

Klinik Araştırma

Kalsifik Aort Darlığının Yeni Bir Enflamatuvar İndikatörü: Monosit/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı

Uzm.Dr. Sefa ÜNAL*, Doç.Dr. Çağrı YAYLA*, Dr. Kadriye GAYRETLİ YAYLA**, Dr. Burak AÇAR*, Dr. Mevlüt Serdar KUYUMCU***, Dr. Ahmet Göktuğ ERTEM,* Prof.Dr. Ahmet TEMİZHAN*

Öz

Amaç: Kalsifik aort kapak darlığı, ateroskleroz gibi ilerleyici bir kronik hastalıktır ve mekanik stres, endotel hasarı, lipid birikimi, kalsifikasyon ve enflamasyon ile karakterizedir. Son zamanlarda, monosit sayısının yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol değerine oranı (MHO), kronik böbrek hastalığı ve kardiyak bozukluklarda yeni bir enflamatuvar kardiyovasküler prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmanın amacı MHO ve kalsifik aort kapak darlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 177 ardışık kalsifik aort kapak darlığı ve 101 kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. MHO tam kan sayımı ile hesaplandı.

Bulgular: MHO, aort stenozunun şiddetine (kontrol grubunda $51,5 \pm 23,4$, hafif-orta kalsifik aort kapak darlığı grubunda $77,1 \pm 18,6$ ve şiddetli kalsifik aort kapak darlığı grubunda $108,7 \pm 43,0$) göre anlamlı şekilde arttı ($p < 0,001$). MHO ile maksimum sistolik transaortik gradiyent ($r = 0,355$, $p < 0,001$) ve ortalama sistolik transaortik gradient ($r=0,379$, $p < 0,001$) arasında anlamlı bir pozitif korelasyon vardı. MHO düzeyi aort darlığı ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR: 1,076, 95% CI: 1,058-1,120, $p=0,001$).

Sonuç: Bulgularımız MHO'nun kalsifik aort kapak darlığı hastalarda belirgin olarak yüksek olduğunu doğruladı. Şiddetli kalsifik aort kapak darlıklı hastalarda MHO'nun kontrol grubundan ve hafif-orta kalsifik aort kapak darlığı hastalardan daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, aort darlığının şiddetine paralel olarak MHO de anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Monosit - Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesteron oranı, Enflamasyon, Kalsifik aort kapak darlığı

Novel Inflammatory Indicator in Calcific Aortic Valve Stenosis: Monocyte to HDL-Cholesterol Ratio

Abstract

Objective: Calcific aortic valve stenosis is a progressive chronic disease like atherosclerosis and characterized by mechanical stress, endothelial damage, lipid accumulation, calcification and inflammation. Recently, monocyte count to HDL-C ratio (MHR) has emerged as a new inflammatory cardiovascular prognostic marker in chronic kidney disease and cardiac disorders. The aim of the study was to evaluate the relationship between MHR and calcific aortic valve stenosis.

Material and Method: A total of 177 consecutive patients with calcific aortic valve stenosis and 101 controls were enrolled into the study. Demographical, clinical and laboratory parameters of all participants were recorded. MHR was calculated from complete blood count.

Results: MHR was significantly increased in parallel to the severity of aortic stenosis (51.5 ± 23.4 in control group, 77.1 ± 18.6 in the mild-to-moderate calcific aortic valve stenosis group and 108.7 ± 43.0 in the severe calcific aortic valve stenosis group, $p < 0.001$). Also, there was significant positive correlation between MHR and maximum systolic transaortic gradient ($r = 0.355$, $p < 0.001$) and mean systolic transaortic gradient ($r=0.379$, $p < 0.001$). MHR level was found significantly and independently associated with the aortic stenosis (OR: 1.076, 95% CI: 1.058-1.120, $p=0.001$).

Conclusion: Our findings confirmed that MHR was significantly higher in patients with calcific aortic valve stenosis. We found that MHR was significantly higher in patients with severe calcific aortic valve stenosis than control subjects and patients with mild-to-moderate calcific aortic valve stenosis. In addition, MHR was significantly increased in parallel with the severity of aortic stenosis.

