

IMPACT OF WBC COUNT ON ADMISSION ON EARLY AND LONG-TERM MORTALITY IN PATIENTS TREATED WITH PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

UTICAJ BROJA LEUKOCITA PRI PRIJEMU NA RANI I UDALJENI MORTALITET KOD BOLESNIKA LEČENIH PRIMARNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

Jovana Starčević¹, Dragan Matić^{1,2}

¹Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

²Klinički centar Srbije, Urgentni centar, Beograd, Srbija

Correspondence: jovan-a96@hotmail.com

Abstract

Introduction: Inflammation plays a key role in the process of atherosclerosis, its formation, progression and destabilization of plaque. One of the main mediators of inflammation is white blood cells (WBC), whose number increases significantly during inflammation.

Aim: The aim of this study was to determine the effect of WBC count at admission on early and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods: A total of 700 consecutive STEMI patients admitted for primary PCI were included in our study. The patients included in the study were divided into two groups: group with normal and group with elevated WBC count. A leukocyte count $>11000 / \text{mm}^3$ was considered elevated. Patients were followed-up at 30-days and at 1-year after enrollment.

Results: Out of the 700 STEMI patients treated with primary PCI, 665 had WBC count data available at admission and were included in further analysis. From this number, elevated WBC count was registered in 380 patients (57.14%). Patients with increased WBC count were younger and smokers. Observing the characteristics of patients at admission, patients with elevated WBC count had a lower ejection fraction, higher CPK values as well as a higher incidence of heart failure. Thirty-day as well as 1-year mortality were significantly higher in patients with elevated WBC count. Patients with elevated WBC count were at three-fold higher risk for 30-day mortality and at two-fold higher risk for 1-year mortality.

Conclusion: Patients with elevated WBC counts at admission had higher 30-day and 1-year mortality compared with patients with normal WBC counts. The WBC count was an independent predictor of thirty-day and one-year mortality.

Keywords:

white blood cell count, ST segment elevation myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention

Sažetak

Uvod: Inflamacija igra značajnu ulogu u procesu ateroskleroze, njenom nastanku, progresiji i destabilizaciji plaka. Jedan od glavnih medijatora zapaljenja jesu leukociti, čiji broj pri inflamaciji značajno raste.

Cilj: Cilj ovoga rada je da ispita uticaj broja leukocita pri prijemu na rani i udaljeni mortalitet kod bolesnika obolelih od akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (*STEMI*) koji su lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (*PCI*).

Materijal i metode: U našu studiju uključeno je 700 *STEMI* pacijenata lečenih primarnom *PCI*. Pacijenti uključeni u studiju su podeljeni u dve grupe: grupu pacijenata sa normalnim i grupu pacijenata sa povišenim brojem leukocita pri prijemu. Vrednost leukocita > 11.000/mm³ smatrana je povišenom. Praćenje mortaliteta vršeno je u periodu od mesec dana i tokom jedne godine.

Rezultati: Od 700 *STEMI* pacijenata koji su lečeni primarnom *PCI* njih 665 imalo je dostupne podatke o broju leukocita pri prijemu, te su oni uključeni u dalju analizu. Od tog broja, kod 380 pacijenata (57,14%) registrovane su povišene vrednosti leukocita pri prijemu. Pacijenti sa povišenim leukocitima pri prijemu bili su mlađe životne dobi i češće pušači. Posmatrajući karakteristike pacijenata prilikom prijema, bolesnici sa povišenim vrednostima leukocita imali su nižu vrednost ejekcione frakcije, veće vrednosti kreatin-fosfokinaze, kao i veću učestalost srčane insuficijencije. Kratkoročni (30-dnevni), kao i jednogodišnji mortalitet statistički su značajno veći kod pacijenata sa povišenim vrednostima leukocita pri prijemu. Pacijenti sa povišenim leukocitima pri prijemu bili su u 3 puta većem riziku za 30-dnevni mortalitet i 2 puta većem riziku za jednogodišnji mortalitet.

