 |
|                               |              | ۳/۰۳         | ۲               | ۶/۰۶         | ۴                                       |                 |
| تعداد عروق دچار تنگی          | ۰/۲۲۳        | ۰/۰۰         | ۰               | ۴/۶۲         | ۳                                       |                 |
|                               |              | ۸۷/۸۸        | ۵۸              | ۸۰/۰۰        | ۵۲                                      |                 |
|                               |              | ۱۲/۱۲        | ۸               | ۱۳/۸۵        | ۹                                       |                 |
|                               |              | ۰/۰۰         | ۰               | ۱/۵۴         | ۱                                       |                 |
| تعداد استنت                   | ۰/۴۴۴        | ۷۸/۷۹        | ۵۲              | ۸۳/۳۳        | ۵۵                                      |                 |
|                               |              | ۲۱/۲۱        | ۱۴              | ۱۶/۶۷        | ۱۱                                      |                 |
| سطح معناداری                  | سطح معناداری | انحراف معیار | میانگین         | انحراف معیار | میانگین                                 | متغیرهای پیوسته |
| ۰/۲۴۹                         | ۰/۱۴۱        | ۳۹/۵۳        | ۱۵۳/۱۳          | ۳۸/۲۳        | ۱۴۵/۳۰                                  | کلسترول         |
| ۰/۱۴۱                         | ۰/۵۰۰        | ۹۴/۳۸        | ۱۶۲/۵۶          | ۵۵/۰۲        | ۱۴۲/۶۵                                  | تری‌گلیسیرید    |
| ۰/۵۰۰                         | ۰/۳۱۰        | ۳۳/۳۵        | ۸۶/۸۴           | ۲۴/۷۲        | ۸۳/۳۹                                   | LDL             |
| ۰/۳۰۶                         | ۰/۰۴۲        | ۲۵/۰۲        | ۴۲/۰۳           | ۸/۳۴         | ۳۸/۶۹                                   | HDL             |

معناداری وجود نداشت؛ اما شش ساعت پس از آنژیوپلاستی ( $P=0/001$ ) و ۱۲ ساعت بعد از آن ( $P=0/011$ ) اختلاف معناداری به لحاظ آماری در دو گروه دارای نسبت بالا و پایین نوتروفیل/لنفوسیت مشاهده گردید (جدول ۳).

جدول ۴ نشان می‌دهد که بین سطح خونی تروپونین و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در دو گروه، قبل از آنژیوپلاستی ( $P=0/310$ ) و شش ساعت پس از آن ( $P=0/186$ ) اختلاف معناداری وجود ندارد؛ اما ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی در دو گروه اختلاف معناداری مشاهده می‌شود ( $P=0/042$ ).

از سوی دیگر، بین سطح خونی CKMB با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بیشتر یا مساوی ۲/۵ و کمتر از آن، قبل از آنژیوگرافی ( $P=0/916$ )، شش ساعت بعد ( $P=0/835$ ) و ۱۲ ساعت پس از آن ( $P=0/785$ ) اختلاف معناداری به لحاظ آماری وجود نداشت. علاوه بر این، بین سطح خونی CRP در دو گروه مذکور قبل از آنژیوپلاستی ( $P=0/144$ )، شش ساعت بعد ( $P=0/169$ ) و ۱۲ ساعت پس از آن ( $P=0/123$ ) اختلاف معناداری به لحاظ آماری به دست نیامد. بین سطح خونی ESR نیز قبل از آنژیوپلاستی ( $P=0/431$ ) در دو گروه اختلاف

**جدول ۳:** ارتباط بین فاکتورهای التهابی شامل: ESR, CKMB و CRP در زمان‌های قبل، شش و ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی در دو گروه مورد بررسی

| متغیرها                   | نسبت نوتروفیل/لنفوسیت |                  | بیشتر مساوی ۲/۵ |                  | کمتر از ۲/۵ |              |
|---------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------|--------------|
|                           | میانگین               | انحراف استاندارد | میانگین         | انحراف استاندارد | میانگین     | سطح معناداری |
| <b>CKMP</b>               |                       |                  |                 |                  |             |              |
| قبل از آنژیوپلاستی        | ۳۰/۱۸                 | ۳۴/۷۳            | ۲۹/۵۶           | ۳۳/۴۶            | ۰/۹۱۶       |              |
| شش ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۲۸/۴۲                 | ۲۷/۴۹            | ۲۹/۳۰           | ۲۰/۴۵            | ۰/۸۳۵       |              |
| ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۲۷/۷۰                 | ۱۲/۷۱            | ۲۸/۶۴           | ۲۱/۱۲            | ۰/۷۸۵       |              |
| <b>ESR</b>                |                       |                  |                 |                  |             |              |
| قبل از آنژیوپلاستی        | ۱۶/۰۷                 | ۱۰/۸۳            | ۱۴/۴۵           | ۱۲/۷۰            | ۰/۴۳۱       |              |
| شش ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۱۸/۸۹                 | ۱۲/۰۴            | ۱۲/۹۳           | ۸/۵۳             | ۰/۰۰۱       |              |
| ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۱۸/۵۳                 | ۱۲/۵۲            | ۱۳/۴۸           | ۹/۴۷             | ۰/۰۱۱       |              |
| <b>CRP</b>                |                       |                  |                 |                  |             |              |
| قبل از آنژیوپلاستی        | ۴/۹۰                  | ۱۳/۳۶            | ۲/۴۳            | ۲/۸۸             | ۰/۱۴۴       |              |
| شش ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۵/۸۷                  | ۱۶/۸۲            | ۳/۲۱            | ۳/۹۸             | ۰/۱۶۹       |              |
| ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی | ۷/۵۳                  | ۱۷/۳۱            | ۴/۰۶            | ۸/۳۸             | ۰/۱۲۳       |              |

