

Klinik Araştırma

Stabil Koroner Arter Hastalığında Serum Monosit Kemoatraktan Protein 1 Seviyeleri

Doç.Dr. Ömer ŞATIROĞLU*, Uzm.Dr. Sinan Altan KOCAMAN*, Yrd.Doç.Dr. Zakir KARADAĞ*,
Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Avni UYDU**, Dr. Adem DEMİR**, Doç.Dr. Mehmet BOSTAN*, Dr. Mehtap ATAK**,
Dr. İsmail ŞAHİN*, Dr. Sıtkı DOĞAN*, Yrd.Doç.Dr. M. Emre DURAKOĞLUGİL*, Yrd.Doç.Dr. Yüksel ÇİÇEK*
Yrd.Doç.Dr. Turan ERDOĞAN*

* Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize

** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Rize

Özet

Amaç: Monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) aterosklerozun enflamasyonunda artan ve plazmadaki düzeyinin artışı ile kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalite artışını göstermede öngördürücüdür. Bu çalışmada, koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığı ile MCP-1 düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, KAH şüphesiyle elektif koroner anjiyografi (KAG) yapılan, yaş ortalamaları 60±11 yıl olan, 52 erkek, toplam 80 hasta alındı. KAG öncesi, MCP-1 seviyeleri ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Hastaların yaş, cinsiyet ve ateroskleroz risk faktörleri sorgulandı. KAG'de %50'den fazla darlık ciddi KAH olarak kabul edildi. KAH yaygınlığı, ciddi derecede daralmış damar sayısı ile belirlendi. Serum MCP-1 düzeyleri, KAH yaygınlığı ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama MCP-1 seviyeleri, koroner lezyonları olan hastalarda, normal koroner arter hastalarına (NKA) göre daha yüksekti (194±40 pg/ml ; 164±35 pg/ml, p=0.003). MCP-1 seviyeleri, tutulan koroner arter sayısı ile artış görüldü (NKA: 164±35 pg/ml, kritik olmayan plaklar; 184±33 pg/ml, 1-damar: 198±39 pg/ml, 2- damar: 183±43 pg/ml ve 3- damar: 219±47 pg/ml, p=0,004). Bununla birlikte, çok değişkenli regresyon analizinde, MCP-1 seviyesi, KAH mevcudiyetiyle bağımsız bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: MCP-1 düzeyleri, tutulan koroner damar sayısı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu ilişki geleneksel KAH risk faktörlerinden bağımsızdır. Bu bulgu, MCP-1'in geleneksel KAH risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olarak aterosklerotik süreci yansıttığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Monosit kemoatraktan protein-1, Koroner arter hastalığı, Koroner anjiyografi, MCP-1, Aterosklerozis

Serum Monocyte Chemoattractant Protein 1 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease

Summary

Aim: Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) is known to increase during atherosclerotic inflammation and is a predictor of increased mortality and morbidity of cardiovascular diseases. The aim of the present study was to determine the relationship of MCP-1 levels with the extent of coronary artery diseases (CAD).

Material and Method: Eighty patients (52 males) with a mean age of 60±11 years who underwent elective coronary angiography with suspicion of CAD were consecutively included in the study. Venous blood samples were collected before angiography to measure MCP-1 levels. Age, gender, and atherosclerosis risk factors of patients were evaluated. On coronary angiography, a stenosis of over 50% was considered as severe CAD. The extent of CAD was determined by number of severely stenosed vessels. The serum MCP-1 levels were compared with the extent of CAD.

Results: The mean serum MCP-1 level was higher in patients with coronary lesions compared to patients with NCA (Normal coronary arteries) (194±40 pg/ml vs. 164±35 pg/ml, p=0.003). The level of MCP-1 was shown to increase with the number of coronary arteries (NCA: 164±35 pg/ml, Non-critical plaques; 184±33 pg/ml, 1-vessel: 198±39 pg/ml, 2-vessel: 183±43 pg/ml and 3-vessel: 219±47 pg/ml, p=0.004). However, in multivariate regression analysis, MCP-1 level was not independently associated with presence of CAD.