Zaključak: Bolesnici sa povišenim brojem leukocita na prijemu imali su viši 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet u odnosu na bolesnike sa normalnim vrednostima leukocita. Povećan broj leukocita bio je nezavisni prediktor tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta kod analiziranih bolesnika.

Ključne reči:

povećan broj leukocita pri prijemu, infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, primarna perkutana koronarna intervencija

Uvod

Inflamacija igra značajnu ulogu u procesu ateroskleroze, njenom nastanku, progresiji i destabilizaciji plaka. Jedan od glavnih medijatora zapaljenja jesu leukociti, čiji broj pri inflamaciji značajno raste. Povećan broj leukocita udružen je sa progresijom ateroskleroze, destabilizacijom plaka i nastankom tromboze (1-2). Ovakva kaskada događaja dovodi do nastanka akutnog koronarnog sindroma, koji se najčešće manifestuje kao akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (*STEMI*).

Studije su pokazale da se po nastanku akutnog infarkta miokarda aktiviraju mehanizmi koji dovode do inflamacije i oksidativnog stresa (3-4). Povećan broj leukocita nakon nastanka akutnog infarkta miokarda je važna komponenta sistemskog inflamatornog odgovora i bitan mehanizam oporavka oštećenog tkiva srčanog mišića (5).

Mada u literaturi trenutno postoji dosta podataka o uticaju inflamacije na tok i prognozu pacijenata sa akutnim infarktom miokarda upućenih na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (*PCI*), uticaj povišenih vrednosti leukocita pri prijemu je nešto manje ispitan.

Cilj ovoga rada je da ispita uticaj broja leukocita pri prijemu na rani i udaljeni mortalitet kod bolesnika obolelih od akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta koji su lečeni primarnom *PCI*.

Materijal i metode

U našu studiju uključeno je 700 *STEMI* pacijenata koji su lečeni u koronarnoj jedinici i upućeni na primarnu *PCI* u salu za kateterizaciju srca u periodu od januara do oktobra 2018. godine. Svi pacijenti uključeni u studiju su, u odnosu na vrednost leukocita pri prijemu, podeljeni u dve grupe: grupu pacijenata sa normalnim i grupu pacijenata sa povišenim brojem leukocita. Vrednost leukocita > 11.000/mm³ smatrana je povišenom (6).

Celokupan broj naših bolesnika imao je tipičan akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom, karakterisan anginoznim bolom trajanja najmanje 20 minuta, uz pojavu elevacije ST segmenta od bar 1 mm u više od 2 konsektivna standardna ili ekstremitetna odvoda, odnosno više od 2 mm u prekordijalnim odvodima ili pojavom novonastalog bloka leve grane, odnosno pojavom ST elevacije veće od 0,5 mm u odvodima V7-V9, što se viđa kod posteriornog infarkta leve komore (7).

Srčana insuficijencija određena je prema klasifikaciji po Kilipu (*Killip*) (8). Pacijenti koji su bili svrstani u Kilipove klase II-IV smatrani su za pacijente sa srčanom insuficijencijom.

Anemija je definisana prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, kao vrednost hemoglobina < 130 g/L za muškarce i < 120 g/L za žene (9).

Bubrežna slabost definisana je vrednostima klijrensa kreatinina < 60 ml/min (10), izračunatog prema

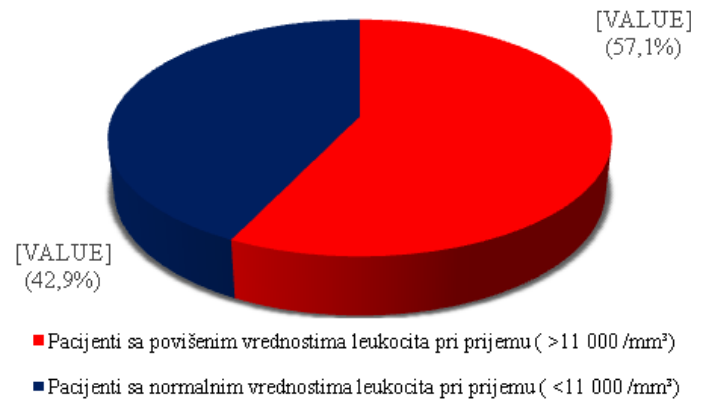
Kokroft-Goltovoj (*Cockcroft-Gault*) formuli (11) prilikom prijema u bolnicu.