Keywords: Monocyte to HDL cholesterol ratio, Inflammation, Calcific aortic valve stenosis

* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. ** Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. *** Hınıs Devlet Hastanesi, Erzurum

Yazışma Adresi: Sefa Ünal, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

e-posta: druguryilmaz1982@gmail.com

Geliş Tarihi: 28.03.2018 Kabul Tarihi: 31.07.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Ünal S. Yayla Ç. Gayretli Yayla K. Açar B. Kuyumcu MS. Ertem AG. Temizhan A. Kalsifik Aort Darlığının Yeni Bir Enflamatuvar İndikatörü: Monosit/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı MN Kardiyoloji 2018; 25(3):108-114

Giriş

Kalsifik aort kapak darlığı (KAKD) gelişmiş ülkelerde en sık görülen kapak hastalığıdır.¹ KAKD ateroskleroz gibi ilerleyici kronik bir hastalıktır ve mekanik stres, endotelial hasar, lipid birikimi, kireçlenme ve enflamasyon ile karakterizedir.²⁻⁵ KAKD'nin patolojisine ilişkin makul bir hipotez, hemodinamik stresin, enflamasyona yol açtığı ve dolayısıyla lipid ve enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olduğu ve bu faktörlerin birlikte, kapak kalsifikasyonu ve yaprakçık hareketsizliği ile sonuçlandığı yönündedir.⁶

Monositler enflamasyonda önemli bir rol oynar. Monositler dokuya göç ettikten sonra lokal büyüme faktörleri, pro-enflamatuvar sitokinler ve mikrobiyal ürünler ile koşullandırmanın ardından makrofaj veya dendritik hücre çeşitlerine farklılaşırlar.⁷ Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) antienflamatuvar ve antioksidatif etkilere sahiptir. Hayvan çalışmalarında HDL-C aort kapağın mineralizasyonunu önlemiş ve KAKD'ın regrese olmasını sağlamıştır.⁸ Son zamanlarda, monosit sayısının HDL-C'ye oranı (MHO), kronik böbrek hastalığı ve kardiyak bozukluklarda yeni bir enflamatuvar kardiyovasküler prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır.⁹⁻¹³ Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar hiçbir çalışma MHO'nun KAKD ile ilişkisini değerlendirmemiştir. Bu çalışmada yüksek MHO'nun KAKD ile ilişkili olabileceği hipotezini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

Bu retrospektif çalışmaya 2013 ve 2014 yıllarında takip edilmiş, kalsifik AD olan 177 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş AD yönünden sağlıklı 101 kontrol dahil edildi. Kontrol grubu olarak rutin kardiyoloji polikliniğine başvuran ve normal ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları saptanan kişiler dahil edildi. KAKD olan hastalar hafif-orta (n=103) ve ciddi AD (n=74) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anjiyografik olarak ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi ile aterosklerozu olduğu gösterilen hastalar, AD dışında ciddi kapak patolojileri olan hastalar, biküspid aort kapağı, romatoid ateş öyküsü, prostetik kapağı olan hastalar, sol ventrikül duvar hareket bozukluğu olup ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalar, dekompanse kalp yetmezliği, malignite, renal ya da hepatik disfonksiyon, akut veya kronik enfeksiyon veya enflamatuvar durum, anemi dahil olmak üzere hematolojik hastalığı olan hastalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ailesel hiper-

kolesterolemisi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Temel demografik ve klinik özellikler tarandı. Hipertansiyon, en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğunun belgelenmesi veya herhangi bir antihipertansif tedavi almak olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, 126 mg/dL üzerinde açlık plazma glukoz seviyesi veya herhangi bir ölçümde 200 mg/dL'nin üzerinde glikoz seviyesi veya antidiyabetik tedavi almak olarak kabul edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelerle uyumluydu ve yerel etik komitesi tarafından onaylandı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirme, bir 3.5 MHz transduser ile VIVID 7 Dimension Kardiyovasküler Ultrason Sistemi (Vingmed-General Electric, Horten, Norveç) kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı. Standart görüntüleme pencereleri olarak parasternal uzun ve kısa eksen görüntüleri ile apikal görüntü pencereleri kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu kullanılarak hesaplandı. Septal duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, sistol sonu ve diyastol sonu çapları parasternal uzun eksen penceresinden ölçüldü. Aortik jet hızı Doppler ekokardiyografi ile hesaplandı.