Conclusion: The levels of MCP-1 were related to number of involved coronary arteries. However, this relationship was not independent of conventional coronary risk factors. This finding suggests that MCP-1 in atherosclerotic process may be the reflection of response of the body to the traditional coronary risk factors rather than to be an independent causative risk factor.

Key Words: Monocyte chemoattractant protein-1, Coronary artery disease, Coronary angiography, MCP-1, Atherosclerosis

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar birçok gelişmiş ülkelerde ölümlerin en önmeli sebplerinden birini oluşturur.¹ Kardiyovasküler hastalıkların başında da aterosklerozdan kaynaklanan koroner arter hastalıkları (KAH) gelmektedir. KAH çok çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesinden oluşan kompleks bir hastalıktır.²⁻⁴ Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar aterosklerotik vasküler hastalıkların oluşum sürecinde enflamatuvar ve immün mekanizmalar önemli rol oynar.⁵⁻⁷ Kemokinler, vasküler hastalıkların immün sistemin regülasyonunda önemli rol oynarlar.

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monositlerin enflamasyon yerine göçünü sağlayan ve aterogeneze enflamasyonun başlangıç proçesinde önemli rol oynayan bir kemokindir.⁸ MCP-1 seviyeleri, KAH'nın, akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüsü (MI) gibi spesifik klinik fenotiplerinde serumdaki düzeyleri arttığı rapor edilmiştir.⁹⁻¹³ Böylece, aterosklerozun yaygınlığıyla korole olarak MCP-1 düzeylerinde artışı söz konusu olacaktır.

Bu araştırmada, KAH yaygınlığı ile MCP-1 düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Bu prospektif çalışmaya Nisan 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında kliniğimize göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran ve KAH ön tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastalar dahil edildi. Sfigmomanometrik tansiyon aleti ile istirahat halinde kan basıncı ölçümü yapıldı. 140/80 mmHg üstündeki kan basıncı değerleri hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı. Açlık kan glukozu 126 mg/dl'nin üstünde olan hastalar diabetes mellitus (DM) olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 80 hastanın 52'si (%65) erkek olup, yaş ortalaması 60±11 idi. Hastaların 60'ında HT, %29'unda DM), %49'unda ailede KAH öyküsü mevcuttu. Hastaların %29'u sigara kullanıyordu, %53'ünde hiperkolesterolemi vardı.

Etik onayı alınan çalışmada her hastaya araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verilip, onam formu imzalatıldı. Kronik renal yetersizlik, dekompanse kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, akut miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi (KAG) Philips Allura Exper Fd 10 (Netherlend) cihazıyla standard judgins tekniği ile yapıldı. Sol ana koroner, sol ön inen damar, sirkumfleks ve sağ koroner arterlerde %50 ve üstü lümen daralma bulunması, ciddi KAH olarak kabul edildi. Ciddi daralma bulunan damar sayısına göre, 1, 2, 3 damar hastası olarak sınıflandırıldı.

MCP-1 ve diğer biyokimyasal çalışmalar

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Rutin kan biyokimya analizinde, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeylerine bakıldı. MCP-1 düzeyi için hastaların plazma örnekleri etilendiamin tetraasetik asit içeren biyokimya tüpüne alındı. 3 aylık süre zarfında -80°C dondurularak saklandı. MCP-1, otomatik olarak enzim immün essey analizörü (Triturus®; Grifols, Miami, FL, USA) kullanılarak MCP-1 human enzim linked immunosorbent assay (ELISA kit) (Bender MedSystems, Burlingame, CA, USA) ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 (version 15.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımı uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerle; kategorik değişkenler için de sıklık ve yüzde dağılımları ile verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise duruma göre Student t test veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson testi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerle anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı.