Kategorijalne varijable prikazane su kao procentualne vrednosti, a poređene su korišćenjem χ^2 testa. Kontinuirane varijable prikazivane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD) ukoliko se radilo o obeležjima sa normalnom raspodelom, dok su obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu predstavljana kao medijana i odnos između kvartila. Studentovim t-testom testirane su kontinuirane varijable sa normalnom raspodelom, dok su iste varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane Man-Vitnijevim (*Mann-Whitney*) U-testom. Za grafičko prikazivanje 30-dnevnog i 1-godišnjeg preživljavanja pacijenata u odnosu na postojanje povišenih vrednosti leukocita pri prijemu korišćena je Kaplan-Majerova (*Kaplan-Meier*) kriva. Testiranje povezanosti 30-dnevnog i 1-godišnjeg mortaliteta i povišenog broja leukocita pri prijemu vršeno je pomoću Koksove (*Cox*) multivarijantne logističke regresione analize. U regresioni model su uključeni sledeći faktori rizika: životna dob, pol, telesna težina, dijabetes melitus, hipertenzija, hiperholesterolemija, pušenje, prethodni infarkt miokarda, prethodna PCI, prethodni šlog. Statistička analiza urađena je upotrebom programa IBM SPSS statistics V. 23.0.

Rezultati

Od 700 STEMI pacijenata lečenih primarnom PCI, njih 665 imalo je dostupne podatke o broju leukocita pri prijemu, te su oni uključeni u dalju analizu. Od tog broja, kod 380 pacijenata (57,14%) registrovane su povišene vrednosti leukocita pri prijemu ($> 11.000 /\text{mm}^3$) (**grafikon 1**).

U poređenju sa pacijentima sa normalnim vrednostima leukocita pri prijemu, pacijenti sa povišenim



Grafikon 1. Podela pacijenata u grupe prema vrednostima leukocita pri prijemu

vrednostima leukocita pri prijemu bili su mlađe životne dobi, dok se razlike u polu i telesnoj težini među ovim grupama ne uočavaju. Pacijenti sa povišenim leukocitima pri prijemu češće su bili pušači (tabela 1). Nije nađena statistički značajna razlika između ove dve grupe pacijenata po pitanju hipertenzije, dijabetesa melitusa, hiperholesterolemije, prethodno preležanog infarkta miokarda, prethodne PCI, prethodno urađenog aortokoronarnog premošćenja i prethodno preležanog šloga (**tabela 1**).

Posmatrajući karakteristike pacijenata prilikom prijema, bolesnici sa povišenim vrednostima leukocita imali su nižu vrednost ejekcione frakcije, veće vrednosti kreatin-fosfokinaze, kao i veću učestalost srčane insuficijencije. Zapaža se veća učestalost anemije kod pacijenata bez povišenih leukocita pri prijemu. Nema statistički značajne razlike između ove dve grupe pacijenata po učestalosti

Tabela 1. Demografski podaci i podaci o prethodnim oboljenjima kod bolesnika lečenih primarnom PCI u odnosu na vrednost leukocita pri prijemu

Varijable	Le $\leq 11.000/\text{mm}^3$ (n = 285)	Le $> 11.000/\text{mm}^3$ (n = 380)	p
Demografski podaci			
Godine života, srednja vrednost \pm SD	62,9 \pm 10,8	59,3 \pm 12,1	< 0,001
Ženski pol, %	27,7	26,1	0,631
Telesna masa, kg, srednja vrednost \pm SD	81,1 \pm 14,9	81,6 \pm 14,6	0,628
Prethodna oboljenja			
Dijabetes melitus, %	45,4	54,6	0,472
Hipertenzija, %	61,4	59,2	0,568
Hiperholesterolemija, %	44,2	37,1	0,064
Sadašnje pušenje, %	45,3	57,1	0,002
Prethodni infarkt miokarda, %	11,9	14,2	0,390
Prethodna PCI, %	7,7	7,1	0,764
Prethodno aortokoronarno premošćenje, %	2,1	1,8	0,808
Prethodni šlog, %	3,9	7,1	0,074