Ortalama sistolik transaortik gradyan 25 mmHg'den azsa veya jet hızı 2,0 m/s ile 3,0 m/s arasında ise aort darlığı (AD) hafif, ortalama sistolik transaortik gradyan 25 mmHg ile 40 mmHg arasında veya jet hızı 3,0 m/s ile 4,0 m/s arasında ise orta ve ortalama sistolik transaortik gradyan ortalama 40 mmHg'den büyükse veya jet hızı 4,0 m/s'den yüksekse şiddetli olarak tanımlandı.¹⁴ Tüm ekokardiyografik incelemeler deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı.

Laboratuvar Ölçümleri

Tam kan sayımı da dahil olmak üzere laboratuvar testleri, TTE'nin yapıldığı gün, klinik muayenenin rutin bir parçası olarak yapıldı. Monosit sayısı, hemogram diferansiyel analizinden elde edilen veriler kullanılarak hesaplandı. Laboratuvarımızda monosit için referans değeri %2-10'dur. Trigliserid, HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), glukoz, kreatinin plazma seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen kitler (Abbott, ABD) kullanılarak otomatikleştirilmiş bir kimyasal analiz cihazı (Abbott Aeroset, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyi nefelometrik analiz ile ölçüldü (Behring Diagnostic Marburg, Almanya).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 Statistical Package Program for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiş ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin dağılımının normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımlı sürekli parametrik gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için One-Way ANOVA testi kullanıldı. Post hoc analizinde Tukey's test kullanıldı. Normalde dağılmayan ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için tedavi grupları arasındaki farklar ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. MHO ile maksimum ve ortalama sistolik transaortik gradiyent arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. AD ve

diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri $<0,1$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada toplam 278 hasta analiz edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $56,5 \pm 16,0$ 'dı ve hastaların %66,9'u kadındı. Çalışma grubundaki hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Demografik parametreler ve ilaç kullanımı (β bloker, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi antagonisti ve statin) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Çalışma grupları arasında be-