Bulgular

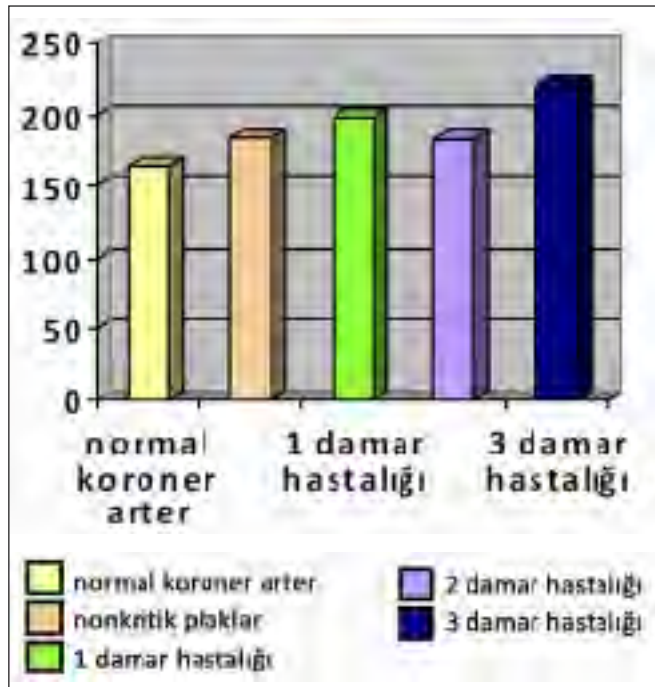
Hastaların temel karakterleri Tablo 1'de görülmektedir. HT, DM, sigara, hiperlipidemiyle MCP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. MCP-1 düzeyleri, koroner lezyon olan hastalarda, normal koroner arter bulunan hastalara göre daha yüksek bulundu (194±40 pg/ml; 164±35 pg/ml, p=0,003). MCP-1 düzeyleri, tutulan koroner arter sayısı ile artış görülmüştür (NKA: 164±35 pg/ml, kritik ol-

mayan plaklar; 184 ± 33 pg/ml, 1-damar: 198 ± 39 pg/ml, 2- damar: 183 ± 43 pg/ml ve 3- damar: 219 ± 47 pg/ml, $p=0,004$) (Resim 1). Bununla birlikte, çok değişkenli regresyon analizinde, MCP-1 seviyesi, KAH mevcudiyetiyle bağımsız bir ilişki bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 1: Hasta popülasyonunun özellikleri

Parametreler	KAH	NKA	P değeri
Yaş, yıl	62 ± 10	56 ± 11	0,034
Cinsiyet (erkek), n (%)	46 (78)	6 (29)	<0,001
Hipertansiyon, n (%)	38 (64)	10 (48)	0,177
Diabetes mellitus, n (%)	22 (37)	1 (5)	0,005
KAH aile hikayesi, n (%)	29 (49)	10 (48)	0,904
Sigara içme, n (%)	21 (36)	2 (10)	0,023
Hiperkolesterolemi, n (%)	30 (51)	12 (57)	0,620
MCP-1 (pg/ml)	194 ± 40	164 ± 35	0,003
Koroner anjiyografi			
Normal koroner arterler		21 (26)	
Koroner arterlerde kritik olmayan (nonkritik) plaklar		21 (26)	
1- damar hastalığı		18 (23)	
2- damar hastalığı		10 (13)	
3- damar hastalığı		10 (13)	

SD; Standard deviyasyon, KAH; Koroner arter hastalığı, NKA; Normal koroner arterler



Şekil 1: Koroner arterlerin tutulan damar sayısı ile MCP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$), damar sayısı arttıkça MCP-1'de artmaktadır

Tablo 2: KAH varlığı için lojistik regresyon ile çok değişkenli analiz sonuçları

Bağımsız değişkenler	†P value	Odds Ratio (%95 Güven aralığı)
Yaş (yıl)	0,008	1,105 (1,026-1,189)
Cinsiyet (erkek)	0,005	11,22 (2,048-61,45)
Diabetes mellitus,+	0,052	10,32 (0,983-108,4)
Sigara içme,+	0,423	2,384 (0,284-20,00)
MCP-1 (pg/ml)	0,242	1,011 (0,993-1,028)
Sabit	0,026	0,003
R ² (Cox & Snell/ Nagelkerke)		0,358 / 0,524

†Tek değişkenli analizde p değeri <0,05 saptanan belirteçler giriş metodu ile lojistik regresyon analizine alındı.