**جدول ۴:** ارتباط بین تروپونین در زمان‌های قبل، شش و ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی در دو گروه دارای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بیشتر یا مساوی ۲/۵ و کمتر از آن

| متغیرها                                   | نسبت نوتروفیل/لنفوسیت |       | بیشتر مساوی ۲/۵ |       | کمتر از ۲/۵ |      |
|---|-----------------------|-------|-----------------|-------|-------------|------|
|   | تعداد                 | درصد  | تعداد           | درصد  | تعداد       | درصد |
| <b>تروپونین قبل از آنژیوپلاستی</b>        |                       |       |                 |       |             |      |
| خیر                                       | ۵۵                    | ۸۳/۳۳ | ۵۹              | ۸۹/۳۹ | ۰/۳۱۰       |      |
| بله                                       | ۱۱                    | ۱۶/۶۷ | ۷               | ۱۰/۶۱ |             |      |
| <b>تروپونین شش ساعت پس از آنژیوپلاستی</b> |                       |       |                 |       |             |      |
| خیر                                       | ۳۱                    | ۷۰/۴۵ | ۷۱              | ۸۰/۶۸ | ۰/۱۸۶       |      |
| بله                                       | ۱۳                    | ۲۹/۵۵ | ۱۷              | ۱۹/۳۲ |             |      |
| <b>تروپونین ۱۲ ساعت پس از آنژیوپلاستی</b> |                       |       |                 |       |             |      |
| خیر                                       | ۳۴                    | ۶۹/۳۹ | ۷۰              | ۸۰/۳۴ | ۰/۰۴۲       |      |
| بله                                       | ۱۵                    | ۳۰/۶۱ | ۱۳              | ۱۵/۶۶ |             |      |

## بحث

نوتروفیل/لنفوسیت در این بیماران با بقای ضعیف پس از جراحی پیوند عروق کرونر قلبی همراه می‌باشد و می‌توان این نسبت را به‌عنوان یک ریسک‌فاکتور در نظر گرفت [۱۸]. در مطالعه حاضر نیز میزان بالای نسبت نوتروفیل/لنفوسیت با آسیب حین مداخله در ارتباط بود که این امر بیانگر بقای ضعیف‌تر این بیماران نسبت به گروه با نسبت پایین می‌باشد.

وانگ و همکاران نیز در مطالعه متاآنالیز خود به بررسی تأثیر نسبت نوتروفیل/لنفوسیت بر مرگ و میر بیماران تحت آنژیوپلاستی و یا بازسازی عروق کرونری پرداختند. نتایج حاکی از آن بودند که این نسبت، پیش‌بینی‌کننده حوادث قلبی-عروقی بوده و ارتباط تنگاتنگی با این مشکلات دارد [۱۹]. علاوه بر این، در مطالعه دانگ و همکاران نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر و حوادث نامطلوب قلبی-عروقی در سندرم حاد کرونری شناخته شد (۲۰). این مسأله در مطالعات دیگر نیز مورد تأیید قرار گرفته است [۲۴-۲۱، ۴].

نتایج نشان دادند که با افزایش نسبت نوتروفیل/لنفوسیت، میزان ESR و تروپونین نیز افزایش معناداری پیدا می‌کند؛ اما در میزان CRP و CKMB تغییرات آماری معناداری ایجاد نمی‌شود؛ هر چند که از نظر بالینی تغییرات معناداری مشاهده می‌گردد.