Tabela 2. Prijemne i proceduralne karakteristike pacijenata lečenih primarnom PCI u odnosu na vrednost leukocita pri prijemu

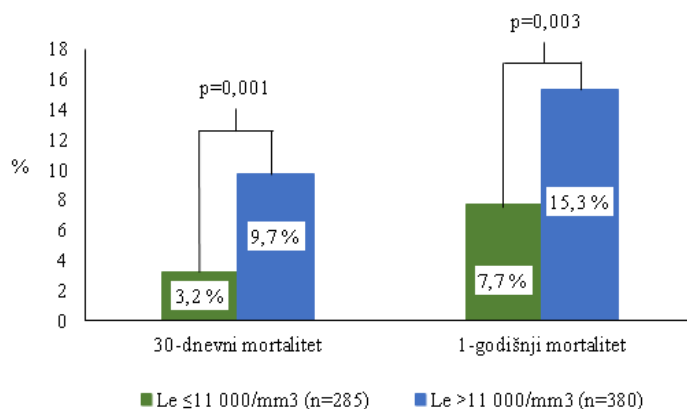
Varijable	Le ≤ 11.000/mm ³ (n = 285)	Le > 11.000/mm ³ (n = 380)	P
Karakteristike prilikom prijema			
Ejekciona frakcija, %, srednja vrednost ± SD	49,3 ± 10,5	46,8 ± 11,5	0,006
Vrednosti kreatin-fosfokinaze, U/L, srednja vrednost ± SD	2101,6 ± 1875,6	2911,9 ± 2952,7	< 0,001
Srčana insuficijencija, %	16,5	28,2	< 0,001
Anemija, %	21,4	11,6	0,001
Bubrežna insuficijencija, %	15,8	16,1	0,915
Proceduralne karakteristike			
Implantacija stenta, %	92,3	91,8	0,836
Infarkt na arteriji			
Glavno stablo, %	0,7	0,8	0,899
Prednjeleva silazna koronarna arterija, %	39,1	44,2	0,199
Cirkumfleksna koronarna arterija, %	18,5	13,6	0,088
Desna koronarna arterija, %	40,9	41,5	0,894
Safena venski graft, %	0,7	0,0	0,101

bubrežne insuficijencije (tabela 2). Upoređujući proceduralne karakteristike perkutane koronarne intervencije (procenat implantacije stentova), kao i infarkt na arteriju, zapaža se da nema statistički značajnih razlika između ove dve grupe pacijenata (tabela 2).

Kratkoročni (30-dnevni), kao i jednogodišnji mortalitet statistički su značajno veći kod pacijenata sa

Tabela 3. Tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet kod pacijenata lečenih primarnom PCI u odnosu na prijemne vrednosti leukocita

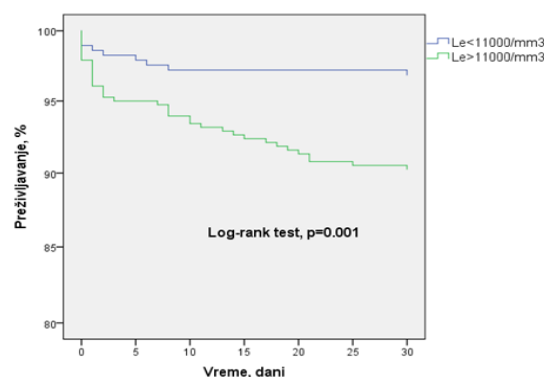
Varijable	Le ≤ 11.000/mm ³ (n = 285)	Le > 11.000/mm ³ (n = 380)	P
30-dnevni mortalitet, % (n)	3,2 (9)	9,7 (37)	0,001
1-godišnji mortalitet, % (n)	7,7 (22)	15,3 (58)	0,003



