

## NJË VLERËSIM PËR KORRELACIONIN NDËRMJET HEMOGRAMËS DHE TROPONINËS I ULTRA SENSITIVE(TnI-Ultra) NË DISA PACIENTË ME INFARKT AKUT TË MIOKARDIT

\*RAMA A.<sup>1</sup>, BEGAJ G.<sup>2</sup>, RESULAJ B.<sup>3</sup>, KONI M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratori Qendror Spitalor, Hygeia Hospital Tirana, Albania

<sup>2</sup>Poliklinika e Specialiteteve Nr 6 Tiranë, Albania

<sup>3</sup>Universiteti Logos, Fakulteti i Shkencave të Aplikuara, Departamenti i Teknikëve të Lartë të Laboratorëve Mjekësore Tiranë, Albania

<sup>4</sup>Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

### Përmbledhje

Ky studim ka për qëllim të vlerësojë korrelacionin ndërmjet vlerës së TLR (Trombocyte /Limfocite raport), NLR (Neutrofile/Limfocite raport) dhe infarktut akut të miokardit si dhe të shqyrtojë saktësinë diagnostike të vlerës së TLR dhe NLR në pacientët me troponinë I (TnI-Ultra) pozitive. Gjatë këtij studimi retrospektiv janë studiuar 119 pacientë të paraqitur në pavionin e urgjencës me dhimbje kraharori dhe simptoma të infarktut të miokardit. Analiza statistikore u përpunua me anë të MedCalc Statistical Software version 13.3.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). Krahasimi i vlerave parametrike ndërmjet grupeve u zhvillua me anë të *t*-testit Studenti me sinjifikancë për nivelin  $p < 0.05$ . Saktësia diagnostike e raportit NLR, TLR në infarktut të miokardit u vlerësua me anë llogaritjes së zonës nën kurbë [AUC] të analizës ROC. Përpunimi i të dhënave të grupit eksperimental dhe të kontrollit demonstron një ndryshim sinjifikativ ( $p < 0.05$ ) të vlerave të NLR dhe TLR. Saktësia diagnostike e NLR dhe TLR u vlerësua me anë të analizës ROC, ku zona nën kurbë rezultoi [AUC] NLR; 74.0%, CI 95% 66.1%-82.4%,  $p < 0.0001$ ) dhe [AUC TLR; 73.7%, CI 95% 64.9%-82.6%,  $p < 0.0001$ ). Specificiteti dhe sensitiviteti i vlerës së NLR dhe TLR në saktësinë diagnostike të infarktut të miokardit u përllogarit respektivisht (66%; 76.8%) NLR dhe (88%; 56.5%) TLR.

### Abstract

We aimed to evaluate a relationship between platelet-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients who had developed chest pain due to cardiac event as indicated by a positive troponin result. In this retrospective study data was obtained from 119 patients presented to the emergency department with symptoms of cardiac ischemia. All statistical studies were carried out using MedCalc Statistical Software version 13.3.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). A comparison of parametric values between the experimental and control group was performed using independent sample *t*-test. A nominal significance was taken as a two-tailed *P* value  $< 0.05$ . In analyzing the area under the ROC curve neutrophil/lymphocyte ratios (AUC NLR 74.0%, CI 95% 66.1%-82.4%,  $p < 0.0001$ ) and neutrophil/lymphocyte ratios [AUC TLR; 73.7%, CI 95% 64.9%-82.6%,  $p < 0.0001$ )

discriminated those patients with positive Troponin I (TnI). Specificity and sensitivity of NLR and TLR, as calculated by ROC curve analysis, was respectively (66%; 76.8%) NLR and (88%; 56.5%) TLR.

**Fjalëkyçet:** Troponin I (TnI), NLR, TLR, leukocitet, neutrofilet, trombocitet, limfocitet.

## Hyrje

Studimet e shumta epidemiologjike kanë demonstruar një korrelacion ndërmjet infarktut të miokardit dhe numrit absolut të leukociteve (WBC). Rreziku për infarktut të miokardit është katër herë më i lartë në individët me numër të rritur të leukociteve se në individët me numër normal të leukociteve (WBC). Vlerat e larta të WBC rrisin rrezikun e ri-infarktut të miokardit dhe të mortalitetit. Procesi i arteriosklerozës përfshin një sërë mekanizmash që përfshijnë sistemin imunitar, përgjigjen inflamatorë dhe etiologjitë infektive (Azab *et al.* 2010).

