

Serum monosit kemoatraktan protein-1 düzeyinin kararlı koroner arter hastalığında koroner aterosklerotik yük ve kolateral derecesi ile ilişkisi

The relation of serum monocyte chemoattractant protein-1 level with coronary atherosclerotic burden and collateral degree in stable coronary artery disease

Dr. Asife Şahinarslan, Dr. Sinan Altan Kocaman, Dr. Salih Topal,
Dr. Uğur Erçin,[#] Dr. Neslihan Bukan,[#] Dr. Timur Timurkaynak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, [#]Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada serum monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) düzeyinin kararlı koroner arter hastalarında koroner ateroskleroz yükünü yansıtip yansıtmadığı ve bu durumun koroner kolateral derecesi ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Kararlı angina pectorisi olan ve koroner anjiyografi yapılan 196 hasta (103 erkek, 93 kadın; ort. yaş 59±11) ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Serum MCP-1 düzeyleri anjiyografiden önce ölçüldü. Her bir hastada koroner ateroskleroz derecesi Gensini skoru, koroner kolateral gelişimi ise Rentrop sınıflandırmasına göre belirlendi. Hastalar, dört grupta değerlendirildi: Anjiyografik olarak normal koroner arterleri olanlar (NKA); lüminal daralmanın <70 olduğu lezyonları olanlar; ≥70 lüminal daralma ile birlikte kolateral gelişimi iyi ve kötü olan hastalar.

Bulgular: Serum MCP-1 düzeyi koroner lezyon saptanan hastalarda, NKA saptanan hastalara göre daha yüksek bulundu (129±130 ve 102±55 pg/ml, p=0.048). Serum MCP-1 düzeyi, NKA olanlar, lüminal daralmanın <70 olduğu lezyonları olanlar ve ciddi darlığı olan ancak kolateral derecesinin kötü olduğu hastalar arasında belirgin farklılık göstermedi. Ciddi darlığı olan ve kolateral derecesinin iyi olduğu hastalarda ise serum MCP-1 düzeyi diğer gruplardan belirgin olarak daha yüksekti (p=0.016). Çoklu regresyon analizinde, MCP-1 düzeyinin Gensini skoru üzerine bağımsız bir etkisi saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamız, serum MCP-1 düzeyinin koroner arter hastalarında yüksek olduğunu, ancak diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner aterosklerotik yük ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Öte yandan, kolateral gelişimi iyi olan hastalarda MCP-1 düzeyinin belirgin yüksekliği de araştırılması gereken bir konudur.

ABSTRACT

Objectives: We investigated whether serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) level predicted coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease and its relationship with coronary collateral grade.

Study design: We prospectively included 196 patients (103 males, 93 females; mean age 59±11 years) who underwent coronary angiography for stable angina pectoris. Serum MCP-1 levels were determined before coronary angiography. Coronary atherosclerotic burden was measured by the Gensini score, and coronary collateral development was assessed by the Rentrop classification. The patients were divided into four groups: those with normal coronary arteries (NCA); those with coronary lesions of <70% luminal obstruction; and those with coronary lesions of ≥70% luminal obstruction accompanied by a good or poor collateral grade.

Results: The mean serum MCP-1 level was higher in patients with coronary lesions compared to patients with NCA (129±130 vs. 102±55 pg/ml, p=0.048). Although there were no significant differences in the MCP-1 levels of patients with NCA, with <70% luminal obstruction, and those with a significant luminal obstruction and a poor collateral grade, patients with significant luminal obstruction and a good collateral grade had significantly higher MCP-1 levels compared to the remaining groups (p=0.016). However, in multivariate regression analysis, MCP-1 level was not independently associated with the Gensini score.

Conclusion: Our findings suggest that serum MCP-1 level is higher in patients with coronary atherosclerosis, without a significant and independent association with coronary atherosclerotic burden. Significantly increased serum MCP-1 levels in patients with a good collateral grade may be an interesting issue of investigation.

