

Klinik Araştırma

Mitral Anulus Kalsifikasyonu İçin Potansiyel Bir Belirteç: Monosit Sayısı / Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı

Uzm.Dr. Mevlüt Serdar KUYUMCU*, Aliye KUYUMCU**, Doç.Dr. Çağrı YAYLA*, Dr. Mustafa Bilal ÖZBAY*, Dr. Muhammed SÜLEYMANOĞLU*, Prof.Dr. Sinan AYDOĞDU*

Öz

Amaç: Yeni tanımlanmış bir enflamasyon belirteci olan monosit sayısı - yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı ile mitral anulus kalsifikasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamak.

Gereç ve Yöntemler: Toplam mitral anulus kalsifikasyonu saptanmış 1.158 hasta ve mitral anulus kalsifikasyonu saptanmayan 540 hasta çalışmaya dahil edildi. Toplanan tüm veriler ve mitral anulus kalsifikasyonu, mitral anulus kalsifikasyonu saptanan ve mitral anulus kalsifikasyonu saptanmayan hasta gurpları arasında karşılaştırıldı. Ayrıca tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi olası risk faktörleri için uygulandı.

Bulgular: Monosit sayısı - yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı, mitral anulus kalsifikasyonu saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$). Monosit sayısı - yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı (OR: 0,915, %95 CI: 0,310 - 1.520, $p < 0,001$), ortalama trombosit hacmi (OR: 0,614, %95 CI: 0,546 - 0,690, $p < 0,001$), nötrofil lenfosit oranı (OR: 0,474, %95 CI: 0,322 - 0,698, $p = 0,026$) ve monosit sayısı (OR: 0,032, %95 CI: 0,002 - 0,124, $p = 0,023$) düzeyleri mitral anulus kalsifikasyonun bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü, bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Artmış inflamasyon ve oksidatif stresin belirteci olan monosit sayısı - yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı, Güçlü ve bağımsız bir şekilde mitral anulus kalsifikasyonu ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Monositin yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı, Mitral anülüs kalsifikasyonu, Enflamasyon

A Potential Marker of Mitral Annular Calcification: Monocyte Count - to- High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio

Abstract

Objective: To determine the association of monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR), a recently emerged inflammatory marker, with mitral annular calcification.

Material and Method: A total of 1158 patients with mitral annular calcification and 540 patients without mitral annular calcification enrolled into the study. Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio and all data were compared between patients with and without mitral annular calcification. We also performed univariate and multivariate analysis to possible risk factors

Results: Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio was significantly higher in patients with mitral annular calcification than control group ($p < 0.001$). Monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (OR: 0.915, 95% CI: 0.310 - 1.520, $p < 0.001$), mean platelet volume (OR: 0.614, 95% CI: 0.546 - 0.690, $p < 0.001$), neutrophil to-lymphocyte ratio (OR: 0.474, 95% CI: 0.322 - 0.698, $p = 0.026$) and monocyte (OR: 0.032, 95% CI: 0.002 - 0.124, $p = 0.023$) levels were found to be significantly and independently associated with the presence of mitral annular calcification.

Conclusions: Higher monocyte count-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio which indicates an enhanced inflammation and oxidative stress was significantly and independently associated with mitral annular calcification.

Keywords: Monocyte to high-density lipoprotein ratio, Mitral annular calcification, Inflammation

* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Yazışma Adresi: Mevlüt Serdar Kuyumcu, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

e posta: kuyumcuserdar@hotmail.com

Geliş Tarihi: 30.05.2018 Kabul Tarihi: 12.09.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Kuyumcu MS. Kuyumcu A. Yayla Ç. Özbay MB. Süleymanoğlu M. Aydoğdu S. Mitral Anulus Kalsifikasyonu İçin Potansiyel Bir Belirteç: Monosit Sayısı - HDL Kolesterol Oranı. MN Kardiyoloji 2018;25(4):160-165

Giriş

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapak anülüsünün kalsifikasyonu ve fibrozisi ile seyreden mitral kapağın kronik ve dejeneratif bir hastalığıdır.¹ MAK'ın karotis arter hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^{1,2} MAK, total mortalite ve kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkilidir.³ MAK'ın aterosklerotik süreç için bir indikatör olduğu düşünülmektedir.⁴ Ateroskleroz ve MAK; obezite, yaş, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi benzer risk faktörlerine sahiptir.⁵ Ayrıca inflamasyon, oksidatif stres ve lipit metabolizmasındaki bozukluklar iki hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.⁶

