

Akut Koroner Sendrom'lu Hastalarda Matriks Metalloproteinaz-1 (MMP-1), Metalloproteinaz-1 Doku İnhibitörü (TIMP-1) ve Okside LDL'nin İlk 48 Saatteki Değişimleri

The Changes in Matrix Metalloproteinase-1
(MMP-1), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1
(TIMP-1) and Oxidized LDL Levels During the
First 48 Hours in Patients with Acute Coronary
Syndrome

Ünsal Ünüvar* Pınar Akan* Bahri Akdeniz**
Önder Kırmılı** Banu Önvural*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, **Kardiyoloji Anabilim Dalı

Başvuru Tarihi: 28.03.2013

Kabul Tarihi: 09.05.2013

ÖZET

Amaç: Günümüzde akut koroner sendromda (AKS) iskemiye takiben koroner reperfüzyonun ilk dakikalarında erken ölümcül hasar oluşturduğu ileri sürülen MMP-1 ve bunun sentezlenmesini in-vitro olarak tetikleyebilen okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve MMP-1'in doku inhibitörü olan TIMP-1'in miyokardial hasar oluşumu sürecindeki değişimleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışma ile AKS hastalarında MMP-1, TIMP-1 ve okside LDL düzeylerinin, kardiyak kateterizasyon işleminin etkilerinden bağımsız olarak, klinik bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 48 saat içindeki değişimlerini ve bu değişimlerin damar lezyonlarının ciddiyeti, yaygınlığı ve bilinen biyokimyasal kardiyak belirteçlerle olası ilişkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvar, elektrokardiyografi verileri doğrultusunda AKS tanısı alarak anjiyografi planlanan 31 hasta ve kardiyojenik şikayeti olmayan eş değer yaş grubunda bulunan toplam 17 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saat ve ilk örnekten sonraki ikinci 24 saat içinde alınan kan örneklerinde kardiyak ve aterosklerotik biyokimyasal belirteçlerden olan troponin-I (Tn-I), C-reaktif protein (CRP), lipid düzeylerinin yanı sıra MMP-1, TIMP-1 ve okside LDL düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: AKS'li hastalarda TIMP-1/ MMP-1 oranı ile damar lezyonlarının ciddiyetini gösteren Gensini Skoru arasında orta derecede bir korelasyon saptandı ($r = 0.501$, $p < 0.05$). Periferik MMP-1 düzeylerinin TIMP-1 düzeyleri ile korelasyonunun ancak 24 saatten sonra istatistiksel olarak anlamlı olduğu

tespit edildi ($r = 0.811$, $p < 0.001$). Okside LDL düzeyleri AMI'lı grupta anstabil anjina pektorisli gruba göre yüksek olmakla birlikte, tüm gruplarda okside LDL ile doku hasar derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Sonuç: TIMP-1 / MMP-1 oranı erken dönemde hastalığın derecesi ve aterosklerotik lezyonun yaygınlığı hakkında fikir veren bir parametre olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Akut koroner sendrom; MMP-1; TIMP-1; Okside LDL

ABSTRACT

Objective: The synthesis of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) which is claimed to cause early mortal damage during the first moments of coronary reperfusion, is reported to be induced in-vitro by oxidized low density lipoprotein (LDL). The in- vivo changes in MMP-1, it's tissue inhibitor (TIMP-1) and oxidized LDL levels during the appearance of early myocardial damage and also their possible relation with other biochemical parameters have not been clearly defined . We aimed to define the changes in these parameters within the first 48 hours following the clinical findings and also their possible relation to known biochemical cardiac indicators of vein lesions.

Materials and Methods: Our study group included 31 patients with acute coronary syndrome (ACS) diagnosed according to laboratory and electrocardiographic results and 17 individuals with equivalent ages without cardiac complaints. The first blood samples were drawn within the first 24 hours following the appearance of cardiac findings and the second samples were drawn within the 24 hours after the first sample. Besides troponin (Tn-I), C-reactive protein (CRP), lipid analysis which are cardiac and atherosclerotic biochemical markers, MMP-1, TIMP-1 and oxidized LDL levels were analyzed.