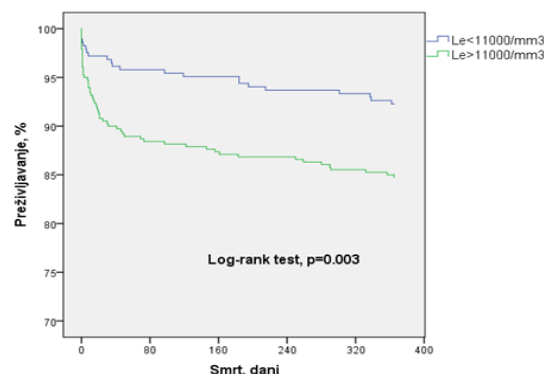
Grafikon 2. Tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet kod pacijenata lečenih primarnom PCI u odnosu na prijemne vrednosti leukocita

povišenim vrednostima leukocita pri prijemu (tabela 3, grafikon 2).

Mortalitet tokom 30-dnevnog i jednogodišnjeg perioda praćenja prikazan je Kaplan-Majerovim krivama preživljavanja (grafikon 3 i 4).



Grafikon 3. Kaplan-Majerove krive preživljavanja u periodu od 30 dana



Grafikon 4. Kaplan-Majerove krive preživljavanja u periodu od 1 godine

Multivarijantna Koksova regresiona analiza pokazala je da je povišen broj leukocita pri prijemu, uz stariju životnu dob i nižu telesnu masu, nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, tj. da su pacijenti sa povišenim vrednostima leukocita pri prijemu bili u 3 puta većem riziku za smrtni ishod u odnosu na bolesnike bez povišenih vrednosti leukocita pri prijemu (**tabela 4**). U jednogodišnjem periodu praćenja povišen broj leukocita pri prijemu, uz stariju životnu dob i prethodnu pojavu infarkta miokarda, ostao je nezavisni prediktor mortaliteta. Pacijenti sa povišenim brojem leukocita pri prijemu bili su u 2 puta većem riziku za smrtni ishod u toku godinu dana praćenja (**tabela 5**).

Tabela 4. Nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta kod bolesnika lečenih primarnom PCI

Varijabla	Multivarijantna Koksova regresiona analiza	
	HR (95% CI)	p
Životno doba, godine	1,03 (1,00-1,06)	0,050
Ženski pol	1,23 (0,61-2,42)	0,585
Telesna težina	0,97 (0,95-1,00)	0,047
Dijabetes melitus	1,56 (0,81-3,00)	0,180
Hipertenzija	1,03 (0,54-1,97)	0,925
Hiperholesterolemija	0,61 (0,32-1,18)	0,140
Sadašnje pušenje	0,78 (0,38-1,59)	0,494
Prethodni infarkt miokarda	1,66 (0,70-3,95)	0,250
Prethodna PCI	1,23 (0,37-4,02)	0,735
Prethodni šlog	0,66 (0,20-2,18)	0,498
Prethodni aortokoronarni bajpas graft	1,05 (0,14-8,03)	0,962
Le > 11.000/mm ³	3,45 (1,65-7,21)	0,001

Tabela 5. Nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta kod bolesnika lečenih primarnom PCI

Varijabla	Multivarijantna Koksova regresiona analiza	
	HR (95% CI)	P
Životno doba, godine	1,04 (1,02-1,07)	0,001
Ženski pol	1,39 (0,83-2,33)	0,216
Telesna težina	0,99 (0,98-1,01)	0,576
Dijabetes melitus	0,93 (0,55-1,59)	0,797
Hipertenzija	1,07 (0,66-1,78)	0,744
Hiperholesterolemija	0,64 (0,39-1,05)	0,080
Sadašnje pušenje	0,76 (0,44-1,32)	0,335
Prethodni infarkt miokarda	1,89 (1,00-3,58)	0,050
Prethodna PCI	0,95 (0,37-2,45)	0,918
Prethodni šlog	0,95 (0,43-2,11)	0,901
Prethodni aortokoronarni bajpas graft	1,36 (0,32-5,82)	0,679
Le > 11.000/mm ³	2,33 (1,41-3,83)	0,001