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), dokular arasındaki kolesterol akışının regülasyonunda rol oynayan, inflamasyon ve oksidatif stres modülasyonunda görev alan bir antioksidan ve antienflamatuar bir moleküldür.⁷ Dolaşımdaki monositler, platelet ve endotel hücrelere etkileşerek ekstraselüler matriks hasarına sebebiyet veren, düz kas hücrelerinde mediyal destrüksiyona sebebiyet verip hücrelerin diferansiyasyonuna ve apoptoza yol açan, artmış oksidatif strese ve dokularda kalsifikasyona sebebiyet veren çeşitli sitokinlerin ve moleküllerin kaynağıdır.⁸ Yakın zamanda monosit sayısının HDL'ye oranı (MHO), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların prediktörü olarak saptanmıştır.⁹ Ayrıca MHO'nun yavaş koroner akım,¹⁰ stent trombozu¹¹ ve hipertansiyon hastalarında azalmış aortik¹² ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Mitral anüler kalsifikasyon ve MHO'nun ikiside artmış kardiyovasküler (KV) risk faktörleri ile ilişkili olduğu için, biz yüksek MHO ile MAK arasında bir ilişki olduğu hipotezini öne sürdük ve çalışmamızda MHO ile MAK arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz otomasyon sistemini kullanarak, hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran ve MAK saptanan hastaları saptayarak retrospektif kesitsel bir çalışma planlamıştır. Ocak 2014 - Aralık 2016 arasında hastane-

mize başvuran toplam 1.698 ardışık hasta [n=1158 MAK (+) ve n=540 MAK (-)] çalışmaya dahil edildi. Ciddi kalp kapak hastalığı, akut romatizmal ateş öyküsü, prostetik kapağı, dekompanse kalp yetmezliği, malignitesi, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Temel demografik ve klinik özellikler otomasyon sisteminden alındı. Hipertansiyon en az iki ölçümle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg saptanması veya aktif olarak antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık plazma glukoz düzeyi 6,9 mmol/L üzerinde veya herhangi bir ölçümde 11,1 mmol/L üzerinde glikoz seviyesi saptanması veya anti-diyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygundur ve yerel kurumsal etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Ekokardiyografik değerlendirme 3,5 MHz transducer ve VIVID 7 Dimension Cardiovascular Ultrasound System (Vingmed-General Electric, Horten, Norway) cihazı kullanılarak yapılmıştır. İşlem sol lateral dekübit pozisyon kullanılarak yapılmıştır. Parasternal uzun ve kısa akslar ve apikal akslar standart görüntüleme pencereleri olarak kullanılmıştır. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu kullanılarak yapılmıştır. Tüm ekokardiyografik görüntüler deneyimli bir kardiyolog tarafından analiz edilmiştir. Mitral anülüs kalsifikasyonu, parasternal uzun veya kısa eksende, apikal dört veya iki boşluk görüntüleri açısından atriyoventriküler oluk ile mitral kapak ön veya arka yaprakçığının birleştiği yerde lokalize olan oldukça yansıtıcı özellikleri olan yoğun ekokardiyografik yapı olarak tanımlanmıştır.¹³

Tüm hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal incelemeler ve tam kan sayımı için venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Kan hücre çeşitleri otomatik kan sayım cihazı olan Beckman Coulter AU 2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japonya) ile tespit edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı.

Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca medyan değer olarak (beraberinde çeyrekler arası aralık ile) ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığını öngördüren parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p<0,05$ olan değişkenler için Backward Stepwise LR metodu kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Çalışma gruplarının bazal özellikleri ve laboratuvar parametreleri tablo 1’de gösterilmiştir. MAK (+) grubu, daha yaşlı ve daha yüksek oranda diabetes mellitusu olanlardan oluşmuştur. Ek olarak, ortalama MHO değeri MAK (+) grubunda MAK (-) grubundakine kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. ($0,53 \pm 0,18$ vs. $0,42 \pm 0,26$, $p<0,001$) (Şekil 1). Nötrofil-lenfosit oranının (NLO) yanı sıra, lökosit (WBC) sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) anlamlı olarak MAK

hastalarında yüksek bulundu, HDL kolesterol ve lenfosit sayısı ise MAK hastalarında daha düşüktü ($p<0,001$).

