

Akut Koroner Sendromlu Genç Hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve CC Kemokin Reseptörü Tip 2 Gen Polimorfizmlerinin Klinik Önemi

Clinical Significance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and CC Chemokine Receptor Type 2 Gene Polymorphisms in Young Patients with Acute Coronary Syndrome

Mustafa Begenç TAŞCANOV¹ , Şenol ÇİTLİ² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Rize, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Akut koroner sendrom (AKS), küresel ölümlerin birincil nedenidir. Genç nüfus arasında AKS'nin risk faktörlerini ve altta yatan nedenlerini belirleme konusunda özel bir endişe vardır. Genetik faktörler, hastalıkları önleme ve erken teşhis açısından günümüzde popüler bir çalışma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmada, genç akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) (A-2518G) ve C-C kemokin reseptör tip 2 (CCR2) (G190A) gen polimorfizmlerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Genç AKS'li (<40 yaş) 63 hasta ile koroner arterleri normal olan 103 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) gen polimorfizmleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında MCP-1 gen polimorfizmi genotip açısından önemli ölçüde farklılık göstermekte iken ($p = 0.021$), CCR2 gen polimorfizmi iki grup arasında benzer olarak saptandı. MCP-1 geninin hasta ve kontrol grubunda genotipik dağılım sıklığına bakıldığında, hasta grupta GG (%12.7'e karşın %3.7) ve AA (%54'e karşın %45.8) sıklığı daha fazla iken, AG (%33.3'e karşın %50.5) sıklığının daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada genç AKS'li hasta grubunda MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin yüksek olduğu ve koroner arter riski ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: C-C kemokin reseptörü tip 2, genç akut koroner sendrom, Monosit Kemoatraktan Protein-1

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is the primary reason of death global. There is a special concern in identifying risk factors and underlying causes of ACS in young population. Genetic factors have currently become a popular study topic in terms of disease prevention and early diagnosis. In this study, we aimed to investigate the clinical importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1(MCP-1) (A-2518G) and C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) (G190A) gene polymorphisms in patients with young ACS.

Materials and Methods: 63 patients with young ACS (<40 years), and 103 patients who have normal coronary arteries were included in this study. MCP-1(A-2518G) and CCR2(G190A) gene polymorphisms were measured in all patients.

Results: Although MCP-1 gene polymorphism was significantly different between the patient and control groups in terms of genotype ($p = 0.021$), CCR2 gene polymorphism was found to be similar between the two groups. When the genotypic distribution frequency of the MCP-1 gene in the patient and control groups was examined; it was detected that the frequency of GG (12.7% vs. 3.7%) and AA (45.8% vs. 54%) was higher, whereas the frequency of AG (33.3% vs. 50.5%) was lower in the patient group.

Conclusions: In this study, it was determined that the MCP-1 (A-2518G) GG genotype was high in the young patient with ACS and was associated with coronary artery risk.

Key Words: C-C chemokine receptor type 2, young acute coronary syndrome, Monocyte Chemoattractant Protein-1

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mustafa Begenc TASCANOV
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü, Haliliye/Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drbegenc@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 07.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1126015

Giriş

Koroner arter hastalığının (KAH) toplumdaki önemi; miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık sorunları ve getirdiği sosyo-ekonomik yükler nedeniyle giderek artmaktadır (1,2). KAH'ın genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı ve hastalığın görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte, son zamanlarda erken yaşlarda KAH görülme sıklığının da arttığı saptanmıştır (2,3). Genç nüfusta KAH'ın risk faktörlerinin ve altta yatan nedenlerin belirlenmesi özel ilgi konusudur (4). Risk faktörlerinin belirlenmesi ve değiştirilmesi muhtemelen hastalığın ilerlemesini önleyebilir ve/veya yavaşlatabilir. Şu anda, inflamatuvar belirteçler, homosistein ve prokoagulanlar dahil olmak üzere KAH'ın patogenezi açıklayan yeni konvansiyonel olmayan risk faktörleri bildirilmiştir (3,5,6-7).