Tartışma

Monosit kemoatraktan protein 1 düzeyleri ile ateroskleroz ilişkisi uzun zamandır bilinmekte olup, aterosklerozun yaygınlığı ile ilgili patofizyolojik mekanizmalar birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da KAH yaygınlığıyla birlikte MCP-1 düzeylerinin korele bir şekilde yüksek çıkması bu mekanizmaları desteklemektedir.

Aterosklerozun oluşumunda ve gelişiminde pek çok hücrel mekanizmalar ile birlikte, sitokinler ve kemokinler rol oynamaktadır. Monosit ve makrofajlar bu süreçte, aterosklerotik plağın oluşumunda, plak stabilitesinin bozulmasında, plak rüptüründe, akut koroner sendrom ve akut miyokard enfarktüsünün gelişiminde önemli yer tutarlar.¹⁴ Ayrıca monositler, MI sonrası, hızlıca enfarkt zonuna toplanıp, yara iyileşmesi ve ekstrasellüler matriks döngüsü üzerine etki edip, reperfüzyon hasarı ve ventriküler yeniden şekillenmeye yol açabilirler.¹⁵ MCP-1, monositlerin, MI sonrası enfarkt zonuna, enflamasyon yerine toplanmasından sorumlu bir kemokindir.¹⁶ Ayrıca MCP-1, doku faktörlerinin üretimini indükleyerek aterosklerotik plak rüptürü ve trombozis oluşumuna da katkı sağlayabilir.¹⁷

Yapılmış klinik çalışmalarda, MCP-1 plazma düzeylerinin, ileri yaş, sigara, HT, DM, hiperlipidemi, düşük kreatin klirensi, yüksek plazma CRP düzeyleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde, KAH klinik şekillerinden olan akut koroner sendrom ve MI'da arttığı gösterilmiştir.¹⁸

Ayrıca 5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductaz inhibitörleri ve östrojen replasman tedavisiyle

MCP-1'in dolaşımdaki konsantrasyonu düşmektedir.¹⁹ Bizim çalışmamızda MCP-1 düzeyleri, ileri yaş grubunda ve erkek cinsiyetinde daha yüksek saptandı. Diğer risk faktörleriyle direkt ilişki saptanmadı. Ancak koroner aterosklerozun yaygınlığı ile MCP-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Aterosklerozun periferik arter hastalığı, KAH, karotis arter hastalığı gibi klinik şekillerinde, enflamasyon önemli rol oynar. Bu enflamasyonda rol alan kemokinden MCP-1, arteryel intima içine monositlerin göçü ve enfiltrasyonuna yol açarak, aterosklerotik plağın gelişimine, aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur.²⁰ Yine yapılmış çalışmalarda, KAG'de koroner kan örneklerinde alınan örneklerde MCP-1 düzeyleri koroner ateroskleroz yaygınlığı ve anstabil angina ile ilişkili olarak yüksek saptanmıştır.²¹ OPUS-TIMI 16 çalışmasında, MCP-1 seviyeleri 75. persentil (238 pg/ml) üstünde saptanması, artmış ölüm, MI riski ile ilişkili bulunmuştur.²²