Diskusija

Glavni rezultati naše studije su:

1. povišen broj leukocita pri prijemu je u značajnoj meri bio prisutan kod pacijenata lečenih primarnom PCI,
2. pacijenti sa povišenim leukocitima pri prijemu su bili mlađe životne dobi i češće su bili pušači,
3. tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet značajno su bili veći kod pacijenata sa povišenim leukocitima pri prijemu,
4. pacijenti sa povišenim leukocitima pri prijemu bili su u 3 puta većem riziku za 30-dnevni mortalitet i 2 puta većem riziku za jednogodišnji mortalitet.

Prethodne studije pokazale su da su pacijenti sa povišenim brojem leukocita prilikom prijema bili mlađe životne dobi, kao i da su češće bili pušači, što je i slučaj sa našom studijom (12). Smatra se da inflamacija, tj. povišen broj leukocita ima značajnu ulogu u rupturi plaka, kao i nastanku tromboze. Medijatori koje luče leukociti dovode do nastanka obimnije tromboze na mestu ruptore plaka, te se kod ovih pacijenata javlja akutni infarkt miokarda bez predinfarktne angine. Tome značajno doprinosi i pušenje, koje se smatra glavnim uzročnikom endotelne disfunkcije. U osnovi ateroskleroze indukovane pušenjem nalaze se endotelna disfunkcija, oksidativni stres, peroksidacija lipida, kao i inflamacija i prokoagulantno stanje koje doprinosi nastanku tromboze plaka (13-14).

Naša studija je pokazala da se kod pacijenata sa povišenim vrednostima leukocita zapažaju niža vrednost ejekcione frakcije, veća učestalost srčane insuficijencije i veće vrednosti kreatin-fosfokinaze. Smatra se da usled povišenog broja leukocita dolazi do lučenja proinflatornih citokina, kao i slobodnih radikala koji oštećuju miocite i dovode do srčanog popuštanja. Inflamacija korelira sa većom učestalošću srčane insuficijencije, nižom ejekcionom frakcijom, kao i višim vrednostima kreatin-fosfokinaze kod STEMI pacijenata lečenih primarnom PCI, što su pokazale studije Goa (*Gho*) JMIH i sar. (15), kao i Denolta (*Daneault*) B. i sar. (16).

U našoj studiji povišen broj leukocita imao je najveći uticaj na kratkoročni i dugoročni mortalitet u odnosu na ostale faktore rizika. Povišen broj leukocita ima uticaj na nastanak, razvoj i prognozu infarkta miokarda; utiče na protok krvi kroz cirkulaciju, što se najviše odražava na protok kroz male krvne sudove miokarda, gde povišen broj leukocita ometa normalan protok, te se kod ovih pacijenata javlja veće infarktno polje (17). To su i pokazale studije Gua (*Guo*) F. i sar. (18) i Lija (*Lee*) HY i sar. (19).

Kratkoročni (30-dnevni) i jednogodišnji mortalitet kod pacijenata sa povišenim brojem leukocita pri prijemu je značajno veći u odnosu na mortalitet kod pacijenata bez povišenog broja leukocita pri prijemu. Udružena pojava akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) i povišenog broja leukocita pri prijemu snažan je prediktor visokog mortaliteta (16). Kao nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, značajan je povišen broj leukocita pri prijemu, kao i životna dob i telesna masa, koja je u samom modelu imala najmanji uticaj na mortalitet. Kada

govorimo o jednogodišnjem mortalitetu, osim povišenog broja leukocita pri prijemu, kao nezavisni prediktor mortaliteta od značaja je i životna dob, kao i postojanje pretihodnog infarkta miokarda. Prema multicentričnoj studiji STEMI pacijenata kineskih autora Gao N. i sar. (20), nezavisni prediktori bolničkog mortaliteta bili su ženski pol, niži indeks telesne mase, povišene vrednosti leukocita, duže vreme od početka tegoba do insuflacije balona, srčana insuficijencija, prisustvo suženja glavnog stabla, niži TIMI protok, niža ejakciona frakcija (EF), povišene vrednosti srčanih enzima. U literaturi su opisane i druge studije, prema kojima postoje slični prediktori kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta kao što su srčana slabost, niža EF, starije životno doba, ženski pol (21-23).