Geliş tarihi: 23.06.2010 Kabul tarihi: 27.01.2011

Yazışma adresi: Dr. Asife Şahinarslan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara.
Tel: 0312 - 202 56 29 e-posta: asifesah@yahoo.com

Enflamasyon koroner aterosklerozun ortaya çıkışında, ilerlemesinde ve klinik görünümünde önemli bir rol oynar.^[1,2] Monosit kemoatraktan protein-1, inflamasyon süreci boyunca hücre göçünde görev alan bir kemokindir.^[3,4] Sitokin ile aktive edilmiş endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden, dolaşımdaki monositleri inflamasyon bölgesine çekmek için salgılanır.^[5-7] Monosit kemoatraktan protein-1'in koroner ateroskleroza aktif katılımı hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir.^[8,9] Boring ve ark.^[10] MCP-1 veya reseptörü CCR2'nin genetik delesyonunun olduğu bir fare modelinde, makrofaj toplanmasının azaldığını ve aterosklerotik lezyon oluşumunun yavaşladığını göstermişlerdir. Bazı insan çalışmalarında, MCP-1 ve CCR2'ye ait özel genetik varyasyonların koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.^[11,12] Ayrıca, klinik olarak KAH olan hastalarda ve hatta ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri bulunanlarda sistemik MCP-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur.^[13,14] Ancak, kararlı koroner arter hastalığında MCP-1 ile ilişkili veriler tartışmalıdır. Koroner aterosklerozu olan ve olmayan kişiler arasında MCP-1 düzeyleri açısından fark görülmediğini bildiren çalışmalar vardır.^[15,16]

Koroner kolateral damar gelişimi, ciddi iskeminin olumsuz etkilerine karşı ortaya çıkan dengeleyici bir tepkidir. Etkin kolateral gelişimi için gerekli faktörler net değildir. Bazı çalışmalarda kolateral gelişimi ile sistemik MCP-1 düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, monositlerin aterosklerozda, kararlı durumlarda bile bir çeşit tamir edici fonksiyonunun olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmada, kararlı KAH olan hastalarda serum MCP-1 düzeyinin koroner aterosklerotik yük ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlandı. Ayrıca, MCP-1 ve koroner kolateral derecesi arasındaki ilişki de araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Kararlı angina pectoris ile polikliniğe başvuran ve koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen 196 hasta (103 erkek, 93 kadın; ort. yaş 59±11) ileriye dönük olarak çalışmaya katıldı. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve kendilerinden onay alındı. Kronik böbrek hastalığı (serum kreatinin >1.4 mgr/dl), aktif malignensi, aktif enfeksiyon, aktif sistemik enflamatuvar hastalık ve daha önce geçirilmiş koroner arter revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta grubunda hipertansiyon, diyabet, sigara içme, KAH için aile öyküsü varlığı, lipit parametreleri ve beden kütle indeksini içeren

Kısaltmalar:

KAH	Koroner arter hastalığı
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
NKA	Normal koroner arter

özellikler kaydedildi. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının >140/90 mmHg olması şeklinde tanımlandı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü koroner anjiyografiden bir hafta önceki muayenede yapıldı. Diabetes mellitus, açlık kan şekerinin >126 mgr/dl veya herhangi bir zamandaki kan şekeri ölçümünün >200 mgr/dl olması veya aktif anti-diyabetik ilaç/insülin kullanımı olarak tanımlandı. Hali hazırda sigara içenler içici olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı için aile öyküsü, birinci derece aile bireylerinde (55 yaşından genç erkek veya 65 yaşından genç kadın) KAH veya ani ölümün varlığı olarak tanımlandı.