Results: A significant mild correlation was determined between Gensini Score and TIMP-1/MMP-1 ratio in patients with ACS ($r = 0.501$, $p < 0.05$). A statistically significant correlation between peripheral TIMP-1 and MMP-1 levels appeared only after 24 hours ($r = 0.811$, $p < 0.001$). Although in AMI group oxidized LDL levels were higher than patients with unstaibil angina pectoris, in all groups there was no correlation between oxidized LDL and the degree of tissuse damage.

Conclusion: TIMP-1/MMP-1 ratio could be a parameter that reflects the level of the myocardial damage and the atherosclerotic lesions in the early phase of acute coronary syndrome.

Key Words: Acute Coronary Syndrome; MMP-1; TIMP-1; Oxidized LDL

GİRİŞ

Ani ölümlerin başta gelen nedenlerinden biri olan akut koroner sendrom, etkilenen koroner arterdeki obstrüksiyonun derecesine, kollateral dolaşımın oluşup oluşmamasına, miyokarda etkilenen bölgenin hacmine ve oksijenlenmesine bağlı olarak farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar. Bu klinik farklılıklar stabil olmayan göğüs ağrısından minör miyokard hasarlı infarktüs ve akut miyokard infarktüsüne (AMI) kadar değişebilmektedir (1).

Akut koroner sendromun gelişiminde aterosklerotik plaklar rol alırken, bu plakların oluşması inflamatuvar süreçlerle yakından ilişkilidir. Aterosklerotik plakların ana komponenti kollajenin yıkımından sorumlu matriks metalloproteinaz (MMP)'lar plak yırtılmasında etkin rol alarak plak instabilitesine ve damarın

yeniden yapılanmasına neden olmaktadır. Damar endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlardan eksprese olabilen MMP-1 (2-4) ve onun doku inhibitörü olan TIMP-1'in yüksek düzeylerinin komplike plak gelişiminde rol oynadığı, aynı zamanda daha sonradan oluşabilecek kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (5-7). Akut koroner sendromlu hastalarda belirgin olarak yükseldiğini gösteren epidemiyolojik bir çalışmada MMP-1'in düzey değişimlerinin aynı zamanda hastaların klinik durumu ile de korole olduğu belirtilmiştir (8).

Damar dokusunu etkileyen oksidatif hasar, inflamatuvar süreç ve bunlarla ilişkili sitokinlerin aterom plakta MMP ve inhibitörlerinin düzeylerini proteoliz lehine dengelediği

düşünülmektedir (9). In vitro deneylerde damar düz kas hücrelerinde MMP-1 salınımının okside LDL varlığı ile tetiklendiği ve MMP-1'in mRNA düzeylerinin okside-LDL ile korele olduğu gösterilmiştir (10) ancak bunların miyokardial hasar oluşumu sürecindeki değişimleri klinik çalışmalarda henüz açıklık kazanmamıştır.

Biz bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda MMP-1, TIMP-1 ve okside-LDL düzeylerinin, kardiyak kateterizasyon işleminin etkilerinden bağımsız olarak, klinik bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 48 saat içindeki değişimlerini ve bu değişimlerin damar lezyonlarının ciddiyeti, yaygınlığı ve bilinen biyokimyasal kardiyak belirteçlerle olası ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran, klinik bulguların ortaya çıkmasından sonraki ilk 12 saat içinde laboratuvar ve elektrokardiografi (EKG) verileri doğrultusunda akut koroner sendrom tanısı konarak anjiyografi planlanan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Kardiyojenik şikayeti olmayan eş değer yaş grubunda bulunan toplam 17 birey kontrol grubu olarak değerlendirildi. Akut koroner sendromlu hastalar akut miyokard infarktüsü ve anstabil anjina pektorisli olarak iki gruba ayrıldı. 31 akut koroner sendrom tanısı alan hastaların yanı sıra koroner anjiyografi planlanan 8 stabil anjina pektorisli hasta ayrıca değerlendirildi.