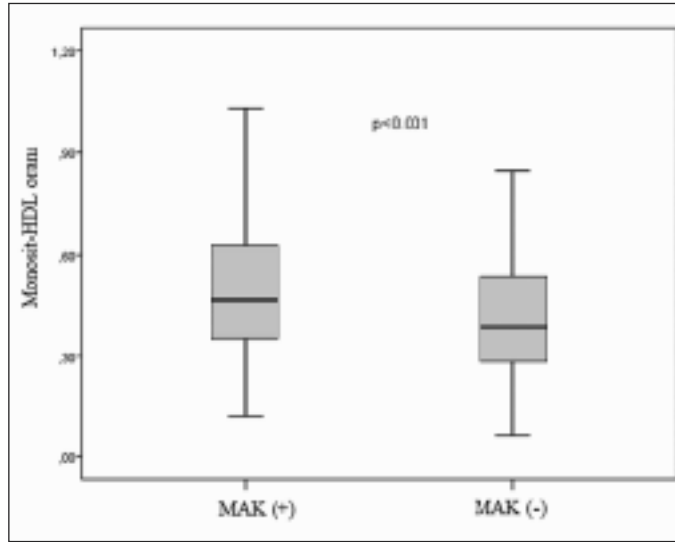
Pearson korelasyon analizinde, MHO ile NLO anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,644$, $p<0,001$) (Şekil 2). MAK varlığı için olası karışıklığa neden olan faktörleri belirlemek için tablo 1’de anlamlı bulunan parametrelerle tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi; yaş (OR: 0,984, %95 CI: 0,976-0,993, $p=0,008$), diabetes mellitus (OR: 0,755, %95 CI: 0,601-0,950, $p=0,016$), MPV (OR: 0,635, %95 CI: 0,576-0,701, $p<0,001$), WBC (OR: 0,794, %95 CI: 0,748-0,842, $p<0,001$), monosit sayısı (OR: 0,063, %95 CI: 0,033-0,121, $p<0,001$), NLO (OR: 0,856, %95 CI: 0,781-0,937, $p<0,001$), MHO’nun (OR: 1,030, %95 CI: 0,590-1,800, $p<0,001$) ve HDL (OR: 1,674, %95 CI: 1,214-2,308, $p<0,001$) MAK için anlamlı prediktörleri olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, daha yüksek MHO (OR: 0,915, %95 CI: 0,310-1,520, $p<0,001$), MPV (OR: 0,614, %95 CI: 0,546-0,690, $p<0,001$), NLO (OR: 0,474, %95 CI: 0,322-0,698, $p=0,026$) ve monosit sayısı (OR: 0,032, %95 CI: 0,002-0,124, $p=0,023$) düzeylerinin MAK varlığı ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1: Grupların temel demografik özellikleri ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