Tablo 1: Çalışma gruplarının bazal özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Parametreler	Kontrol (n=101)	Hafif-Orta KAKD (n=103)	Ciddi KAKD (n=74)	p değeri*	p değeri ^a	p değeri ^b	p değeri ^v
Yaş, yıl	54,8 $\pm$ 7,1	55,7 $\pm$ 19,8	60,1 $\pm$ 18,3	0,072	0,915	0,073	0,158
Kadın cinsiyet, n(%)	67 (66,3%)	76 (73,7%)	43 (58,1%)	0,091	0,494	0,486	0,071
Hipertansiyon, n(%)	39 (38,6%)	56 (54,3%)	39 (52,7%)	0,068	0,093	0,078	0,078
Diabetes mellitus, n (%)	13 (12,8%)	25 (24,2%)	16 (21,9%)	0,122	0,123	0,317	0,938
Sigara içiciliği, n(%)	17 (16,8%)	13 (12,6%)	12 (16,2%)	0,425	0,415	0,934	0,690
Glukoz (mg/dL)	105,3 $\pm$ 38,0	114,9 $\pm$ 51,3	111,5 $\pm$ 33,4	0,381	0,348	0,675	0,871
Kreatinin (mg/dL)	0,89 $\pm$ 0,20	0,92 $\pm$ 0,20	0,96 $\pm$ 0,20	0,119	0,534	0,098	0,516
GFR (mL/min)	78,1 $\pm$ 12	74,9 $\pm$ 14	75,3 $\pm$ 13	0,078	0,097	0,235	0,116
Total kolesterol (mg/dL)	188,0 $\pm$ 40,9	191,5 $\pm$ 43,4	178,8 $\pm$ 39,6	0,154	0,844	0,347	0,139
LDL-C (mg/dL)	111,5 $\pm$ 30,2	115,4 $\pm$ 36,0	104,6 $\pm$ 30,7	0,120	0,707	0,384	0,100
HDL-C (mg/dL)	48,6 $\pm$ 11,6	52,9 $\pm$ 16,0	49,6 $\pm$ 16,8	0,131	0,129	0,917	0,345
Trigliserid (mg/dL)	149,7 $\pm$ 87,8	132,2 $\pm$ 100,5	117,9 $\pm$ 59,1	0,071	0,363	0,060	0,555
Non-HDL-C (mg/dL)	139,4 $\pm$ 4,2	139,3 $\pm$ 4,3	130,4 $\pm$ 4,1	0,278	1,000	0,327	0,337
Hemoglobin (g/dL)	12,8 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 1,4	12,8 $\pm$ 1,8	0,153	0,234	1,000	0,228
WBC ($10^3/mm^3$)	7,4 $\pm$ 1,7	6,5 $\pm$ 1,8	7,7 $\pm$ 2,3	<0,001	0,004	0,765	0,001
Platelet ($10^3/mm^3$)	231,4 $\pm$ 53,6	257,3 $\pm$ 77,3	265,7 $\pm$ 93,4	0,007	0,046	0,010	0,753
Nötrofil ($10^3/mm^3$)	4,56 $\pm$ 1,36	4,30 $\pm$ 1,57	5,25 $\pm$ 1,91	0,001	0,516	0,021	0,001
Lenfosit ($10^3/mm^3$)	2,08 $\pm$ 0,55	1,56 $\pm$ 0,52	1,59 $\pm$ 0,60	<0,001	<0,001	<0,001	0,940
Monosit ($10^3/mm^3$)	0,10 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,12	<0,001	<0,001	0,450	0,001
Monosit/HDL-C oranı	51,5 $\pm$ 23,4	77,1 $\pm$ 18,6	108,7 $\pm$ 43,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
hs-CRP	1,17 $\pm$ 0,04	1,34 $\pm$ 0,04	1,80 $\pm$ 0,06	<0,001	0,024	<0,001	<0,001
LVEF (%)	61,5 $\pm$ 3,7	61,7 $\pm$ 5,3	60,1 $\pm$ 7,7	0,142	0,957	0,243	0,147
Maksimum gradient (mmHg)	-	41,5 $\pm$ 13,2	82,0 $\pm$ 19,7	-	-	-	<0,001
Mean gradient (mmHg)	-	23,7 $\pm$ 8,5	50,2 $\pm$ 10,6	-	-	-	<0,001
LVEDD (mm)	45,8 $\pm$ 3,2	49,6 $\pm$ 5,6	51,5 $\pm$ 5,2	<0,001	<0,001	<0,001	0,041
LVESD (mm)	26,5 $\pm$ 3,0	31,8 $\pm$ 4,8	33,5 $\pm$ 5,9	<0,001	<0,001	<0,001	0,117
Sol atrium (mm)	31,4 $\pm$ 2,0	38,8 $\pm$ 4,8	39,9 $\pm$ 3,4	<0,001	<0,001	<0,001	0,345
IVS (mm)	9,6 $\pm$ 1,1	11,6 $\pm$ 1,2	13,1 $\pm$ 0,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
β blokör (%)	38 (37,6)	50(49,5)	36 (48,6)	0,069	0,096	0,074	0,076
RAAS blokör (%)	45 (44,5)	48 (46,6)	32 (43,2)	0,072	0,087	0,115	0,134

Veriler ortalama $\pm$ SD veya n (%) olarak verilmiştir. KAKD: Kalsifik aort kapak darlığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, WBC: Beyaz küre, hs-CRP: C-reaktif protein, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: İnterventriküler septum, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. * Tüm gruplar arasındaki p değeri, α : Kontrol ve hafif-orta kalsifik aort kapak darlığı olan grupları arasındaki p değeri, β : Kontrol ve ciddi kalsifik aort kapak darlığı grupları arasındaki p değeri, γ : Hafif-orta kalsifik aort kapak darlığı olan ve şiddetli kalsifik aort kapak darlığı olan grupları arasındaki p değeri