Altı ay ve öncesinde MI öyküsü olan, perkütan koroner girişim ya da koroner arter by-pass öyküsü olan, ayrıca kalp yetmezliği, kardiyomyopati, ya da kalp kapak hastalığı bulunan hastalar, statin kullananlar, kanser hastaları, romatoid artrit gibi kronik ve inflamatuvar hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Etik kurul onayı ile çalışmaya katılacak tüm hastalar bilgilendirilip, yazılı olarak imzalı onamları alındı.

Akut koroner sendromlu hastalardan hastaneye başvurularından sonraki ilk 6.-12. saat

içinde ve ilk örnekte n sonraki 18.-36. saat içinde olmak üzere toplam iki kan örneği alındı. Matriks metallo proteinaz düzeylerinin stent implantasyonu veya balon anjiyoplasti sonrası yükselme riski nedeni ile (10,11) tüm kan örnekleri kateterizasyon işleminin önce alındı. Koruyucu ve antikoagülan içermeyen düz tüplere alınan kan örnekleri iki saat içinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlarına ayrıldı. Tüm serumlar 6 ayı geçmemek suretiyle -40°C'de analiz edilinceye kadar saklandı.

Anjiyografi işlemi yatrojenik invazyona bağlı değişikliklerden korunmak için kan örnekleri alındıktan sonra gerçekleştirildi. Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilen koroner anjiyografi işlemi bulgularına göre tıkalı damar sayısı, arter segmentlerinin tanımlanması ve koroner arter lezyonlarının yerleşimi değerlendirildi. Aterosklerotik plakların büyüklükleri tutulan damar ve lezyon sayısı da dikkate alınarak 'Modifiye Gensini Skoru' ile hesaplandı. Sorun belirlenmesi için lezyonların darlık yapıcı etkisine göre %25-49 arası darlıklar 1, %50-74 arası darlıklar 2, %75-89 arası darlıklar 4, %90-98 arası darlıklar 8, %99 darlık 16 ve %100 darlık 16 katsayısı ile çarpıldı. Lezyonların lokalizasyonuna göre ise sağ koroner arterin (RCA) proksimali, mid bölgesi ve distali 1 katsayısı ile çarpıldı. Sirkümfleks arterin proksimali 2.5, distali, optüs marjinal (OM), arka inen dalı (PD) 1, posterolateral dal (PL) 5 ile çarpıldı. Sol ana koroner arterdeki (MLCA) lezyonlar 5 ile çarpılırken devamında yer alan sol koroner arterin (LAD) proksimali 2.5, mid bölgesi 1.5, apikali 1, distali 0.5, birinci diagonal (1°) 1, ikinci diagonal (2°) 5 ile çarpıldı. Her bir lezyon için darlık ve lokalizasyon katsayıları çarpıldıktan sonra tüm lezyonların çarpımları toplanarak skor elde edildi (13).

Okside LDL (Immuno Diag., Germany), MMP-1 (Chemicon, USA) ve TIMP-1 (Biosource, USA) analizleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Kan lipit profili enzimatik kolorimetrik (Abbott, USA), CRP düzey-