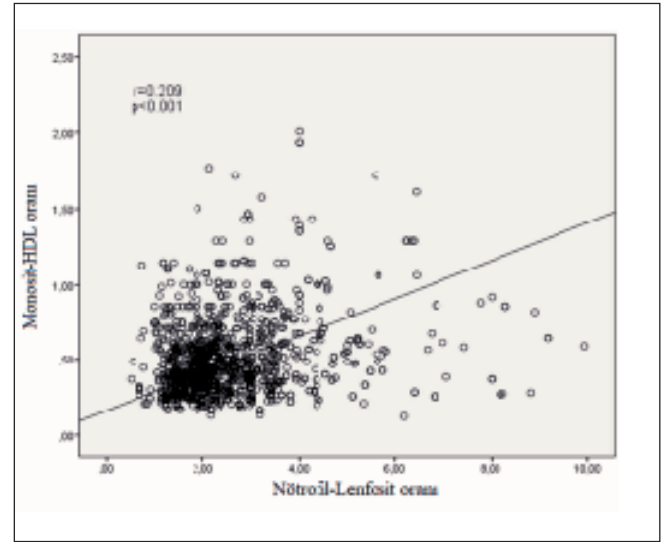
Değişkenler	MAK (+) (n =1158)	Kontrol (n =540)	p değeri
Yaş	69,9±9,2	68,6±7,9	0,005
Erkek Cinsiyet, n (%)	460(39)	215(39)	0,971
Hipertansiyon, n (%)	448(39)	191(35)	0,189
Diabetes mellitus, n (%)	375(32)	140(27)	0,016
Sigara, n (%)	221(19)	96(18)	0,648
Koroner arter hastalığı öyküsü, n (%)	147(15)	75(14)	0,715
Hemoglobin, g/dL	13,3±1,5	13,4±1,3	0,279
Platelet, 109/L	248±72,7	244±41,8	0,137
Ortalama platelet hacmi, fL	9,1±1,1	8,4±1,5	<0,001
Beyaz Küre, 109/L	7,8±2,0	7,0±1,7	<0,001
Nötrofil, 109/L	4,9±1,8	4,1±1,3	<0,001
Lenfosit, 109/L	2,0±0,6	2,1±0,6	0,764
Monosit, 108/L	0,6±0,2	0,5±0,2	<0,001
Nötrofil lenfosit oranı	2,7±1,2	2,1±0,9	<0,001
Monosit HDL oranı	0,53±0,18	0,42±0,26	<0,001
Serum kreatinin, mg/dL	0,9±0,3	1,0±0,3	0,145
Total kolesterol, mmol/L	5,1±1,1	5,1±0,8	0,432
HDL kolesterol, mmol/L	1,2±0,3	1,3±0,3	<0,001
LDL kolesterol, mmol/L	3,0±0,9	3,1±0,7	0,330
Trigliserit, mmol/L	1,8±1,0	1,6±0,8	0,432
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	62,0±6,3	62,4±5,5	0,204

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MAK: Mitral anülüs kalsifikasyonu.

Veriler ortalama ± standart deviasyon veya yüzde olarak verilmiştir [n (%)].



Şekil 1: Monosit-HDL oranının MAK (+) ve MAK (-) grupları arasında karşılaştırılması



Şekil 2: Monosit-HDL ve nötrofil-lenfosit oranı ilişkisinin korelasyon grafiği

Tablo 2: Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığını öngördüren parametrelerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	p değeri	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	p değeri
Yaş	0,984 (0,976 – 0,993)	0,008	0,988 (0,974 – 1,002)	0,087
Diabetes mellitus	0,755 (0,601 – 0,950)	0,016	0,985 (0,743 – 1,305)	0,076
Ortalama platelet hacmi	0,635 (0,576 – 0,701)	<0,001	0,614 (0,546 – 0,690)	<0,001
Beyaz Küre	0,794 (0,748 – 0,842)	<0,001	1,123 (0,972 – 1,275)	0,068
Nötrofil	0,703 (0,651 – 0,759)	<0,001	0,810 (0,512 – 1,280)	0,061
Lenfosit	1,025 (0,872 – 1,205)	0,763		
Monosit	0,063 (0,033 – 0,121)	<0,001	0,032 (0,002 – 0,124)	0,023
Nötrofil lenfosit oranı	0,856 (0,781 – 0,937)	<0,001	0,474 (0,322 – 0,698)	0,026
Monosit HDL oranı	1,030 (0,590 – 1,080)	<0,001	0,915 (0,310 – 1,520)	<0,001
HDL	1,674 (1,214 – 2,308)	<0,001	0,266 (0,097 – 0,726)	0,051

HD: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tartışma

Bu çalışmada ana olarak MAK'lı hastalarda MHO'yu değerlendirilmiştir. MHO'nun MAK hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuştur, ve literatürde ilk defa olmak üzere MAK ve varlığı ile MHO'nun pozitif korelasyon gösterdiğini saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada önemli bir inflamasyon belirteci olan NLO ile MHO arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Önceki çalışmalar, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörleri olan yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite gibi risk faktörlerinin de MAK için de risk faktörleri olduğunu göstermiştir.¹⁴ Mitral anüler kalsifikasyonun, koroner arter hastalığı, karotid ve aortik ateroskleroz, kalp yetmezliği ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkisi bulunmaktadır.^{1,2} Kesin olarak bilinmeyen patofizyolojiyle birlikte, ateroskleroz

riskinde artışa sebebiyet veren kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki dengesizlikler de MAK oluşumunda rol oynarlar.¹⁵ Deneysel olarak indüklenen sistemik arter aterosklerozu ile aort kapakçıklarının aortik tarafındaki ve posterior mitral yaprakçıklarının ventrikül tarafındaki yağlı plakların birikmesinin ilişkisi gösterilmiştir.¹⁶ Bu nedenle, aterosklerotik lezyonlarınkine benzer patolojik bulgulara sahip olması ve ateroskleroz için risk faktörleri ile yakın ilişkisi nedeniyle MAK'ın aterosklerozun bir formu veya belirtisi olduğu düşünülmektedir.²