Një ulje prej 1000 WBC/ $\mu$ L asociohet me ulje prej 14% të riskut të arrestit kardiak. Pacientët me vlerë të WBC mbi 9000/ $\mu$ L kanë një risk relativ të ri-infarktut 3.5 herë më të lartë se pacientët me vlerë të WBC nën 5000  $\mu$ /L. Sipas studimit të (Furman *et al.* 2004), u observua një korrelacion ndërmjet WBC dhe prognozës afatshkurtër pas infarktut të miokardit. (Azab *et al.* 2010; Dragu *et al.* 2009).

Një rritje e WBC mund të shërbejë si një markues i inflamacionit kronik sekondar ndaj duhanpirjes, faktorëve të tjerë dhe mund të kontribuojë në rritjen e riskut të ishemiës. Gjithashtu një numër absolut i lartë i WBC mund të konsiderohet si një manifestim i “sindromës të stresit hematologjik” i cili është një proces që përfshin alterime hematologjike. Faktori stres njihet qartësisht si një faktor risku kardiovaskular që shoqërohet me rritje të përqendrimit të katekolaminave në gjak, rritje të WBC që kontribuojnë në dëmtimin mikrovaskular. Mekanizmat sipas së cilës leukocitet kontribuojnë në dëmtimin mikrovaskular ndahen në kategori kryesore:

- a) Bllokim fizik të enëve të gjakut nga leukocitet
- b) Abnormalitete të strukturës dhe fluiditetit të membranës së leukociteve
- c) Dëmtim të qelizave endoteliale nga enzimët proteolitike dhe oksidantë të sekretuar nga leukocitet.

Diametri i eritrociteve dhe leukociteve është më i madh se diametri i brendshëm i shumë prej kapilarevë që marrin pjesë në transportin e nutrientëve të ndryshëm. Gjithashtu, veçoritë fizike të strukturës së elementëve të gjakut luajnë rol të rëndësishëm në perfuzionin mikrovaskular (Mueller *et al.* 2003). WBC ushtrojnë influencë të veçantë në qarkullimin e gjakut si pasojë e tre karakteristikave që lidhen me madhësinë dhe formën sferike të tyre në raport me eritrocitet dhe

Viskozitetit citoplazmatik që shoqërohet me ngadalësim dhe stopim të përkohshëm të qarkullimit të gjakut. Efekti “bllokues” i leukociteve ndaj kapilarëve është një proces i shpeshtë që ndodh dhe në vlera normale të presionit arterial. Megjithatë nën kushte patologjike, ndryshimi i vetive fizike të strukturës së leukociteve dhe i përshkrueshmërisë së kapilarëve mund të ndikojë ndjeshëm në qarkullimin mikrovaskular duke shkaktuar ishemi të indeve të përfshirë.

Efekti sinergjik që shkaktohet nga prezenca e leukocitozës dhe infarktit të miokardit nuk është lehtësisht i kuptueshëm. Rritja e numrit të leukociteve dhe ndryshimi i veçorive fizike të strukturës qelizore që shkaktohet nga infarkti i miokardit mendohet të luajë një rol të rëndësishëm në zgjerimin e zonës së ishemisë. Studime të tjera kanë demonstruar që efektet detrimetale të leukocitozës që shkaktohen nga infarkti i miokardit i atribuohen adezionit të rritur qelizor. Neutrofilet, ashtu sikundër trombocitet, rrisin ndjeshëm adezionin qelizor duke shkaktuar embolizëm në rajonet mikrovaskulare (Kumar *et al.* 2012; Madjid *et al.* 2013; Karabinos *et al.* 2009). Të tilla agregime janë studiuar in-vitro ku është demonstruar që aktivizimi i tyre bëhet nëpërmjet aktivizimit të komplementit dhe toksinave bakteriale. Studimet in-vivo të mekanizmave që përfundojnë në agregimin e leukociteve dhe trombociteve kanë vërtetuar që asocimi i këtyre të fundit me qelizat endoteliale rezulton në dëmtim të parietit vazal. Mekanizmat me anë të cilës ndodh dëmtimi i vazave bazohet në veprimin e enzimave proteolitike, oksidantëve dhe stresit oksidativ.