leri immunotürbidimetrik (Abbott, USA) ve troponin I kemilüminesans (Siemens, USA) yöntem ile analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS 11.5 programı kullanılarak öncelikle ortalama değer ve standart sapmaları hesaplandı. Grupların ortalama değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olup olmadığını belirlemek için nonparametrik Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis ile anlamlı farklılık görülen parametreler için ikili grup analizi yapıldı. Grup sayısı 30'dan az olduğu için Mann Whitney U testi tercih edildi. Grup parametreleri arasındaki korelasyonu belirlemek için Spearman Korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubu (60±12 yıl) ve kontrol (59±11 yıl) grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Gruplar arasında sigara içimi, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların lipit profilleri değerlendirildiğinde kolesterol düzeyleri ortalaması miyokard infarktüs (MI)'lü, anstabil anjina pektoris (UAP)'li, stabil anjina pektoris (SAP)'li ve kontrol grubunda sırası ile 181.88±11.66, 191.33±8.14, 192±6.73, 207.06±9.61 mg/dL olarak saptandı. Trigliserid (TG) düzeyleri ortalaması ise yine sırası ile 187.25±17.65, 214.93±20.76, 123.63±5.74 ve 174.71±26.51 mg/dL olarak bulundu. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), LDL ve total kolesterol düzeyleri MI'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0.05).

Kardiyak biyokimyasal belirteçlerden Tn-I, CRP düzeyleri ile eş zamanlı alınan örneklerde ölçülen okside LDL, MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. MI'lı hastalarda bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saat içinde alınan örneklerde ölçülen Tn-I ve MMP-1'nin ilk örnekten 24 saat sonraki düzeylerinin arttığı, ancak unsta-

bil anjina pektorisli grupta bu parametrelerin 24 saatten sonra azalma eğiliminde olduğu saptandı. Hastaneye başvurduktan sonraki ilk 48 saat içinde gözlenen biyokimyasal değişimler Tablo 2'de özetlendi.

Hastaların okside LDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta 318.87±155.35, UAP'li grupta 145.42±65.62, SAP'li grupta 1333.22±397.45 ve kontrol grubunda 87.86±13.09 ng/mL olarak saptandı. 48. saatteki ikinci örnek okside LDL düzeyleri değerlendirildiğinde MI'lı grubun değerleri UAP'li grubunkine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 1).

Ayrıca SAP'li grupta okside LDL, TIMP-1 ve MMP-1 düzeylerinin, MI'lı grup, UAP'li grup ve kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu saptandı. SAP'li grupta Okside LDL ile TIMP-1/

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri.

Gruplar	n	HT %	DM %	Sigara %
MI	16	43.8	25	56.3
Anstabil AP	15	60	33.3	40
Stabil AP	8	75	25	37.5
Kontrol	17	41.2	23.5	29.4
Toplam	56	51.8	26.8	41.1

Myokard infarktüsü (MI); Angina Pektoris (AP); Hipertansiyon (HT); Diyabetes Mellitus (DM); Sigara: 1/2 paket/gün

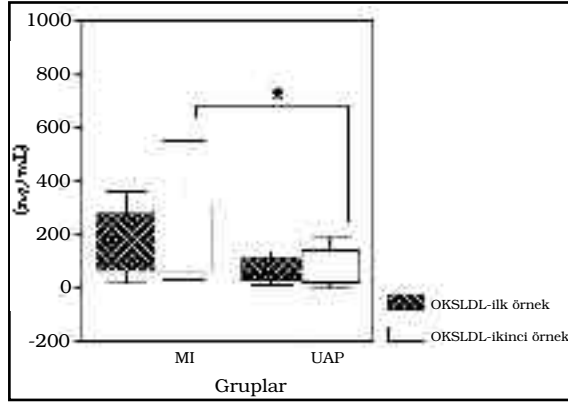
Tablo 2. Bulguların Ortaya Çıkışından Sonraki İlk 48 Saat İçinde Biyokimyasal Parametrelerin Değişimleri.