Ateroskleroz, patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı kronik bir hastalıktır (8). Kemokinler inflamasyonu tetikleyen parametrelerden biridir. Kemokinler, inflamasyonun önemli bir göstergesidir ve doku hasarı, alerjiler, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ile ilişkili olduğu öne sürülen geniş bir polipeptit ailesinden oluşur. Bu kemokinlerden biri de MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) proteinidir (9). Bu protein aynı isimle adlandırılan MCP-1 (alternatif isim CCL2 geni) geni tarafından kodlanır ve mononükleer hücrelerin aktivasyonunda ve inflamasyon bölgesine göçlerinde önemli rol oynar. MCP-1 proteini hücre üzerindeki etkisini CCR2 reseptörü aracılığıyla gösterir. CCR2 reseptörü, aynı adı taşıyan CCR2 geni tarafından kodlanır. Bu genlerdeki polimorfizmlerin farklı hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. MCP-1 geninin fonksiyonel bir polimorfizmi olan ve ekspresyonunu etkileyen MCP-1(A-2518G) (rs1024611) polimorfizmidir. CCR2 geninde ise önemli olan ve fonksiyonunu etkileyen CCR2(G190A) (rs1799864) polimorfizmidir (9-11).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde genç AKS'nin MCP-1 ve onun reseptörü CCR2 gen polimorfizmleri ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, genç AKS tanılı hastalarda MCP-1(A-2518G) ve CCR2(G190A) gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma kesitsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. 63 genç AKS'li hasta (<40 yaş) ve stabil anjina pectoris tansiyolu anjio endikasyonu olan ve koroner arterleri normal tespit edilen 103 hasta bu çalışmaya dahil edildi.

AKS şu şekilde sınıflandırıldı: 20 dakikayı aşan iskemik göğüs ağrısı olan, ağrısı nitratlarla azalmayan ve son 48 saat içinde ortaya çıkan, serum troponin düzeyleri normal olan ve elektrokardiyografide (EKG); ST-segment sapması olan veya olmayan hastalarda kararsız angina pectoris (USAP); hasta klinik takip sırasında kardiyak biyobelirteç seviyelerinde (troponin I ve kreatin kinazMB) bir artış geliştirdiyse ST elevasyonlu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI); en az 2 ardışık derivasyonda [erkeklerde >2 mm (0,2 mV), kadınlarda >1,5 mm (0,15 mV)] veya V2-V3 derivasyonlarında ve/veya diğer bitişik göğüs veya ekstremitelerinde derivasyonlarında >1 mm

(0,1 mV) kalıcı ST ve J noktası yükselmesi varsa ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI); olarak tanımlandı (3). Bilinen aterosklerotik koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, şiddetli kalp kapak hastalığı, akut enfeksiyon, romatizmal veya hematolojik hastalık, karaciğer hastalığı, renal hastalık öyküsü olanlar ve genetik hastalık hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Genç AKS'ye karşı benzer bir kontrol grubunun kullanılması sonuçları olumsuz etkileyebilir. Kontrol grubundaki kişilerin gelecekte miyokard enfarktüsü geçirmeyeceği garanti edilemediğinden, yaş sınırına ulaşmış (çalışmamızda 40 yaş üstü) kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur (3).

Bu çalışma yerel etik komitemiz (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07/08/2018 tarih, 18-KAEK-188 karar) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu kılavuzlarına göre yapıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Tüm hastalara standart Judkins tekniği kullanılarak femoral veya radyal erişim yoluyla koroner anjiyografi yapıldı.

Genetik analizi

Hastalardan alınan 5cc EDTAlı kan örneğinden DNA izolasyon kiti kullanılarak üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda DNA izolasyonu yapılmıştır. MCP-1 (rs1024611) ve CCR2 (rs1799864) varyasyonları uygun primerler kullanılarak PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile çoğaltılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/µl olacak şekilde primer çifti kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksiniükleotidtrifosfatlar ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 µl 'ye dH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 30 sn. denatürasyon, 58 °C- 52 °C' de 30sn hibridizasyon, 72 °C' de 30 sn uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir. PCR sonrası ürünler agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmiştir. PCR ürünlerinden Nextera XT DNA kütüpane hazırlama kiti kullanılarak kütüphane hazırlanmış ve MiSeq Reagent Kits v2 kullanılarak hazırlanan kütüphaneler MiSeq cihazında yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar IGV (Integrative Genomics Viewer) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics yazılımı (versiyon 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılıma göre Mean ± SD ve medyan (25 ve 75 çeyrek) olarak ifade edildi. İki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Student's T testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonunun temel demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun temel laboratuvar ve demografik özellikleri