Nekroza e shkaktuar nga leukocitet rrit ndjeshëm inflamacionin qelizor duke stimuluar rekrutimin e mëtejshëm të leukociteve. Rritja e WBC asociohet me rritje të stenozeve epikardiale dhe stimulim të formimit të trombit primar në rajonin e dëmtimit vaskular. Rekrutimi i leukociteve dhe monociteve në zonën e infarktit shoqërohet me një rritje të molekulave të adezionit qelizor të nevojshme për transmigrimin endotelial. Shprehja e molekulave LFA-1, Mac-1 dhe ICAM-1 në membranën e monociteve të pacientëve me infarkt akut të miokardit është shumë më e lartë se ajo e pacientëve të shëndoshë. Adezioni i neutrofileve dhe monociteve rritet ndjeshëm si pasojë e shprehjes së molekulave të lartpërmendura në membranën plazmatike qelizore.

Agregimi i neutrofileve dhe monociteve përfundon në vazokonstriksion dhe stimulim lokal të efektit trombotik. Mikroagregimi i leukociteve mund të shkaktojë “bllokim” mikrovaskular duke shkaktuar zgjerim të zonës së ischemisë. Studime të fundit kanë demonstruar që vdekja kardiovaskulare ose infarkti i miokardit asociohet me rritjen e ICAM-1 dhe molekulave të tjera të adezionit vaskular. (Furman *et al.* 2014; Núñez *et al.* 2009; Higashi *et al.* 2010).

Ka shumë pak të dhëna mbi vlerën diagnostikuese të raportit trombocit/limfocit (TLR) dhe neutrofil/limfocit (NLR) në pacientët me infarkt akut të miokardit.

Ky studim ka për qëllim të vlerësojë korrelacionin ndërmjet vlerës së TLR, NLR dhe infarktut akut të miokardit si dhe të shqyrtojë saktësinë diagnostike të vlerës së TLR dhe NLR në pacientët me troponinë positive.

### **Materiali dhe metodat**

#### **Dizenjimi i studimit dhe selektimi i pacientëve**

Në këtë studim u përzgjedhën pacientë të cilët i'u nënshtruan kujdesit spitalor në repartin e kardiologjisë pranë Spitalit Gjerman, Tiranë Albania, në periudhën shkurt-qershor 2011. Pacientët e përzgjedhur në grupin eksperimental u diagnostikuan me anginë të paqëndrueshme ose infarkt akut të miokardit. Grupi i kontrollit u përzgjedh në bazë të vlerës negative të TnI, angiogramës koronare dhe elektrokardiogramës normale.

Kriteret e përfshirjes së pacientëve në këtë studim u bazuan në dy observime të rëndësishme: a) dhimbje kraharori ose simptoma të ischemisë; b) prezencën e një prej dy karakteristikave të mëposhtme; 1) ndryshime elektrokardiografike (inversion të valës T, rritje të segmentit ST); 2) rritje mbi normë të biomarkerëve indikatorë të nekrozës së miokardit. Në studim u përjashtuan pacientët me kardiomiopati hipertrofike, sëmundje malinje, sëmundje infektive dhe pacientë të cilët ishin nënshtruar kirurgjive invazive kohët e fundit.

Kampionët biologjike për përcaktimin e nivelit të biomarkerëve kardiak dhe të numrit të elementëve të gjakut u mblodhën duke përdorur tuba me xhel dhe me k3EDTA të markës BD Vacutainer®. Të dhënat laboratorike të dokumentuara për pacientët e përzgjedhur konsistuan në: 1) numrin e leukociteve, trombociteve, neutrofileve, limfociteve dhe troponinës I në momentin e pranimit në pavionin e urgjencës, 2) të dhëna demografike dhe klinike, 3) të dhëna angiografike.