Yapılan hayvan çalışmasında MCP-1'in aterogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. Arteryel intimada lipid birikimi sonrası, MCP-1 düzeylerinde artış, aterosklerotik plakta makrofaj birikimi ve aterosklerotik lezyonda artış saptanmıştır²³ tersine MCP-1 gen delesyonun-

da fare aortasında daha az lipid birikimi ve makrofaj enfiltrasyonu görülmüştür.²⁴ Benzer şekilde CCR-2 reseptör (MCP-1'in bağlandığı reseptör) gen delesyonunda fare modellerinde aterosklerotik hasarın azaldığı görülmüştür.²⁵

Akut koroner sendromlarda artmış MCP-1 düzeyleri geleneksel risk faktörleri gibi MI ve ölüm için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.²⁶

Daha önceki çalışmalarda ağırlıklı olarak, akut koroner sendromlar, aterosklerotik risk faktörleri ve akut MI ile MCP-1 düzeyleri arasında ilişki araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda, kronik stabil KAH bulunan vakalarda, KAH yaygınlığı ve KAH varlığı ile MCP-1 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Bununla birlikte bu ilişki, geleneksel koroner risk faktörlerinden bağımsızdı. Bu bulgu, MCP-1'in, geleneksel KAH risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olarak aterosklerotik süreci yansıttığını göstermektedir.

Diğer taraftan, yükselmiş plazma MCP-1 düzeyleri, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun yaygınlığında bir belirteç olabilir. Bu amaçla tasarlanmış daha geniş ölçekli çalışmalarla bu ilişkinin daha iyi aydınlatılacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Ertaş F.S. Koroner Arter Hastalığı. Actual Medicine 2007; 15(9):8-15
2. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science 2007;316:1491-3.
3. Chen Z, Qian Q, Ma G, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of early-onset coronary artery disease. Mol Biol Rep 2008;9259-7
4. Hallenbeck JM, Hansson GK, Becker KJ. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. Trends Immunol 2005;26:550-6.
5. Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. Stroke 2006;37;291-3.
6. Qian Q, Chen Z, Ma G. et al. Complement factor H Y402H polymorphism, plasma concentration and risk of coronary artery disease. Mol Biol Rep 2008;9306-4.
7. Rollins B. MCP-1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease. Mol Med Today 1996;5;198-204.
8. Nelken N, Coughlin S, Gordon D, Wilcox J. MCP-1 in human atheromatous plaques. J Clin Invest 1991;88: 1121-17.
9. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, 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.
10. McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, 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.
11. de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. J Am Coll Cardiol 2007;50;2117-24.
12. Park HJ, Chang K, Park CS, J et al. Coronary collaterals: The role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction. International Journal of Cardiology. 2008;130;409-13.

13. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
14. Birdsall HH, Green DM, Trial J, et al. Complement C5a, TGF-beta 1, and MCP-1, in sequence, induce migration of monocytes into ischemic canine myocardium within the first one to five hours after reperfusion. *Circulation* 1997;95:684-92.
15. Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:91-104.
16. Schecter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997;272:28568-573.
17. Deo R, Khera A, McGuire DK, et al. Association Among Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Traditional Cardiovascular Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis. *JACC* 2004;9:1812-8.
18. Störk S, Baumann K, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on MCP-1 serum levels in postmenopausal women. *Cardiovasc Res* 2002;53:642-9.
19. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004;95:858-66.
20. Serrano-Martinez M, Palacios M, Lezaun R. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease. *Circulation* 2003;108:e75.
21. de Lemos J, Morrow D, Sabatine M, 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.
22. Osada J, Joven J, Maeda N. The value of apolipoprotein E knockout mice for studying the effects of dietary fat and cholesterol on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:25-9.
23. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.
24. Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, Maeda N. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 1999;143:205-11.
25. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, 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.
26. Werner GS, Jandt E, Krack A, et al. Growth factors in the collateral circulation of chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2004;110:1940-4-5.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 13.05.2013

Kabul Tarihi: 30.07.2013

Yazışma Adresi: Ömer Şatıroğlu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Rize

e-posta: omersatiroglu@yahoo.com