Değişkenler	Genç AKS gurubu (n=63)	Kontrol gurubu (n=107)	P
Yaş, yıl	38.1 ± 3.4	51.1 ± 7.9	0.001
Erkek cinsiyet, %	38 (60)	66 (62)	0.860
VKI, kg/m ²	27.4 ± 2.3	26.9 ± 2.8	0.382
Diabetes mellitus, %	14 (22)	16 (15)	0.230
Hipertansiyon, %	18 (29)	20 (19)	0.135
Sigara %	17 (27)	21 (20)	0.266
SKB,mmHg	128.2 ± 11.9	126.9 ± 12.5	0.524
DKB,mmHg	75.5 ± 7.3	75.8 ± 8.1	0.804
Total Kolesterol, mg/dl	169.2 ± 53.2	169.4 ± 37.1	0.971
Low density cholesterol, mg/dl	102.78 ± 32.4	101.7 ± 30.1	0.828
High density cholesterol, mg/dl	34 (30-40)	40 (34-52)	0.001
Trigliserit, mg/dl	168 (103-219)	148 (102-209)	0.198
Glukoz, mg/dl	93 (90-101)	95 (90-100)	0.937
Üre, mg/dl	29.9 ± 10.1	30.8 ± 10.6	0.474
Kreatinin, mg/dl	0.86 ± 0.2	0.84 ± 0.2	0.445
Sodyum, mmol/l	139.9 ± 4.0	139.1 ± 3.7	0.174
Potasyum, mmol/l	4.3 ± 0.42	4.2 ± 0.44	0.854
Hemoglobin, gr/dl	13.6 ± 1.9	13.5 ± 1.7	0.731
Beyaz Küre,10 ³ /µl	10.8 ± 3.4	10.6 ± 2.9	0.999
Platelet, 10 ³ /µl	251.9 ± 56.8	244.0 ± 57.7	0.386
ESH, mm/saat	27(11-42)	13(6-27)	0.003
hsCRP, mg/dl	6.7(2.5-10)	2.9(0.8-7.0)	<0.001
Ejeksiyon fraksiyon, %	53.5 ± 5.0	57.1 ± 6.9	<0.001

Kısaltmalar: ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, VKI: Vücut – kitle indeksi; hsCRP:high sensitive C-reactive protein, DKB: diyastolik kan basıncı; SKB: sistolik kan basıncı

Genç AKS hastaları ve kontrol gurubu arasında cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diyabet ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p = 0.001$). Laboratuvar parametrelerine bakıldığında; genç AKS hastalarında yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ($p < 0.001$) ve eritrosit sedimentasyon hızı ($p = 0.003$) anlamlı olarak daha yüksek iken, yüksek yoğunluklu lipoprotein ($p = 0.001$) ise anlamlı olarak daha düşük idi. Genç AKS dağılımı USAP 13(%21), NSTEMI 19(%30), STEMI 31(%49) olarak tespit edildi.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunda MCP-1 (A-2518G) polimorfizminin genotip ve alel dağılımı

	MCP-1	Genç AKS n=63	Kontrol Gurubu n=107	P
Geno tip	AA (normal)	34 (54)	49 (45.8)	0.021
	AG (heterozigot)	21(33.3)	54 (50.5)	
	GG (homozigot)	8 (12.7)	4 (3.7)	
Alel	A	89(70.6)	152 (71)	0.939
	G	37(29.4)	62(29)	

MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) polimorfizminin çalışma gruplarındaki genotip ve alel dağılımı Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında MCP 1 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, CCR2 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi. MCP-1 geninin hasta ve kontrol grubunda genotipik dağılım sıklığına bakıldığında, hasta grupta GG (%12.7'e karşın %3.7) ve AA (%54'e karşın %45.8) sıklığı daha fazla

iken, AG (%33.3'e karşın %50.5) sıklığının daha düşük olduğu tespit edildi ($p = 0.021$). Ancak alel frekansları arasında bir ilişki bulunmadı ($p = 0.939$) (Tablo 2). Yine CCR2 geninde de

her iki grup arasında alel frekansları açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0.676$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunda CCR2 (G190A) polimorfizminin genotip ve alel dağılımı

	CCR2	Genç AKS n=63	Kontrol Gurubu n=107	P
Gen	GG (normal)	54 (85.7)	91 (85)	0.543
	AG (heterozigot)	9 (14.3)	14 (13.1)	
	AA (homozigot)	0(0)	2 (1.9)	
Alel	A	117 (92.9)	196 (91.6)	0.676
	G	9 (7.1)	18 (8.4)	

Tartışma

MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) genotiplerinin genç AKS üzerindeki etkisini araştırdığımız bu çalışmamızda, MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS'de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalık riskiyle ilişkili olduğunu bulduk. Ancak, MCP1'in reseptörü olan CCR2'nin G190A genotipleme açısından ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya çapında morbidite ve ölümün önde gelen nedenidir. İleri yaş önemli risk faktörlerinden biri olmasına rağmen genç yaşta sıklığı artmaktadır (2,12). Vasküler hücreler ve çeşitli lökosit türlerinin etkileşi-

minden kaynaklanan kronik ve akut inflamasyon, aterosklerozun başlıca nedenlerinden biridir. Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, inflamasyonun çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynadığı fikrini desteklemektedir (8,13). Bu çalışmada da inflamatuvar belirteçler olarak hs-CRP ve ESH'yi değerlendirdik. Bu parametrelerin önceki çalışmalara benzer şekilde, genç AKS hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk (8,14-15)