Vlerësimi i paramentrave të gjakut dhe formulës leukocitare u krye me anë të Advia® 2120 Hematology Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics). Troponina I (Troponin I Ultra) u përcaktua në mënyrë kuantitative me anë të ADVIA® CENTAUR CP (Siemens Healthcare Diagnostics).

Vlerat e troponinës I (TnI) mbi 99<sup>th</sup> percentile (TnI  $\geq$  0.04 ng/ml) u klasifikuan si indikatorë pozitivë të nekrozës së miokardit.

#### **Analiza statistikore**

Analiza statistikore u përpunua me anë të MedCalc Statistical Software version 13.3.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). Raporti neutrofile/limfocite u përcaktua duke pjestuar vlerën (%) të neutrofileve me vlerën (%) të limfociteve. Në të njëjtën mënyrë raporti trombocite/limfocite u përcaktua duke pjestuar vlerën (%) të trombociteve me vlerën në (%) të limfociteve. Variablat kuantitative janë shprehur si mesatare  $\pm$  devijacionin e

standardit ndërsa variablat kualitative janë shprehur si (%). Krahasimi i vlerave parametrike ndërmjet 2 grupeve u zhvillua me anë të *t*-testit Studenti me sinjifikancë për nivelin  $p < 0.05$ . Saktësia diagnostike e raportit NLR, TLR në infarkt të miokardit u vlerësua me anë të llogaritjes së zonës nën kurbë [AUC] të analizës ROC.

### Rezultatet dhe diskutime

Nga 119 pacientë të cilët u paraqitën në repartin e urgjencës me dhimbje të forta kraharori dhe simptoma të infarkt të miokardit, 69(58%) prej tyre rezultuan pozitiv në testin e Troponin I Ultra, ndërsa 50 (42%) rezultuan negativë. Vlera diagnostikuese e Troponinës I (TnI) u konfirmua nëpërmjet ekzaminimeve angiografike dhe elektrokardiografike në të gjithë pacientët e lartpërmendur. Raporti meshkuj/femra në grupin e pacientëve me infarkt dhe atij të kontrollit ishin respektivisht [53/16] dhe [28/22].

Në **Tabelën 1.** janë paraqitur të dhënat e pacientëve me infarkt akut të miokardit dhe të dhënat e pacientëve pa infarkt akut të miokardit.

**Tabela 1.** Të dhënat laboratorike të pacientëve me infarkt akut të miokardit<sup>1</sup> dhe të pacientëve pa infarkt akut të miokardit<sup>2</sup>

Gjinia	TnI Ultra Cut off $\geq$ 0.04 ng/ml $\bar{x} \pm SD$	Trombocyte $\times 10^3 / \mu\text{L}$ $\bar{x} \pm SD$	Neutrofile (%) $\bar{x} \pm SD$	Limfocite (%) $\bar{x} \pm SD$	Trombo/ Limfo TLR $\bar{x} \pm SD$	Neutro/ Limfo NLR $\bar{x} \pm SD$
Meshkuj <sup>1</sup> (n=53)	19.25 $\pm$ 32.1	225.54 $\pm$ 56.0	73.03 $\pm$ 11.1	19.11 $\pm$ 9.2	15.63 $\pm$ 12.6	5.23 $\pm$ 3.9
Meshkuj <sup>2</sup> (n=28)	0.015 $\pm$ 0.01	237.42 $\pm$ 66.9	62.00 $\pm$ 10.0	29.6 $\pm$ 9.0	8.54 $\pm$ 2.98	2.45 $\pm$ 1.4
Femra <sup>1</sup> (n=16)	10.27 $\pm$ 14.6	268.87 $\pm$ 79.7	72.06 $\pm$ 12.5	21.43 $\pm$ 10.6	15.76 $\pm$ 8.8	4.72 $\pm$ 3.5
Femra <sup>2</sup> (n=22)	0.014 $\pm$ 0.01	235.81 $\pm$ 86.8	64.68 $\pm$ 12.4	27.4 $\pm$ 11.2	10.39 $\pm$ 7.08	3.00 $\pm$ 1.71
Pacientë <sup>1</sup> nr.total (n=69)	17,16 $\pm$ 29.1	235.59 $\pm$ 64.3	72.81 $\pm$ 11.4	19.65 $\pm$ 9.5	15.65 $\pm$ 11.8	5.11 $\pm$ 3.8
Pacientë <sup>2</sup> nr.total (n=50)	0.014 $\pm$ 0.01	236.72 $\pm$ 75.5	63.18 $\pm$ 10.9	28.64 $\pm$ 10.0	9.35 $\pm$ 5.22	2.69 $\pm$ 1.56