Monosit sayısının HDL'ye oranı, Kanbay ve arkadaşları⁹ tarafından kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir prediktörü olarak tanımlanan yeni bir inflamatuvar belirteçidir. MHO'nun yavaş koroner akım ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein varlığı ile ilişkisi bildirilmiştir.¹⁰ Ayrıca koroner arter hastalarında yüksek MHO değerleri ve

Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) skoru arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.¹⁷ Myokard enfarktüsü sonrasında MHO yüksek olanlarda stent trombozu riskinin düşük olanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.¹¹ Birçok çalışma, MHO'nun enflamasyon ve oksidatif stres için güvenilir bir belirteç olduğunu ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, henüz kardiyovasküler hastalığı olmayan genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık prediktörü ve risk faktörü olarak MHO'nun rolü, yeterli araştırma olmadığından gösterilememiştir.

Mitral anüler kalsifikasyon ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı klinik veriler vardır. Bir çalışmada, valvüler kalsiyumu olan hastalarda C-reaktif protein, intersellüler adezyon molekülü-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin yükseldiğini bulunmuştur ve inflamasyonun kapak kalsiyum birikiminin patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürülmüştür.¹⁸ Aynı bir tip lökositler olarak monositler enflamasyonun kilit oyuncusudur. Aktive edilmiş monositler, hasarlı veya aktifleştirilmiş endotelyum ile etkileşime girerek monosit kemotaktik protein 1 ligandı, vasküler hücre adezyon molekülü 1 ve intersellüler adezyon molekülü 1 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin/adhezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonuna yol açarlar. Daha sonra monositler, okside LDL kolesterolü alan ve tehlikeli köpüklü hücreleri oluşturan makrofajlara farklılaşırlar.¹⁹ Ayrıca, HDL molekülleri makrofajların göçüne karşı koyar ve bu hücrelerden oksitlenmiş kolesterolün dışarı akışını artırırlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, monosit aktivasyonunun, adhezyonunun ve inflamasyonun kontrolünde ve monositlere farklılaşan progenitör hücrelerin proliferasyonunun kontrolünde HDL'nin rolünü ortaya koymuştur.²⁰ Anti-enflamatuvar ve antioksidatif etkilerinin yanı sıra HDL molekülleri vasorelaksasyonu güçlendirir ve endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırır.²⁰ Bu nedenle, monositlerin proenflamatuvar ve prooksidan etkileri vardır, ancak HDL ise bu süreçler sırasında ters etki göstererek rol oynar.

Mitral anüler kalsifikasyondaki önemli mekanizmalardan biri oksidatif strestir.²¹ Endotelial kaynaklı oksidatif stres miyofibroblastik aktivasyonu ve kalsifikasyonu tetikler.²² HDL'nin, primer olarak, LDL'nin oksidasyonunun inhibe edilmesi yoluyla aracılık edilen monosit makrofaj sistemi tarafından hücre alımının azaltılması yoluyla önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur.²³ Metabolizma sonucu ortaya

çıkan oksijen radikalleri ve geçiş metalleri oksidatif strese rol oynamaktadır ve ve HDL'nin, lipoprotein yüzeyindeki seruloplazmin gibi proteinlerin varlığından dolayı şelasyon özelliklerini göstererek antioksidan rol oynadığı gösterilmiştir.²⁴ Lipidperoksidasyon ürünleri, okside düşük yoğunluklu lipoproteinden (LDL) türetilmiştir ve sitotoksik oldukları ve ateroskleroza yatkınlık meydana getirdikleri gösterilmiştir. HDL'nin in vitro çalışmalarda oksitlenmiş membranlardan hidroperoksitler almasının, potansiyel olarak atılım veya detoksifikasyon için bir yol sağlayacağı ortaya çıkarılmıştır.²⁵ Bu nedenle, monosit miktarı ile HDL arasındaki denge, oksidatif stresin MAK'daki etkisini açıklığa kavuşturabilir.