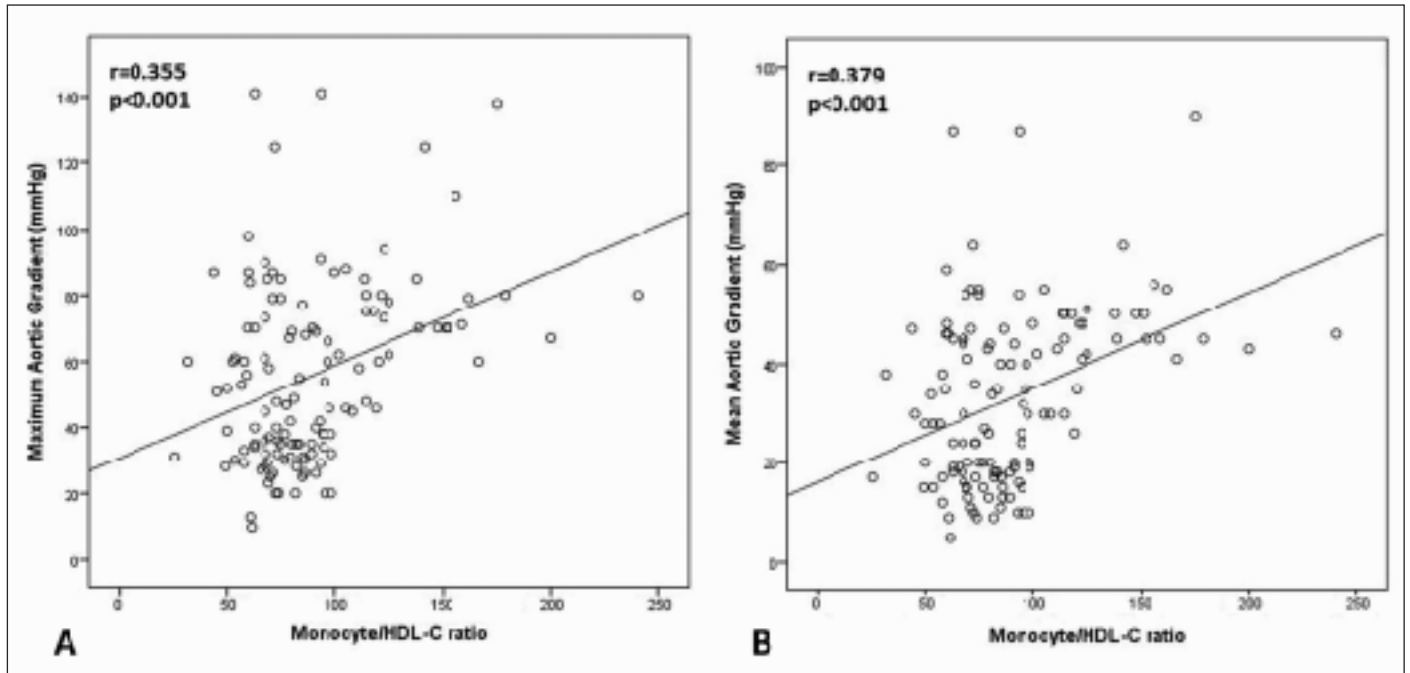
yaz küre (WBC), trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hs-CRP, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol atriyum çapı ve interventriküler septum kalınlığı anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,05$).

Monosit sayısının HDL-C değerine oranı aort darlığının şiddetine paralel olarak anlamlı olarak artmıştı (kontrol grubunda $51,5 \pm 23,4$, hafif-orta KAKD grubunda $77,1 \pm 18,6$ ve şiddetli KAKD grubunda $108,7 \pm 43,0$, $p < 0,001$). Ayrıca, MHO ile maksimum sistolik transaortik gradiyen ($r=0,355$, $p < 0,001$) ve ortalama sistolik transaortik gradiyent ($r=0,379$, $p < 0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (Şekil 1). Aort stenozu için olası ilişkili faktörleri belirlemek için multistep lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon

analizinde, yüksek MHO düzeyi aort darlığı ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR: 1,076, %95 CI: 1,058-1,120, $p=0,001$). Ayrıca, trigliserid düzeyi (OR: 0,994, %95 CI: 0,989-0,999, $p=0,009$), WBC (OR: 0,721, %95 CI: 0,521-0,994, $p=0,048$), trombosit sayısı (OR: 1,016, %95 CI: 1,009-1,024, $p < 0,001$), lenfosit sayısı (OR: 0,094, %95 CI: 0,040-0,221, $p < 0,001$), hs-CRP düzeyinin (OR: 11,618, %95 CI: 4,635-29,124, $p < 0,001$) bağımsız olarak aort darlığı ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 2).