	Grup	N	Değişim Yüzdesi* (%)
MMP-1	MI	16	0,63
	UAP	15	-4,63
Okside LDL	MI	16	67,10
	UAP	15	13,68
CRP	MI	16	78,74
	UAP	15	89,78
Tn-I	MI	16	344,11
	UAP	15	-9,50
TIMP-1	MI	16	22,95
	UAP	15	18,24

*Değerler ilk 24 saat içinde alınan bazal düzey ile bundan 24 sonra alınan ikinci örnek arasındaki % değişim olarak ifade edilmiştir, MI: Miyokard infarktüsü, UAP: Anstabil Anjina Pektoris, Matris Metalloproteinaz-1 (MMP-1), C-reaktif protein (CRP), Troponin I (Tn-I), Matris Metalloproteinaz 1'in Doku İnhibitörü (TIMP-1))

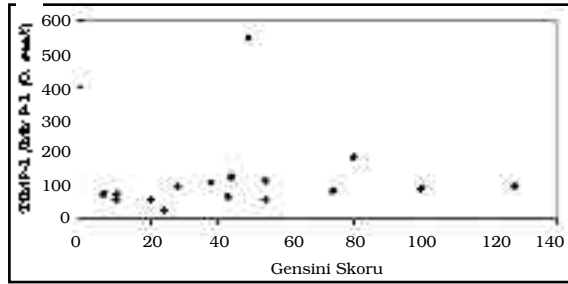
MMP-1 oranı arasında negatif bir korelasyon bulundu ($p: 0.004$, $r: -0.881$) ancak Gensini skoru ile anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tüm hastaların ilk 24 saat içinde alınan örneklerinde saptanan TIMP-1/MMP-1 oranlarının damar lezyonlarının derecesi ve



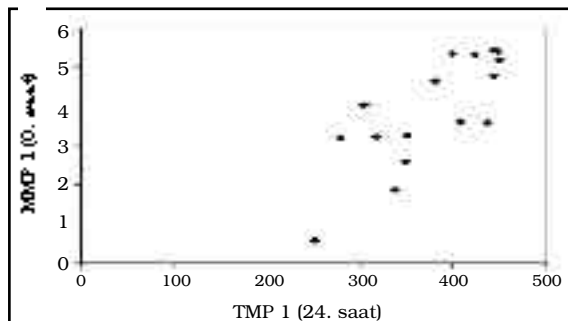
Şekil 1. Gruplara Göre İlk 48 Saat İçindeki Okside LDL Düzeyleri (ng/mL).

Myokard İnfarktüs (MI), $n=16$; Anstabil Anjina pectoris (UAP), $n=15$; $* (p<0.05)$



Şekil 2. Tüm Gruplar İçin İlk 24 Saat İçindeki TIMP-1/ MMP-1 Oranı ile Gensini Skoru Arasındaki İlişki.

($n=59$, $*p: 0.048$, $r: 0.501$)



Şekil 3. Tüm gruplarda 24 Saat Ara ile Ardışık Olarak Ölçülen MMP-1 ile TIMP-1 Arasındaki İlişki.

(ng/mL; $n= 39$, $*p: 0.001$, $r: 0.811$)

yaygınlığını gösteren gensini skoru ile orta derece pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Şekil 2).

Aterosklerotik damar lezyonlarında ekspresyonun artışı in-vitro ve in-vivo gösterilen MMP-1 düzeylerinin, TIMP-1 düzeyleri ile korelasyonunun ancak 24 saatten sonra istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($r: 0.811$, $p: 0.001$ Şekil 3). MMP-1 düzeyleri ve okside LDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

TARTIŞMA

Aterosklerotik plakların ana bileşeni hücrelerarası kollajen (14,15). aterosklerotik plaklarda bulunan düz kas, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilip eksprese edilebilen ana hücrelerarası kollajenaz olan MMP-1 tarafından metabolize edilebilir (2-4). MMP-1 salınımının okside LDL ile arttığı ve TIMP-1 ile inhibe olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (10,16-20). Tüm bu yapılan deneysel çalışmalar okside LDL'nin AKS'de bir belirteç olabileceğini ve aynı zamanda LDL'nin oksidasyonu ile MMP-1 salınımı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak yaptığımız literatür taramasına göre bu ilişki henüz klinik bir çalışmada gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda bu olası ilişkinin periferik kan örneklerine yansımaları değerlendirilmiştir. Ancak in-vitro deneylerde okside LDL'in MMP-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmesine karşın, bizim çalışmamızda bulguların ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saatte ve takip eden ikinci 24 saatte alınan periferik kan örneklerinde bu ilişki gösterilememiştir. AMI sonrası okside LDL düzeylerinin 24. saatte diğer gruplara göre anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu durum in-vivo olarak okside LDL ve MMP-1 arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ya da doku düzeyindeki değişimlerin periferik olarak belirgin olarak yansımaması olarak değerlendirilebilir.