Koroner anjiyografi

Tüm hastalara, Judkins tekniği kullanılarak, sol koroner sistemin en az dört farklı pozunu ve sağ koroner sistemin en az iki farklı pozunu içeren standart selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyogramlar, çalışmadan bağımsız, deneyimli iki girişimci kardiyolog tarafından değerlendirildi. Aterosklerotik plağın neden olduğu lüminal daralmanın derecesi gözle değerlendirildi. Koroner aterosklerozun boyutu ve ciddiyeti Gensini skorlama sistemi kullanılarak belirlendi.^[17] Bu skorlama sisteminde epikardial koroner arterlerdeki darlıklar yüzdeye göre derecelendirilir (%1-25 darlık için 1, %26-50 darlık için 2, %51-75 darlık için 4, %76-90 darlık için 8, %91-99 darlık için 16 ve tam tıkanıklık için 32) ve lezyonun anatomik pozisyonuna göre belirlenen bir sabit katsayı ile çarpılır.

Kolateral derecelendirmesi

Koroner anjiyografide ciddi lezyonu (\geq %70) olan hastalarda koroner kolateral gelişimi Rentrop yöntemine göre derecelendirildi (0: Hiç kolateral damar dolusu yok; 1: kolaterallerle beslenen arterin yan dalları dolmasına rağmen, epikardiyal segment görülmez; 2: epikardiyal arter kolateral damarlarla kısmi olarak dolar; 3: epikardiyal arterin tamamı kolaterallerle dolar).^[18] Hastalar buna göre, zayıf kolateral grubu (kolateral gelişim derecesi 0-1) ve iyi kolateral grubu (kolateral gelişim derecesi 2-3) olarak iki gruba ayrıldı.

Sınıflandırma

Hastalar anjiyografide lezyon bulunup bulunmamasına göre, normal koroner arterli ve koroner lezyonlu (herhangi bir derecede aterosklerotik lezyon)

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Normal koroner arterler (n=73)			Koroner arter hastalığı (n=123)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			56±10			60±11	0.021
Cinsiyet							<0.001
Erkek	26	35.6		77	62.6		
Kadın	47	64.4		46	37.4		
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			29±4			28±4	A.D
Hipertansiyon	39	53.4		79	64.2		A.D
Diabetes mellitus	13	17.8		40	32.5		0.025
Sigara	26	35.6		40	32.5		A.D
KAH için aile öyküsü	15	20.6		21	17.1		A.D
Laboratuvar bulguları							
Lökosit (/mm ³)			7324±1492			7958±2417	0.025
Hemoglobin (mgr/dl)			14±2			14±2	A.D
Kreatinin (mgr/dl)			0.9±0.2			1.0±0.2	<0.001
Toplam kolesterol (mgr/dl)			202±42			204±50	A.D
HDL-kolesterol (mgr/dl)			49±13			46±12	A.D
LDL-kolesterol (mgr/dl)			125±33			129±40	A.D
Trigliserit (mgr/dl)			141±74			165±130	A.D
Monosit kemoatraktan protein-1 (pg/ml)			102±55			129±130	0.048
Kullanılan ilaçlar							
ACEI-ARB	19	26.0		47	38.2		A.D
Statin	26	35.6		54	43.9		A.D
Beta-bloker	19	26.0		48	39.0		A.D
Kalsiyum kanal blokeri	9	12.3		17	13.8		A.D

KAH: Koroner arter hastalığı; ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri; AD: Anlamlı değil.

olmak üzere iki gruba ayrıldı. İleri karşılaştırmalar için, koroner lezyon saptanan hastalar üç farklı altgruba daha ayrıldı: <%70 lüminal darlık olanlar; ≥%70 lüminal darlık olmasına rağmen kolateral gelişimi zayıf olanlar; ≥%70 lüminal darlık ile birlikte kolateral gelişimi iyi olanlar.

Monosit kemoatraktan protein-1 ölçümü

Serum MCP-1 düzeyi ölçümü için, kan örnekleri koroner anjiyografiden hemen önce toplandı. Kan örnekleri santrifüj edilip serum -80 °C'de saklandı. Serum MCP-1 düzeyi standart enzime-bağlı immünosorban test kitleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım

açısından test edildi. Sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Farklı gruplar arasında ortalama değerler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenlerin çokdeğişkenli analizi için lojistik regresyon analizine başvuruldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS istatistiksel yazılım programı (Windows, sürüm 17.0) ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Koroner arter lezyonu olan grupta Gensini skoru ortancası 13 (dağılım 1-126) bulundu. Koroner arterleri normal bulunan hastalara göre, koroner lezyonu olan hastalarda ortalama yaş daha yüksek (56±10 ve 60±11,