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, MHO ve KAKD arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, MHO ve KAKD arasındaki ilişkiyi gösteren ilk



Şekil 1A: Monosit/HDL oranı ile maksimum aortik gradiyent arasındaki korelasyon, B: Monosit/HDL Oranı ile ortalama aortik gradiyent arasındaki korelasyon

Tablo 2: Aort stenozunun varlığına ilişkin belirleyicileri gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli Olasılık oranı (%95 GA)	p değeri	Çok değişkenli Olasılık oranı (%95 GA)	p değeri
Yaş	1,011 (0,995-1,027)	0,167	-	-
Trigliserid	0,997 (0,994-1,000)	0,045	0,994 (0,989-0,999)	0,009
WBC	0,897 (0,789-1,019)	0,096	0,721 (0,521-0,994)	0,044
Platelet	1,006 (1,002-1,010)	0,003	1,016 (1,009-1,024)	<0,001
Nötrofil	1,054 (0,900-1,235)	0,512	-	-
Lenfosit	0,194 (0,112-0,335)	<0,001	0,094 (0,040-0,221)	<0,001
hs-CRP	4,737 (2,677-8,381)	<0,001	11,618 (4,635-29,124)	<0,001
Monosit/ HDL-C oranı	1,062 (1,044-1,081)	<0,001	1,076 (1,061-1,120)	0,001

GA: Güven aralığı, WBC: Beyaz küre, hs-CRP: C-reaktif protein, HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

çalışmadır. Şiddetli KAKD olan hastalarda MHO'nın kontrol grubuna ve hafif-orta derecede KAKD olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, MHO, maksimum ve ortalama aort gradiyenti ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca trigliserid, WBC, trombosit, lenfosit ve hs-CRP'nin de KAKD ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

Kalsifik aort kapak darlığı lipid birikimi, kalsifikasyon ve enflamasyon aktivasyonu ile ilişkili ilerleyici bir hastalıktır.¹⁵⁻¹⁷ KAKD'nin patolojik mekanizmasının, konvansiyonel olarak, sklerotik kapakta hidroksiapatit mineral birikiminden kaynaklandığı düşünülmekteydi fakat yakın zamanlarda, enflamasyon ve lipid enfiltrasyonu dahil olmak üzere aterosklerotik arterlerde meydana gelenlere benzer aktif süreçleri içerdiği anlaşılmıştır. Aterosklerozun geleneksel risk faktörlerinin aort stenozunun oluşumunu arttırdığı ve muhtemelen endotel disfonksiyonu ve kapak yaprakçık hasarına yol açtığı bildirilmiştir.¹⁸ Mekanik stres aort kapağında valvüler endotel disfonksiyonuna neden olur, hastalığın erken evresinde lenfositler ve makrofajlar kalsifiye aort kapakçıklarında bulunur, bu enflamatuvar hücreler ilerlemiş lezyonlarda artmıştır.² Adezyon moleküllerine bağlı monositler, tümör nekrozis faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 ve IL-6, TGF- α ve β (fibroze katkıda bulunur) benzeri gibi lokal olarak üretilen birkaç sitokine yanıt olarak subendotelial boşluğa ilerler ve makrofaja dönüşür.^{19,20} Makrofajlar okside LDL kolesterolü tüketerek tehlikeli köpüklü hücrelerini oluştururlar.²¹ Hiperlipidemi kalsifik aort darlığı için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür.²² Aort kapakçıklarının mineral içeriği ultrastrüktürel seviyede kolesterol ile yakından ilişkilidir ve kolesterolün kalsiyum kristallerinin çökmesinde rol aldığı düşünülmektedir.²³ Bu enflamatuvar ürünler, yaprakçıkların in vitro kalsifikasyonunu kolaylaştırır.²⁴ Muhtemelen aortik kapakçıklarda aterosklerotik lezyonlarda makrofajlarda lipid birikmesine benzer bir mekanizma meydana gelmektedir.¹⁹ Tersine, HDL-C makrofajların göçünü engeller ve bu hücrelerden oksitlenmiş kolesterol çıkışını sağlar. Ayrıca son çalışmalar HDL'nin monosit aktivasyonunu, enflamasyonu ve monosit oluşumuna yol açan progenitor hücrelerin proliferasyonunu kontrol ettiğini göstermiştir.^{25,26} Monositler, makrofajlar ve T lenfositler gibi enflamatuvar hücreler ve çeşitli proenflamatuvar sitokinler, kapak sertliğini arttıran fibrotik ve kalsifik süreçlerden sorumlu kompleks patolojik bir yolun katılımcılarıdır.²⁸ Hs-CRP, sistemik enflamasyonun kullanışlı bir öngördürücü biyo-belirtecidir ve ateroskleroz ve artmış