چندین بیومارکر التهابی خطر مشکلات قلبی-عروقی را پیش‌بینی می‌کنند [۱۱، ۱۰] که یکی از متداول‌ترین آن‌ها، شاخص گلوبول‌های سفید است که پیشگویی حوادث در افراد بالغ را انجام می‌دهد. در بیماران مبتلا به آنژین پایدار و سندرم حاد کرونری، میزان کلی گلوبول‌های سفید پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر پس از جراحی قلبی می‌باشد [۱۲]. همچنین، شواهدی در دست است که نشان می‌دهند پیامدهای بالینی در بیماران تحت آنژیوپلاستی متأثر از میزان نوتروفیل/لنفوسیت می‌باشد [۱۷-۱۳].

در این ارتباط، گیسسون و همکاران در مطالعه خود به بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به مدت ۳-۶ ماه پس از جراحی قلب باز پرداختند و به این نتیجه دست یافتند که نسبت

کرونی پرداختند و گزارش نمودند که CRP توانایی پیش‌بینی مرگ، سکته قلبی و آنژین ناپایدار را ندارد. شایان ذکر است که نتایج این مطالعه از شواهد بالینی استفاده از CRP برای کمک به مدیریت بالینی در بیماران بستری مبتلا به سندرم حاد کرونی حمایت نمی‌کند. باید توجه داشت که این میزان با شدت بیماری ارتباطی ندارد [۲۶]. در مطالعه حاضر میزان CRP به‌عنوان پیشگویی‌کننده میزان آسیب به میوکارد حول مداخله شناخته نشد و ارتباط معناداری با نسبت نوتروفیل/لنفوسیت نداشت.

در پایان باید گفت که یکی از محدودیت‌های این مطالعه، عدم امکان پیگیری طولانی مدت بیماران بود؛ زیرا دسترسی به آن‌ها پس از ترخیص مقدور نبود؛ از این رو اندازه‌گیری بقا در افراد دارای نسبت بالای نوتروفیل/لنفوسیت انجام نشد. در این راستا، پیشنهاد می‌شود پیگیری این بیماران در سایر محیط‌های درمانی فاقد محدودیت صورت گیرد تا بتوان به اطلاعات مربوط به پیامدهای بالینی افزایش سطح این آنزیم‌ها در بیماران دست یافت.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، نتایج نشان دادند که بین سطح خونی بیماران دارای نسبت بالای نوتروفیل/لنفوسیت با ESR و تروپونین پس از ۱۲ ساعت ارتباط معناداری وجود دارد و با افزایش این نسبت، میزان ESR و تروپونین نیز بیشتر می‌شود. این فاکتورها نشان‌دهنده التهاب می‌باشند و این مسأله می‌تواند پیش‌آگهی ضعیف در این بیماران را مطرح کند؛ بنابراین، پزشکان می‌بایست توجه و پیگیری بیشتری را در ارتباط با آن‌ها به عمل آورند.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قلب و عروق فرشچیان همدان تشکر و قدردانی می‌نمایند. شایان ذکر است که پژوهشگران هیچ‌گونه تضاد منافی با نتایج مطالعه نداشتند.

## REFERENCES

- Mangiapra F, Barbato E. Clinical implications of platelet-vessel interaction. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(3):310-5. PMID: 23271646 DOI: 10.1007/s12265-012-9441-0
- Trotter R, Gallagher R, Donoghue J. Anxiety in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Heart Lung.* 2011;40(3):185-92. PMID: 20723986 DOI: 10.1016/j.hrtlng.2010.05.054
- Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, Altekin RE, Koç F, Ozbek SC, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28(3):152-8. PMID: 27358532 DOI: 10.1016/j.jsha.2015.07.001
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Di Giovine G, Bellomo G, Marino P, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary revascularisation.

در این زمینه، وردیا و همکاران در مطالعه خود به بررسی اثر نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بر انفارکتوس میوکارد حین پروسیجر در بیماران تحت مداخله داخل عروق کرونی غیراورژانسی پرداختند. نتایج نشان دادند که NLR بالاتر مربوط به سن، عوامل خطر ایجادکننده و تاریخچه‌ای از بیماری قلبی می‌باشد. لازم به ذکر است که در این مطالعه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با شدت بیماری عروق کرونی، شدت تنگی، رسوب کلسیم (کلسیفیکاسیون) عروق کرونی، ترومبوز داخل کرونی یا TIMI و رابطه معکوس با تنگی مجدد مرتبط بود. به‌طور کلی NLR بالا در بیماران تحت PCI غیراورژانسی، خطر انفارکتوس میوکارد حین مداخله را به‌ویژه در مقادیر بزرگ‌تر و مساوی ۳ افزایش می‌دهد [۴]. در مطالعه حاضر نیز میزان NLR و تروپونین در دفعات مکرر اندازه‌گیری گردید و نشان داده شد که با افزایش این نسبت، میزان تروپونین نیز افزایش می‌یابد و این امر بیانگر آسیب حول مداخله می‌باشد.