Daha önceki çalışmalarda kardiyak kateterizasyon işleminin MMP-1, TIMP-1 ve okside

LDL düzeylerini etkilediği be lirtilmesi nedeni ile (11,12,21-23), bizim çalışmamızda tüm örnekler koroner anjiyografi girişimi öncesi alındı. Bunun yanı sıra analiz öncesi hata kaynaklarını azaltmak için kanlar standarde edilmiş zaman ve şekilde tek bir kişi tarafından alındı ve -40 derecede en fazla 1 ay süresince saklandı. Analiz performans ölçülerinin uygun olması ve rasgele hatadan kaçınmak amacı ile örnekler toplu olarak çalışıldı. Tüm bu bilgilerin ışığında daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak ve kardiyak kateterizasyon işleminin ölçülen parametreler üzerine olan etkisini bertaraf edilerek, çalışmamızda MI'lı hastalarda unstabil anjina pektorisli hastalara göre okside LDL belirgin olarak yüksek bulundu. Bu durum okside LDL düzeylerinin doku harabiyeti ile uyumlu olarak arttığını, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında üretiminin tetiklendiğini düşündürebilir. Ancak okside LDL yüksekliğinin ilk 24 saat içinde değil ancak bulguların ortaya çıkışından sonraki 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı artması, okside LDL'nin doku hasarını belirlemede erken bir belirteç olma potansiyelini ortadan kaldırmaktadır.

MI'lı hastalarda ilk 24 saatte ölçülen MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken, ilk örneklerdeki MMP-1 düzeyleri ile ancak bundan 24 saat sonra alınan örneklerdeki TIMP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Bu durum, erken doku hasarını tetiklediği düşünülen MMP-1'in hasar verici olası etkilerinin, in-vivo TIMP-1 düzeylerinin 48 saat içinde gözlemlenebilen artışı ile engellenilmeye çalışıldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda TIMP-1/MMP-1 oranları değerlendirildiğinde gruplar ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanamamakla birlikte damar lezyonlarının yaygınlığı ve ciddiyetini gösteren Gensini Skoru ile TIMP-1/MMP-1 oranı arasında orta derecede bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Geniş gruplarda yapılan uzun süre izlemli klinik çalışmalarda TIMP-1 ya da TIMP-1/MMP-9 oranı kardiyak

ölümler için bağımsız bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir (5,6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TIMP-1 ve MMP-1 oranı ile lezyonların yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunması MMP-1 ve TIMP-1'in eş zamanlı değerlendirilmesinin AKS'lu hastaların doku hasarının belirlenmesinde kullanılabilecek non-invaziv bir parametre olma potansiyelini desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca değerlendirilen SAP'li hastalarda MMP-1, okside LDL ve TIMP-1 düzeylerinde kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptandı. Benzer şekilde CRP düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak ilginç olarak stabil anjina pektorisli hastaların koroner anjiyografi bulguları normal olarak değerlendirildi. Bu hastaların koroner anjiyografi bulguları ile uyumlu olarak Tn-I düzeylerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu ve hatta AKS'li grup ile kıyaslandığında Tn-I değerleri belirgin olarak düşüktü. Diğer taraftan SAP'li grupta MMP-1, TIMP-1 düzeyleri diğer gruplara göre yüksekken, TIMP-1/MMP-1 oranları yönünden diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamaması ve bunlara ek olarak okside LDL ile TIMP-1/MMP-1 oranı arasında ise negatif bir korelasyon belirlenmesi MMP-1 ve TIMP-1'in birlikte değerlendirilmelerinin daha uygun olacağı hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte gruptaki hasta sayısının az olmasının çalışmamıza kısıtlılık getiren bir faktör olduğu göz önüne alınmalıdır.