koroner kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kalsifik AD'nin birçok patobiyolojik özelliği koroner ateroskleroz ile benzerdir ve DM, HT, HL ve sigara gibi yaygın klinik risk faktörleri her iki durum için de ortakdır.^{29,30} Her ne kadar CRP'nin birkaç küçük örneklemli çalışmada AD'nin şiddeti, progresyonu ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilse de, geniş popülasyonlu bir çalışmada hiçbir ilişki bulunmamıştır.³¹ Statinler de enflamasyonda etkilidir. JUPITER çalışması, KKH'si olmayan bireylerde, statinlerle düşük dereceli enflamasyonun baskılanmasının klinik sonuçları iyileştirdiğini ileri sürmüştür.³⁵ Ancak çalışmamızda statin oranının kullanımı çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerinin, akut koroner sendromlarda istenmeyen kardiyovasküler olaylar için bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HDL-C monosit aktivasyonu üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. HDL-C, monositlerin makrofaja dönüşümüne engeller, enflamatuvar yanıtı baskılar ve enflamatuvar sürecin döngüsünü durdurur.^{32,33} Tani ve ark.²⁷ hem periferik kan monosit sayısındaki azalmanın hem de serum HDL-C seviyesindeki artışın aterosklerozun ilerlemesinde önleyici bir rol oynadığını göstermiştir. Son zamanlarda, Kanbay ve ark.⁹ dolaşımdaki monosit sayımı ve serum HDL-C'nin birbirine oranını "M/H oranı" (veya MHO) olarak birleştirilmiş ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kötü kardiyovasküler sonlanımla ilişkili olduğu kesitsel olarak gösterilmiştir. Ayrıca Canpolat ve ark.¹¹ ablasyon öncesi yüksek MHO'nun kriyoballoon kateter ablasyonu sonrası artmış AF nüksü ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Başka bir çalışmada, MHO'nun yavaş koroner akımla bağımsız olarak ilişkili olduğu ve MHO'nun C-reaktif protein ile anlamlı bir şekilde korele olduğunu gösterilmiştir.¹⁰ Bu çalışmalar ışığında, MHO'nun enflamasyon ve aterosklerotik süreç ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Benzer şekilde, KAKD enflamasyon ve ateroskleroz ile yakından ilişkilidir, bu nedenle KAKD olan hastalarda MHO'nun bir rolü olabilir. Benzer şekilde, KAKD enflamasyon ve ateroskleroz ile yakından ilişkilidir, bu nedenle MHO'nun KAKD'da bir rolü olabilir. Hem aterosklerozda hem de AS'de benzer enflamatuvar, fibrotik ve kalsifik süreçler yer alır bu nedenle MHO ve kalsifik AD arasında bir ilişki olabilir.

Ayrıca çalışmamızda trigliserid, WBC sayısı, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve hs-CRP düzeyinin bağımsız olarak KAKD ile ilişkili olduğunu saptadık. Dislipi-

deminin bir türü olan yüksek trigliserid düzeyi enflamasyonda önemli bir rol oynar ve endotel disfonksiyonuna ve kapak yaprakçık hasarına yol açar.³⁴ Beyaz kan hücreleri, trombositler ve lenfositler enflamatuvar hücrelerdir ve kapak sertliğini arttıran fibrotik ve kalsifik süreçlerden sorumlu karmaşık bir patolojik yolun katılımcılarıdır.²⁸ Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar MHO'nun KAKD ile ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur.