Bazuar në tabelat e vlerave laboratorike mesatarja e raportit neutrofile/limfocite në pacientët e diagnostikuar me infarkt të miokardit rezultoi  $5.11 \pm 3.83$  ndërkohë që mesatarja e raportit NLR në pacientët e grupit të kontrollit rezultoi  $2.69 \pm 1.56$ . Përpunimi dhe krahasimi i të dhënave ndërmjet dy grupeve demonstron qartësisht sinjifikancë statistikore ( $p < 0.0001$ ) ndërmjet NLR së pacientëve me infarkt të miokardit dhe NLR së pacientëve të grupit të kontrollit.

Analiza e raportit të TLR në pacientët me infarkt akut të miokardit ( $15.65 \pm 11.8$ ) dhe TLR në pacientët e kontrollit ( $9.35 \pm 5.22$ ) demonstron sërish një ndryshim sinjifikativ ( $p < 0.0006$ ). Ndryshimet e vlerave të NLR dhe TLR u analizuan statistikisht ndërmjet pacientëve të secilit grup për të evidentuar ndryshime të mundshme bazuar në gjini.

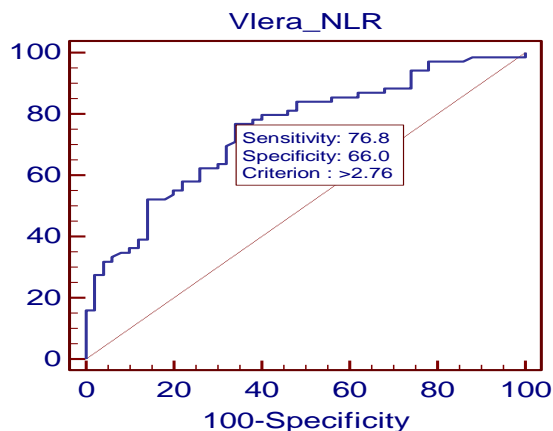
Rezultatet statistikore demonstrojnë që vlerat e NLR dhe TLR në pacientët me infarkt të miokardit janë të pavarura nga gjinia (NLR [meshkuj]  $5.23 \pm 3.93$  dhe NLR [femra]  $4.72 \pm 3.57$ ,  $p < 0.6428$ ), (TLR [meshkuj]  $15.63 \pm 12.6$  dhe TLR [femra]  $15.76 \pm 8.8$   $p < 0.9677$ ). Përfundim i njëjtë u arrit dhe në pacientët e grupit të kontrollit ku vlerat e NLR dhe TLR rezultuan të pavarura nga gjinia (NLR [meshkuj]  $2.45 \pm 1.4$  dhe NLR [femra]  $3.00 \pm 1.71$ ,  $p < 0.227$ ), (TLR [meshkuj]  $8.54 \pm 2.98$  dhe TLR [femra]  $10.39 \pm 7.08$ ,  $p < 0.2176$ ).

Saktësia diagnostike e NLR dhe TLR u vlerësua me anë të analizës ROC.

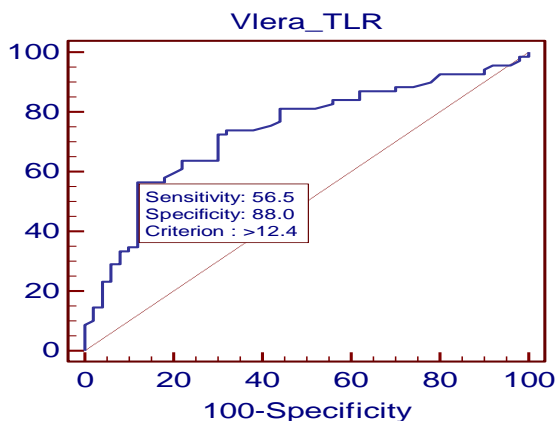
**Grafiku 1** paraqet analizën ROC të NLR ku zona nën kurbë [AUC]; 74.0%, CI 95%, 66.1%-82.4%,  $p < 0.0001$ ). Specificiteti dhe sensitiviteti i vlerës së NLR në saktësinë diagnostike të infarkt të miokardit është respektivisht 66% dhe 76.8%.