$p=0.021$), erkek cinsiyet (%35.6 ve %62.6, $p<0.001$) ve diabetes mellitus (%17.8 ve %33.3, $p=0.025$) sıklığı daha fazla idi. Lökosit ($p=0.025$) ve kreatinin ($p<0.001$) düzeyleri de KAH grubunda daha yüksekti. Serum MCP-1 düzeyi de NKA grubuna kıyasla koroner lezyon saptanan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, bu farklılığın istatistiksel belirginliği sınırdı bulundu (102 ± 55 ve 129 ± 130 pg/ml, $p=0.048$). Gruplar arasında diğer özellikler benzerdi.

Koroner arterleri normal olan hastalarla, koroner lezyonları olan hasta altgrupları MCP-1 düzeyi açısından Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında, bu kez anlamlı farklılık ortaya çıktı ($p=0.016$). Farklılaşmanın yerini bulmak için gruplar birbiriyle karşılaştırıldı. Serum MCP-1 düzeyi açısından koroner arterleri normal olan hastalarla (102 ± 55 pg/ml) $<70\%$ lüminal darlık olan (112 ± 54 pg/ml) ve $\geq 70\%$ lüminal darlık ve kolateral gelişimi zayıf olan (112 ± 51 pg/ml) hastalar arasında farklılık görülmezken ($p>0.05$), $\geq 70\%$ lüminal darlık ve kolateral gelişimi iyi olan hastalarda MCP-1 düzeyi (221 ± 297 pg/ml) NKA hastalarına göre belirgin olarak daha yüksek idi ($p=0.002$). Öte yandan, $\geq 70\%$ lüminal darlık ve kolateral gelişimi iyi olan hastalarda MCP-1 düzeyi, $<70\%$ lüminal darlık olan hasta grubuna ve $\geq 70\%$ lüminal darlık ve kolateral gelişimi zayıf olan hasta grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.020$).

Serum MCP-1 düzeyi üzerinde karıştırıcı etki yapabilecek kolateral oluşumu ile ilişkili olabileceğinden,

toplam koroner ateroskleroz yükünü gösteren Gensini skorunun bağımsız belirteçlerinin araştırıldığı çoklu regresyon analizine $\geq 70\%$ lüminal darlık olan hastalar alınmadı ve analiz sadece $<70\%$ lüminal darlık olan hasta grubunda yapıldı (Tablo 2). Bu değerlendirmede yaş ($p=0.015$), diabetes mellitus ($p=0.039$) ve KAH için aile öyküsü varlığının ($p=0.037$) Gensini skorunun bağımsız belirteçleri olduğu görüldü. Ek olarak, HDL-kolesterol düzeyi de Gensini skorunun negatif bağımsız belirteci idi ($p=0.035$). Monosit kemoatraktan protein-1'in Gensini skoru üzerine bağımsız etkisi yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, serum MCP-1 düzeyi ile kararlı KAH hastalarında anjiyografik koroner ateroskleroz yükü ve koroner kolateral derecesi arasındaki ilişki araştırıldı. Kararlı KAH hastalarında serum MCP-1 düzeyi, koroner anjiyografide koroner arterleri normal bulunan hastalara göre daha yüksek idi. Ancak, bu ilişki KAH için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız değildi. Ayrıca, serum MCP-1 düzeyi ile Gensini skoru arasında da bir ilişki saptanmadı. Diğer yandan, serum MCP-1 düzeyi, kararlı KAH hastalarında iyi koroner kolateral gelişimi ile ilişkili bulundu.