Sonuç

Bulgularımız daha yüksek MHO düzeylerinin anlamlı ve bağımsız olarak KAKD varlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Tam kan sayımı ve lipid panelinin yaygın ve ucuz bir parametresi olarak, MHO klinik uygulamada kolayca hesaplanabilir. Bu parametre, enflamasyon ve ateroskleroz açısından daha yüksek risk al-

tındaki hastaları belirlemek için bir gösterge olarak kullanılabilir.

Bulgularımız KAKD olan hastalarda MHO'nun anlamlı olarak yüksek olduğunu doğruladı. Ciddi KAKD olan hastalarda MHO'nun kontrol grubuna ve hafif-orta derecede KAKD olan hastalara göre daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, MHO aort darlığının şiddetine paralel olarak anlamlı olarak artmıştır.

Çalışma kısıtlılıkları

İlk olarak retrospektif bir çalışmadır. MHO'nun KAKD olan hastalarda sonlanımı öngörüp öngörmediğini açıklığa kavuşturmak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir zaman aralığındaki tüm değerler yerine tek bir laboratuvar değerinin kullanılması bu çalışmanın başka bir kısıtlamasıdır.

Kaynaklar

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11.
2. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
3. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523-32.
4. Mohty D, Pibarot P, Despres JP, et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:187-93.
5. Yildirim A. Valvular heart disease associated with coronary artery disease. *Anadol Kardiyol Derg* 2009;9 Suppl 1:10-6.
6. Dimitrow PP. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2014;124:723-30.
7. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2011;11:762-74.
8. Trapeaux J, Busseuil D, Shi Y, et al. Improvement of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic therapy is associated with decreased aortic root and valve remodelling in mice. *Br J Pharmacol* 2013;169:1587-99.
9. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1619-25.
10. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;22:476-82.
11. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace* 2015;7:1807-15.
12. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med* 2015;9:967-77.
13. Gayretli Yayla K, Canpolat U, Yayla Ç, et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/HDL Cholesterol Ratio. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:41-9.
14. American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
15. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment

- strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
16. Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009;135:4-13.
 17. Efe TH, Gayretli Yayla K, Yayla C, et al. Calcific aortic stenosis and its correlation with a novel inflammatory marker, the lymphocyte/monocyte ratio. *Rev Port Cardiol* 2016; 35:573-8.
 18. Steiner I, Krbal L, Rozkos T, et al. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathol Res Pract* 2012;208:231-4.
 19. Mohler ER, 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004;94:1396-402, A6.
 20. Lambert JM, Lopez EF, Lindsey ML. Macrophage roles following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008;130:147-58.
 21. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1541-51.
 22. Stephan PJ, Henry AC, 3rd, Hebeler RF, Jr., et al. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1997;79:166-72.
 23. Sarig S, Weiss TA, Katz I, et al. Detection of cholesterol associated with calcium mineral using confocal fluorescence microscopy. *Lab Invest* 1994;71:782-7.
 24. Mohler ER, 3rd, Chawla MK, Chang AW, et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis* 1999;8:254-60.
 25. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:710-8.
 26. Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science* 2010;328:1689-93.
 27. Tani S, Matsumoto M, Anazawa T, et al. Development of a model for prediction of coronary atherosclerotic regression: evaluation of high-density lipoprotein cholesterol level and peripheral blood monocyte count. *Heart Vessels* 2012;27:143-50.
 28. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
 29. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. *Atherosclerosis* 2008;201:1-7.
 30. Li JJ, Zhu CG, Yu B, et al. The role of inflammation in coronary artery calcification. *Ageing Res Rev* 2007;6:263-70.
 31. Chan KL, Dumesnil JG, Tam J, et al. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and progression of aortic stenosis. *Am Heart J* 2011;161:1133-9.
 32. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med* 1977;62(5):707-14.
 33. Tardif J-C, Grégoire J, L'Allier PL et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297 (15):1675-82
 34. Kamath AR. and Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol* 2008; 17(2):63-70.
 35. Ridker PM. Danielson E. Fonseca FA. et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.