Tüm gruplara baktığımızda TIMP-1'in ancak 24 saat sonra MMP-1 düzeyleri ile korelasyonu ve stabil anjina pektorisli hastalarda gözlenen belirgin yüksekliği, doku hasarını tetikleyen matriks metalloproteinazların etkilerini ilk 24 saat içinde olmasa da uzun dönemde önlemeye çalıştığını düşündürmektedir.

AKS oluşumu, lipit ve lipoprotein metabolizması arasındaki yakın ilişki geçmişte yapılan birçok çalışmada gösterilmiş ve bireyler

koroner kalp hastalığına yakalanma riski açısından sahip oldukları lipoprotein düzeylerine göre belirli risk derecelendirilmesine tabi olmuşlardır. Bizim çalışmamızda da beklenildiği şekilde MI'lı grup ile UAP'li grubun HDL düzeyleri ve MI'lı grubun total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bununla birlikte MI'lı hastalarda diğer gruplara göre tespit edilen kolesterol düşüklüğünün daha önceki çalışmalar ile de uyumlu olarak (24, 25) MI'dan hemen sonra alınan kan örneklerinde beklenen bir durum olduğu düşünülebilir.

Yaptığımız çalışmada Tn-I düzeyleri MI'lı ve UAP'li gruplarda beklenildiği gibi diğer gruplara göre daha yüksek, yine benzer şekilde vasküler inflamasyonun bir göstergesi olan CRP düzeyleri de AKS'li hastalardaki düzeylerin kontrol grubu ve SAP'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Troponin-I MI'lı hastalarda ilk 48 saat içinde yaklaşık %348 civarında bir artış gösterirken, doku nekrozu gelişmemiş anstabil anjina pektorisli hastalarda düşüş belirlendi. Kardiyak CRP düzeylerin ise hem MI'lı hem de unstabil anjina pektorisli hastalarda bulguların başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde yaklaşık olarak ortalama % 85 artma eğiliminde olduğu tespit edildi (Tablo 2). Bu durum doku hasarını göstermede troponin I'nın CRP'ye göre daha spesifik bir belirleyici olduğunu düşündürülebilir. Diğer taraftan, aynı zaman diliminde MMP-1 ve doku inhibitörü TIMP-1'e baktığımızda, metallo proteinaz enziminden çok inhibitörü TIMP-1'in artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Ancak MI'lı ve unstabil hastalar arasında % değişim oranı açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. Okside LDL ise MI'lı grupta baskın olmak üzere anstabil grupta da artma eğilimindedir.

Sonuç olarak çalışmamızda MMP-1, TIMP-1 ve okside LDL'nin tek başına kullanımının halihazırda kullanılan akut faz reaktanı CRP ve Tn-I gibi kardiyak belirteçlere tanısız üstünlüğü gösterilememiştir. Tn-I'nın doku

hasarı için oldukça duyarlı bir belirteç olduğu ve hastaların takibinde öncelikle kullanılması gereken parametrelerden biri olması gerektiği çalışmamız ile doğrulanmıştır.

MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin ise AKS'li hastalarda tanısız bir belirteç olmaktan çok, hastalığın derecesini ve lezyonun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda MI'lı hasta grubunda damar lezyonunun yaygınlığını gösteren Gensini Skoru ile bulguların ortaya çıkışından sonra ilk 24 saat içindeki TIMP-1/MMP-1 oranı arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. AKS'li hastalarda erken dönemde MMP-1, TIMP-1 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi hastalığın derecesi ve aterosklerotik lezyonun yaygınlığı hakkında fikir verebilir. Ancak bu parametrelerin non-invaziv bir belirteç olarak kullanımı daha geniş gruplarda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Peter Mills (Ed.). Education in Heart. 2001; Volume 1: 15-17.
2. Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, Hatsukami T, Welgus HG, Alpers CE, Clowes AW. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92(6): 1393-8.
3. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole R, Billingham RC, Libby P. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999; 99(19): 2503-9.
4. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matriksmetalloproteinases and matriks-degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94(6): 2493-503.
5. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006; 27(2): 150-6.
6. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151(5): 1-8.

7. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matriksmetaloproteinase-9 and tissue inhibitor of metaloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001; 141(2): 211-7.
8. Tanındı A, Şahinarslan A, Elberg S, Cemri M. Relationship Between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2011; 5: 110-6.
9. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69(3): 625-35.
10. Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL stimulates matriksmetaloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(11): 2640-7.
11. Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, Deux JF, De Benedetti E, Badier-Commander C, Brambilla E, Henin D, Steg PG, Jacob MP. Differential expression of matriksmetaloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation* 2001 26; 103(25): 3117-22.
12. Eckart RE, Uyehara CF, Shry EA, Furgerson JL, Krasuski RA. Matriksmetaloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J Interv Cardiol* 2004; 17(1):27-31.
13. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51(5): 606.
14. Shekhonin BV, Domogatsky SP, Muzykantov VR, Idelson GL, Rukosuev VS. Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall: immunomorphological characteristics. *Colla Relat Res* 1985; 5(4): 335-68.
15. Rekhter MD, Zhang K, Narayanan AS, Phan S, Schork MA, Gordon D. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis: localization to specific plaque regions. *Am J Pathol* 1993; 143(6): 1634-48.
16. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matriksmetaloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2007; 23(9): 727-35.
17. Akiba S, Kumazawa S, Yamaguchi H, Hontani N, Matsumoto T, Ikeda T, Oka M, Sato T. Acceleration of matriksmetaloproteinase-1 production and activation of platelet-derived growth factor receptor beta in human coronary smooth muscle cells by oxidized LDL and 4-hydroxynonenal. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(8): 797-804.
18. Akiba S, Yamaguchi H, Kumazawa S, Oka M, Sato T. Suppression of oxidized LDL-induced PDGF receptor beta activation by ginkgo biloba extract reduces MMP-1 production in coronary smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14(5):2 19-25.
19. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Sawamura T, Fujita M, Yanazume T, Toyokuni S, Adachi S, Kihara Y, Sasayama S. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation* 2001; 11; 104(24): 2948-54.
20. Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Antakli T, Mehta JL. LOX-1 inhibition in myocardial ischemia-reperfusion injury: modulation of MMP-1 and inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(5): 795-801.
21. Uno M, Harada M, Takimato O, Kitazato KT, Suzue A, Yonea K, Morita N, Itabe H, Nagahiro S. Elevation of plazma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and predictive of infarct enlargement. *Neurol Res* 2005; 27(1): 94-102.
22. Naruko T, Ueda M, Ehara S, Itoh A, Haze K, Shirai N, Ikura Y, Ohsawa M, Itabe H, Kobayashi Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Becker AE. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(4): 877-85.
23. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, Curtiss LK, Witztum JL, Strauss BH. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein (a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004; 109(25): 3164-70.
24. Windler E, Ewers-Grabow U, Thierry J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig* 1994; 72 (12): 939-43.
25. Onder G, Landi F, Volpato S, Fellin R, Carbonin P, Gambassi G, Bernabei R. Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 115(4): 265-71.

Yazışma adresi:

Dr. Pınar Akan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir
Tel : 0 232 412 25 51
E-posta: pinar.akan@deu.edu.tr