Çalışmamızın bulguları bazı sınırlamalar ile yorumlanmalıdır. Her şeyden önce, bu MAK'lı hastaların retrospektif bir kesitsel analizidir ve MHO'nun bir neden-sonuç ilişkiden ziyade MAK varlığı ile ilişkisine odaklanmaktadır. Hasta verilerinin retrospektif elde edilmesi nedeniyle ile çalışmamızda, MHO'nun MAK'lı hastalarda kardiyovasküler sonuçlarına olan prognostik etkisi tespit edilememiştir. Bir zaman aralığındaki değerler yerine MHR için bir spot laboratuvar değeri kullanmak bu çalışmanın başka bir kısıtlılığıdır. Sitokinleri, adipokinleri veya sistemik inflamasyonun direk belirteçlerini değerlendiremedik. Çalışma gruplarındaki KAH oranını dahil etmemize rağmen, diğer bölgelerdeki ateroskleroz verileri (karotis, aort, vb.) çalışma dizaynından kaynaklı olarak mevcut değildi. Bununla birlikte, çalışma popülasyonumuz, MAK'lı gerçek dünyadaki hastalardan oluşan geniş ölçekli bir çalışmadır.

Bu çalışmada, ilk defa büyük ölçekli bir kohortta MHO ve MAK arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiştir. MHO değerinin, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında MAK hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. MHO'nun ayrıca MAK mevcudiyeti ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. MHR ve MAK arasındaki ilişkiyi gözden geçirdiğimizde, bu parametre inflamatuvar ve aterosklerotik yük açısından daha yüksek risk altındaki hastaları tanımlamak için bir göstere olarak kullanılabilir potansiyeli bulunmaktadır. Yüksek MHO'lu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yoğun ve agresif kontrolü düşünülebilir. Bu parametre aynı zamanda inflamatuvar yanıtı ve tedavi etkinliğini izlemek için de kullanılabilir. Bu yüksek riskli popülasyonda, daha yakın takipler düzenlenebilir. Ancak bu hipotezi açıklığa kavuşturmak için çok merkezli, geniş ölçekli, randomize ve prospektif çalışmalar gereklidir.

Kaynaklar

1. Adler Y, Herz I, Vaturi M, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-6.
2. Adler Y, Koren A, Fink N, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833-7.
3. Fox CS, Vasan RS, Parise H, et al. Mitral Annular Calcification Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Circulation* 2003;107:1492.
4. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:861-6.
5. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral anular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987;59:381-2.
6. Afshar M, Luk K, Do R, Dufresne L, Owens DS, Harris TB, et al. Association of Triglyceride-Related Genetic Variants With Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2941-8.
7. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:222-32.
8. Biswas SK. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:5698931.
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* 2016;22:476-82.
11. 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.
12. Yayla KG, Canpolat U, Yayla Ç, et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Acta Cardiologica Sinica* 2017;33:41-9.
13. Potpara TS, Vasiljevic ZM, Vujisic-Tesic BD, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged patients with atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest* 2011;140:902-10.
14. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010;213:558-62.
15. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:521-7.
16. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299-311.
17. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am J Cardiol* 2015;116:1685-9.
18. Fox CS, Guo CY, Larson MG, et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97:1502-5.
19. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now? *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1541-51.
20. 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.
21. Chester A. Molecular and cellular mechanisms of valve calcification; 2011.
22. Farrar EJ, Huntley GD, Butcher J. Endothelial-derived oxidative stress drives myofibroblastic activation and calcification of the aortic valve. *PLoS One* 2015;10:e0123257.
23. Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periaarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation* 2005;111:1543-50.
24. Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, Kane JP. Binding of transition metals by apolipoprotein A-I-containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6993-7.
25. Klimov AN, Kozhevnikova KA, Kuzmin AA, Kuznetsov AS, Belova EV. On the ability of high density lipoproteins to remove phospholipid peroxidation products from erythrocyte membranes. *Biochemistry (Mosc)* 2001;66:300-4.