Koroner arter hastalığı tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Framingham Risk Skoru gibi geleneksel kardiyovasküler

Tablo 2. Gensini skoru ile belirlenen koroner aterosklerotik yükün bağımsız belirteçleri için lineer regresyon analizi*

Değişkenler	$\beta\pm SH$	Standart katsayı	p
Yaş	0.184 \pm 0.07	0.239	0.015
Cinsiyet (erkek)	-0.681 \pm 1.9	-0.04	A D
Hipertansiyon	1.9 \pm 1.7	0.12	A D
Diabetes mellitus	3.8 \pm 1.8	0.2	0.039
Sigara	0.2 \pm 1.9	0.01	A D
KAH için aile öyküsü	4.4 \pm 2.1	0.2	0.037
Beden kütle indeksi	0.1 \pm 0.2	0.1	A D
LDL-kolesterol	-0.01 \pm 0.02	-0.06	A D
HDL-kolesterol	-0.2 \pm 0.02	-0.3	0.035
Trigliserit	0.01 \pm 0.01	0.01	A D
Kreatinin	5.4 \pm 3.9	0.2	A D
Monosit kemoatraktan protein-1	0.017 \pm 0.02	0.1	A D

*Çokdeğişkenli analiz sadece $<70\%$ lüminal darlık olan hasta grubunda yapılmıştır. Serum MCP-1 düzeyi üzerine karıştırıcı etkiye sahip olabilecek kolateral oluşumu ile ilişkili olduğundan, $\geq 70\%$ lüminal darlık olan hastalar çoklu regresyon analizine alınmadı. AD: Anlamlı değil; KAH: Koroner arter hastalığı; SH: β Katsayısı \pm standart hata.

risk değerlendirme yöntemleri KAH'den etkilenen hastaları yeterince gösteremeyebilir. Kararlı angina olan hastalarda aterosklerotik yükü gösterebilen biyobelirteçlerin belirlenmesi kardiyovasküler risk değerlendirmesine katkıda bulunabilir ve akut koroner sendrom sıklığını azaltabilir veya gereksiz girişimsel tanısal stratejilerin kullanılmasını önleyebilir.

Monosit kemoatraktan protein-1, aterosklerozdaki enflamatuvar sürece katkıda bulunan kemokinlerden biridir. Aterosklerotik lezyonların olduğu bölgeye monosit göçünü sağlar. İnsan arterlerinde yapılan incelemelerde aterosklerotik plak içindeki bazı hücre tiplerinde MCP-1 düzeyinin arttığı saptanırken, normal arterlerde MCP-1'in çok az bulunduğu gözlenmiştir. Monosit kemoatraktan protein-1'in, KAH'nin klinik tablosunu da etkilediği gösterilmiştir. Kararlı angina olan hastalara kıyasla, kararsız angina tablosunun olduğu hastalarda sistemik MCP-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur.^[19] Başka bir çalışmada ise, sistemik MCP-1 düzeyinin, kararlı angina pektoris olan hastalara kıyasla, akut koroner sendrom tablosundaki hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[20] Ayrıca, akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda sistemik MCP-1 düzeyinin ilk 24 saatte daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.^[21] Bu bulgular MCP-1'in akut koroner sendroma yol açan plak yırtılması sürecine katkıda bulunan enflamatuvar durumlarda rolü olduğunu düşündürmektedir. Artmış sistemik MCP-1 düzeyi, akut koroner sendrom olan hastaların takibinde kötü prognozla da ilişkili bulunmuştur.^[13]

Serum MCP-1 düzeyinde artış akut koroner sendrom olan hastalarda çok açık şekilde gösterilmesine rağmen, kararlı KAH hastalarındaki yeri net olarak bilinmemektedir. Akut koroner sendrom, mevcut kılavuzlara göre koroner anjiyografi için zaten güçlü bir endikasyondur ve bu hastaların çoğuna hastanede yattıkları dönemde rutin koroner anjiyografi uygulanmaktadır.^[22,23] Bu nedenle, kararlı angina pektoris olan hastalardan ciddi aterosklerozu olanları tahmin etmede MCP-1'in değeri daha önemli bir konudur. Akut koroner sendrom hastalarında, koroner aterosklerozun boyutunu ve ciddiyetini gösteren biyobelirteçlerin kullanımını klinik pratiğe çok fazla katkıda bulunmaz. Oysa, kararlı angina olan hastalarda girişimsel tanısal test ve tedavi için karar daha tartışmalıdır. Bu nedenle, MCP-1 gibi biyobelirteçler, girişimsel tanısal teste gerek olan hastaları, daha düşük riskli hastalardan ayırt etmeye yardım edebilir. Kararlı koroner ateroskleroz ile MCP-1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. İki farklı çalışmada, klinik olarak belirgin KAH olmayan hastalarda serum