**Grafiku 2** paraqet analizën ROC të TLR ku zona nën kurbë [AUC; 73.7%, CI 95%, 64.6%-82.6%,  $p < 0.0001$ ). Specificiteti dhe sensitiviteti i vlerës së TLR në saktësinë diagnostike të infarkt të miokardit është respektivisht 88% dhe 56.5%. Vlera e Cut-Off për NLR dhe TLR e përlogaritur gjatë analizës ROC është respektivisht 2.76 dhe 12.4

**Grafiku 1.** Kurba ROC përmbledhëse për vlerësimin e sensitivitetit ndaj specificitetit të vlerës së NLR



**Grafiku 2.** Kurba ROC përmbledhëse për vlerësimin e sensitivitetit ndaj specificitetit të vlerës së TLR



Studime serioze kanë demonstruar që Troponina I është një faktor i pavarur i rëndësishëm në vlerësimin e riskut kardiak në pacientët me dhimbje akute të krahavorit. Roli i leukociteve në prognozën e infarkt të miokardit mund të lidhet me aktivitetin e proteazave të granulociteve që stimulojnë shkëputjen e qelizave endoteliale duke shkaktuar “rrjedhje” mikrovaskulare dhe ekspozuar kolagenin së bashku me fibronektinën endoteliale të cilat stimulojnë agregimin e trombociteve.

Të dhënat e këtij studimit tregojnë se vetëm 58% e 119 pacientëve të paraqitur në repartin e urgjencës, rezultuan pozitivë në testin e Troponinës I. Vlerësimi i

elementëve të hemogramës demostroi që pacientët me vlera të rritura të raportit Neutrofile/Limfocite dhe Trombocite/Limfocite kanë rrezik të lartë të infarktit të miokardit. Vlerat e NLR [Cut Off (NLR)> 2.76] dhe TLR [(Cut Off (TLR)> 12.4)] rezultuan me saktësi diagnostikuese sinjifikative [AUC NLR (74%): AUC TLR (73.7%)] në vlerësimin e infarktit akut të miokardit.

Vlerësimi i elementëve të hemogramës mund të ofrojë vlerë të shtuar prognostike rezultateve të Troponinës I (TnI) në pacientët me infarkt akut të miokardit.

### Literatura

Azab B., Zaher M., Weiserbs K. F., Torbey E., Lacossiere K., Gaddam S., Gobunsuy R., Jadonath S., Baldari D., McCord D., Lafferty J. (2010): Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*; 106: 470-6

Dragu R., Huri S., Zuckerman R., Suleiman M., Mutlak D., Agmon Y., Kapeliovich M., Beyar R., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. (2008): Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis*; 196 (1); 405-12

Furman M I., Gore J M., Anderson F A., Budaj A., Goodman S G., Avezum A. (2004): Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*; 147 (1): 42-8

Karabinos I., Koulouris S., Kranidis A., Pastromas S., Exadaktylos N., Kalofoutis A. (2009): Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*; 32(10): 561-8

Kumar A., Sathian B. (2012): The clinical utility of lipid profile and positive troponin in predicting future cardiac events. *Asian Pac JTrop Dis*; 2: 66-69

Madjid M., Fatemi O. (2013): Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Texas Heart Institute Journal*; 40 (1): 17-29

Mueller C., Neumann F.J., Perruchoud A.P., Buett-ner H.J. (2003): White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syn- drome treated with very early revascularisation. *Heart*; 89, 389-392

Núñez J., Sanchis J., Bodí V., Nunez E., Heatta AM., Miñana G. (2009): Therapeutic implications of low lymphocyte count in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med*; 20 (8): 768-74

Higashi Y., Matsuoka H., Umei H. (2010): Endothelial functionin subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*; 298 (2): 202-209