از سوی دیگر، گوکتاس و همکاران در مطالعه خود به ارزیابی گلبول‌های سفید خون و نسبت نوتروفیل/لنفوسیت در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونی مراجعه‌کننده به بخش اورژانس پرداختند. بر مبنای نتایج، میزان گلبول‌های سفید در بیماران با تروپونین مثبت نسبت به بیمارانی که تروپونین آن‌ها منفی بود، به میزان قابل‌توجهی بالاتر بود؛ به‌طوری که از نظر آماری نیز این اختلاف معنادار بود. علاوه‌براین، در این مطالعه میزان بالای CKMB در بیماران دارای نسبت نوتروفیل/لنفوسیت بالا مشاهده گردید؛ به همین دلیل، بیان شد که این نسبت در بدو پذیرش می‌تواند به‌عنوان یک پارامتر پیش‌بینی‌کننده برای تشخیص سندرم حاد کرونی مورد استفاده قرار بگیرد [۲۵]. در مطالعه حاضر نیز بین نسبت نوتروفیل/لنفوسیت بالا با میزان مثبت تروپونین ارتباط معناداری به‌دست آمد؛ اما بین این نسبت با CKMB ارتباط آماری مشاهده نگردید؛ هرچند که از نظر بالینی ارتباط وجود داشت.

از سوی دیگر، بوگاتی و همکاران در پژوهش خود به بررسی سطح CRP در بدو پذیرش، ترخیص و یک ماه پس از ترخیص به‌عنوان یک پیامد پیشگویی‌کننده در بیماران با سندرم حاد

*Neth Heart J.* 2016;24(7):462-74. PMID: 27277659 DOI: 10.1007/s12471-016-0850-6

- Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(3):316-22. PMID: 11223329
- Cho KI, Ann SH, Singh GB, Her AY, Shin ES. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133934. PMID: 26207383 DOI: 10.1371/journal.pone.0133934
- Lee MJ, Park SD, Kwon SW, Woo SI, Lee MD, Shin SH, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and index of microcirculatory resistance in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing

- primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2016;**118**(9):1323-8. PMID: 27600462 DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.072
8. Ergelen M, Uyarel H, Altay S, Kul S, Ayhan E, Isik T, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;**20**(4):427-32. PMID: 23314674 DOI: 10.1177/1076029612473516
  9. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;**110**(5):621-7. PMID: 22608360 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.041
  10. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;**279**(18):1477-82. PMID: 9600484
  11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;**107**(3):499-511. PMID: 12551878
  12. Hajj-Ali R, Zareba W, Ezzeddine R, Moss AJ. Relation of the leukocyte count to recurrent cardiac events in stable patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;**88**(11):1221-4. PMID: 11728346
  13. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2009;**32**(12):E6-10. PMID: 20014207 DOI: 10.1002/clc.20503
  14. Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl).* 2010;**123**(23):3438-43. PMID: 22166528
  15. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;**111**(5):636-42. PMID: 23273716 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.012
  16. Soyulu K, Yuksel S, Gulel O, Erbay AR, Meric M, Zengin H, et al. The relationship of coronary flow to neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Thorac Dis.* 2013;**5**(3):258-64. PMID: 23825756 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.13
  17. Sen N, Afsar B, Ozcan F, Buyukkaya E, Isleyen A, Akcay AB, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2013;**228**(1):203-10. PMID: 23489347 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.017
  18. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;**154**(5):995-1002. PMID: 17967611 DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.043
  19. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014;**234**(1):206-13. PMID: 24681815 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003
  20. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2018;**52**:131-6. PMID: 29132766 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008
  21. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography--the growing versatility of NLR. *Atherosclerosis.* 2013;**228**(1):44-5. PMID: 23474126 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.008
  22. Nakazawa KR, Wengerter SP, Power JR, Lookstein RA, Tadros RO, Ting W, et al. Preoperative inflammatory status as a predictor of primary patency after femoropopliteal stent implantation. *J Vasc Surg.* 2017;**66**(1):151-9. PMID: 28259571 DOI: 10.1016/j.jvs.2017.01.031
  23. Soyulu K, Gedikli O, Dagan G, Aydin E, Aksan G, Nar G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2015;**34**(7-8):465-71. PMID: 26164277 DOI: 10.1016/j.repc.2015.01.013
  24. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The role of inflammation in cardiovascular outcome. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;**19**(3):11. PMID: 28194569 DOI: 10.1007/s11883-017-0646-1
  25. Göktaş MU, Akyol PY, Karakaya Z, Payza U, Topal FE. Evaluation of white blood cell and neutrophil/lymphocyte ratio in acute coronary syndrome patients admitted to emergency department. *Biomed Res.* 2018;**29**(10):2009-14.
  26. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of c-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease: the risca (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;**51**(24):2339-46. PMID: 18549920 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.019