MCP-1 düzeyi ile subklinik aterosklerozun bir göstergesi olarak koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki araştırılmıştır.^[24,25] Her iki çalışmada da serum MCP-1 düzeyi ile koroner kalsiyum skoru arasında pozitif bir ilişki gösterilmesine karşın, bu ilişkinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden, özellikle de yaş, tan, bağımsız olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle, her iki çalışmada da, serum MCP-1 düzeyinin kardiyovasküler risk sınıflandırmasına katkıda bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak, bu çalışmaların koroner aterosklerozu derecelendirmek için kullandıkları yöntemden kaynaklanan önemli kısıtlılıkları vardır. Koroner kalsiyum skoru, kalsifiye olmayan plakları saptayamadığı için, koroner aterosklerotik yükün mükemmel bir ölçütü değildir.^[23,26] Ayrıca, koroner kalsiyum skoru ve anginal semptomların ciddiyeti arasında da bir ilişki yoktur.^[27] Diğer bir önemli nokta da, MCP-1'in, aterosklerozun erken fazında, monositlerin lezyon bölgesine çekilmesi sırasında rol oynamasına karşın, kalsifikasyonun aterosklerotik sürecin daha geç dönemlerinde ortaya çıkmasıdır.^[28] Bu nedenle, koroner kalsiyum skorlaması, MCP-1 ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek için ideal bir yöntem olmayabilir. Bu nedenle, çalışmamızda, koroner aterosklerotik yükün boyutunu ve ciddiyetini değerlendirmek için konvansiyonel koroner anjiyografiyi kullandık ve koroner kalsiyum skorlaması yerine, MCP-1 ve Gensini skoru arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ancak, çalışmamızda da, MCP-1 ve koroner aterosklerotik yük arasındaki ilişki geleneksel risk faktörlerinden bağımsız değildi. Bu nedenle, sonuçlarımız da, daha önce kararlı KAH'de yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Çalışmamız da dahil olmak üzere kararlı KAH'de yapılan çalışmalar ve akut koroner sendrom hastalarında yapılan çalışmaların sonuçları arasındaki çelişki, MCP-1'in koroner ateroskleroz ile ilişkili akut enflamatuvar sürece katkıda bulunurken, kronik fazda çok fazla aktif olmadığını düşündürmektedir.

Diğer yandan, ciddi koroner lezyonu olan ve iyi kolateral gelişen hastaları diğerleri ile karşılaştırdığımızda, MCP-1 düzeyleri arasında belirgin bir farklılık saptanmıştır. Bu bulgu, MCP-1'in kolateral gelişimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Aslında, MCP-1'in kolateral gelişimi üzerine böyle bir etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.^[29] Kolateral gelişimi, sadece ciddi ateroskleroz durumunda olabilecek belirgin iskemiye karşı dengeleyici bir tepkidir. Bu nedenle, MCP-1'in koroner aterosklerozdaki rolü, nedensel bir faktörden çok, aterosklerozla karşı bir tepki gibi görünmektedir.

Ayrıca, ciddi koroner lezyonu olmasına rağmen kolateral gelişimi zayıf olan hastalardaki serum MCP-1 düzeyi, koroner arterleri normal bulunan hastalar ve koroner lezyonları ciddi olmayan hastalardaki MCP-1 düzeyi ile benzer bulunmuştur. Büyük olasılıkla ciddi iskemi olmasına rağmen, bu hastalar daha yüksek serum MCP-1 düzeyinin sağlanması ve korunması için gerekli bazı özelliklerden yoksundur.