Naš rad je imao izvesna ograničenja. Studija je bila retrospektivna, te iz dostupne medicinske dokumentacije nismo mogli precizno za sve pacijente da utvrdimo vreme od početka nastanka tegoba do prve insuflacije balona, kao ni TIMI protok prilikom inicijalne koronarografije.

Zaključak

Bolesnici sa povišenim brojem leukocita pri prijemu imali su viši 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet u odnosu na bolesnike sa normalnim vrednostima leukocita. Povišen broj leukocita bio je nezavisni prediktor tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta kod analiziranih bolesnika.

Literatura

1. Zerneck A, Bot I, Djalali-Talab Y, Shagdarsuren E, Bidzhokov K, Meiler S, et al. Protective role of CXC receptor 4/ CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res.* 2008;102:209-17.
2. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *OncoTargets and therapy.* 2017;10:1381-8.
3. Ç Yayla, Gayretli YK, Açar B, Sefe U, Goktuğ Ertem A, Kadri Akboga M, et al. White blood cell subtypes and ratios in cardiovascular disease. *Angiology.* 2016;68:651.
4. Gür M, Türkoğlu C, Taşkın A, Uçar H, Börekçi A, Seker T, et al. Paraoxonase-1 activity and oxidative stress in patients with anterior ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with and without no-reflow. *Atherosclerosis.* 2014;234:415-20.
5. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation.* 2000;102:2329-34.
6. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: laboratory reference values. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1548-63.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39: 119-77.
8. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967; 20:457-64.
9. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968; 405:5-37.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.
12. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Annals of Medicine.* 2004; 36:2: 153-60.
13. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2014; 34(3):509-15.
14. Rallidis LS, Pavlakis G. The fundamental importance of smoking cessation in those with premature ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Current Opinion in Cardiology.* 2016; 31(5): 531-36.
15. Gho JMIH, Postema PG, Conijn M, Bruinsma N, de Jong JSSG, Bezzinaet CR, et al. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors. *Open Heart* 2017;4:e000551.
16. Daneault B, Généreux P, Kirtane AJ, Witzensbichler B, Guagliumi G, Paradis JM, et al. Comparison of Three-Year Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Left Ventricular Ejection Fraction <40% Versus ≥40% (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 111(1):12-20.
17. Palmerini T, Brener SJ, Genereux P, Maehara A, Della Riva D, Mariani A, et al. Relation between white blood cell count and final infarct size in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the INFUSE AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 112(12): 1860-6.
18. Guo F, Dong M, Ren F, Zhang C, Li J, Tao Z, et al. Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2013;37(4):475-82.
19. Lee HY, Kim JH, Kim BO, Kang YJ, Ahn HS, Hwang MW, et al. Effect of Aspiration Thrombectomy on Microvascular Dysfunction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With an Elevated Neutrophil Count. *Korean Circulation Journal.* 2011;41(2): 68.
20. Gao N, Qi XY. Risk factors for in-hospital death in acute ST-segment elevation myocardial infarction after emergency percutaneous coronary intervention: a multicenter retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021; 10(11):11756-11766.
21. Siabani S, Babakhani M, Salehi N, Rouzbahani M, Azimivaghar J, Mahmoudi S, et al. Predictors of In-hospital Mortality after Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Front Emerg Med.* 2020;4(3):76.
22. Ferrante G, Barbieri L, Sponzilli C, Lucreziotti S, Salero Uriarte D, Centola M, et al. Predictors of Mortality and Long-Term Outcome in Patients with Anterior STEMI: Results from a Single Center Study. *J Clin Med.* 2021;10: 5634.
23. Pocock S, Bueno H, Licour M, Medina J, Zhang L, Annemans L, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute coronary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4(6):509-17.