Sonuç olarak bu çalışma, serum MCP-1 düzeyindeki artışın, yüksek koroner aterosklerotik yüke karşı kolateral gelişimini uarmak için bir tepki olabileceğini öne sürmektedir. Bulgularımız, ciddi iskemiye karşı dengeleyici mekanizmalar içinde MCP-1'in böyle bir rolü olduğunu net olarak ispatlayamasa da, ciddi iskemide MCP-1'in rolünü araştıran daha geniş çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001;2:108-15.
4. Viedt C, Vogel J, Athanasiou T, Shen W, Orth SR, Kübler W, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappaB and activator protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:914-20.
5. Rollins BJ, Pober JS. Interleukin-4 induces the synthesis and secretion of MCP-1/JE by human endothelial cells. *Am J Pathol* 1991;138:1315-9.
6. Poon M, Hsu WC, Bogdanov VY, Taubman MB. Secretion of monocyte chemotactic activity by cultured rat aortic smooth muscle cells in response to PDGF is due predominantly to the induction of JE/MCP-1. *Am J Pathol* 1996;149:307-17.
7. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004;95:858-66.
8. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1159-65.
9. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Baba S, Shinozaki T, Miura M, et al. Normal and oxidized low density lipoproteins accumulate deep in physiologically thickened intima of human coronary arteries. *Lab Invest* 2002;82:1437-47.
10. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
11. Ortlepp JR, Vesper K, Mevissen V, Schmitz F, Janssens U, Franke A, et al. Chemokine receptor (CCR2) genotype is associated with myocardial infarction and heart failure in patients under 65 years of age. *J Mol Med* 2003;81:363-7.
12. McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, Cupples LA, Massaro JM, Keaney JF Jr, et al. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:1113-20.
13. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-5.
14. Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, Miles JS, Rhodes CE, Sharrett AR, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis* 2005;183:301-7.
15. Mosedale DE, Smith DJ, Aitken S, Schofield PM, Clarke SC, McNab D, et al. Circulating levels of MCP-1 and eotaxin are not associated with presence of atherosclerosis or previous myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005;183:268-74.
16. Rothenbacher D, Müller-Scholze S, Herder C, Koenig W, Kolb H. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:194-9.
17. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
18. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74:469-76.
19. Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damas JK, Wikeby L, et al. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:485-91.
20. Matsumori A, Furukawa Y, Hashimoto T, Yoshida A, Ono K, Shioi T, et al. Plasma levels of the monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 are elevated in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:419-23.
21. Nishiyama K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Misumi K, Takazoe K, et al. Simultaneous elevation of the levels of circulating monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor in acute coronary syndromes. *Jpn Circ J* 1998;62:710-2.
22. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management

- of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2909-45.
23. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28:1598-660.
24. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2004;44:1812-8.
25. Tang W, Pankow JS, Carr JJ, Tracy RP, Bielinski SJ, North KE, et al. Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study. BMC Cardiovasc Disord 2007;7:30.
26. Chen J, Krumholz HM. How useful is computed tomography for screening for coronary artery disease? Screening for coronary artery disease with electron-beam computed tomography is not useful. Circulation 2006;113:125-46.
27. Imoto K, Hiro T, Fujii T, Murashige A, Fukumoto Y, Hashimoto G, et al. Longitudinal structural determinants of atherosclerotic plaque vulnerability: a computational analysis of stress distribution using vessel models and three-dimensional intravascular ultrasound imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46:1507-15.
28. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Flohr T, Bruening R, et al. Visualization and quantification of coronary calcifications with electron beam and spiral computed tomography. Eur Radiol 2000;10:629-35.
29. Park HJ, Chang K, Park CS, Jang SW, Ihm SH, Kim PJ, et al. Coronary collaterals: the role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2008;130:409-13.

Anahtar sözcükler: Ateroskleroz; biyolojik belirteç; kemokin CCL2; kolateral dolaşım; koroner anjiyografi; koroner arter hastalığı.

Key words: Atherosclerosis; biological markers; chemokine CCL2; collateral circulation; coronary angiography; coronary artery disease.