Aterosklerozun başlama mekanizmasına büyük ilgi vardır ve vasküler dokuda lökosit infiltrasyonunu başlatan sinyaller, terapötik hedefler olma potansiyelleri nedeniyle odaklanmıştır. Lökositlerin belirli bir dokuya çekilmesi ve bağlanması, lokal inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesi için esastır. Bu olaydaki ana süreç, kemotaktik sitokinler (kemokinler) tarafından kontrol edilir. Kemokinler, dolaşımdaki lökositlerin hareketini inflamasyon veya hasar bölgelerine yönlendiren küçük heparin bağlayıcı proteinlerdir (13-16). Yapısal ve işlevsel farklılıklarına göre büyük ailelere ayrılan yaklaşık 50 insan kemokini vardır. Bu kemokinlerden biri MCP-1 proteindir. MCP-1, CCL2 geni tarafından kodlanır (17). Son kanıtlar, MCP-1'in monosit ve makrofaj göçünü ve infiltrasyonunu spesifik olarak düzenleyen en önemli kemokinlerden biri olduğunu göstermiştir. Son yıllarda MCP-1 gen polimorfizmi ile inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır (18). MCP-1'in kardiyovasküler hastalıkların başlamasında ve patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği de öne sürülmüştür (10,16).

Daha önce yapılan çalışmalarda MCP-1'in (A-2518G) ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9-10,16). Ancak başka bir çalışmada MCP-1'in (A-2518G) ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir (19). Muhtemel sebep çalışma tasarımıdaki farklılıklar nedeniyle olabilir. Bu çalışmada, genç AKS'li hastalarda MCP-1 (A-2518G) gen polimorfizminin klinik önemini analiz ettik. Bu çalışmada MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgu genç AKS hastalarında MCP-1 (-2518A>G) GG genotipini taşımanın, inflamasyon bölgesine monosit/makrofaj göçünü artırabileceğini ve bununda vasküler inflamasyon gelişimini şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir. Olası bir vasküler inflamasyondaki artış, aterosklerozisi hem başlatılabilir hem de başlayan bir aterosklerozis sürecini hızlandırabilir. Saptadığımız bu bulgu ileri fonksiyon çalışmaları ile desteklenmelidir.

Bu çalışmanın temel kısıtlılığı, tek merkezde yapılmış olması ve görece az sayıda hastayı içermesidir. Genetik polimorfizm bölgeye ve ırka göre farklılık gösterebilir. MCP-1'in (A-2518G) genç AKS 'nin gelişimi üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmada MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.

Etik onam: Bu çalışma yerel etik komitemiz (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 07/08/2018 tarih, 18-KAEK-188 karar) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu kılavuzlarına göre yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.B.T., Ş.Ç.

Literatür Tarama: M.B.T., Ş.Ç.

Tasarım: M.B.T., Ş.Ç.

Veri toplama: M.B.T., Ş.Ç.

Analiz ve yorum: M.B.T., Ş.Ç.

Makale yazımı: M.B.T., Ş.Ç.

Eleştirel incelenmesi: M.B.T., Ş.Ç.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
2. Usalp, S. Kalp Hastalıklarında Cinsiyetin Rolü: Kalp ve Cinsiyet. *International Journal of Current Medical and Biological Sciences.*2021(1-6),
3. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, Koyuncu I, et al. Comparisons of microbiota-generated metabolites in patients with young and elderly acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2020 ;24(3):175-182.
4. Gündüz R, Usalp S. Genç Kalp Krizlerinde Klinik, Laboratuvar ve Anjiyografi Özellikleri: Çok merkezli Retrospektif Çalışma. *CBU-SBED.* 2022; 9(1):126-130
5. Usalp S, Altuntaş E, Bağrıtan B, Yücel E, Bayraktar A, Özdemir B, et al. İlk Defa Akut Koroner Sendromla Başvuran Diabetes Mellituslu Hastalarda Enflamatuvar Parameteler ve Homosistein İkilemi. *MN Kardiyoloji.* 2021;28(4):206-212
6. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.*2017;18(3):109-114.
7. Tsai WC, Wu KY, Lin GM, Chen SJ, Lin WS, Yang SP, et al. Clinical Characteristics of Patients Less than Forty Years Old with Coronary Artery Disease in Taiwan: A Cross-Sectional Study. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(3):233-240.
8. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, Gönül A, et al. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):376.
9. Yuasa S, Maruyama T, Yamamoto Y, Hirose H, Kawai T, Matsunaga-Irie S, et al. MCP-1 gene A-2518G polymorphism and carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(3):193-8.
10. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-326.
11. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(4):667-79.
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-241.
13. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:165-197.
14. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol.* 2017;50(6):876-883.

15. Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altiparmak IH. Comparing the Diagnostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio With Other Inflammatory Markers in Patients With Stable Angina Pectoris. *Angiology*. 2020;71(4):360-365.
16. Nyquist PA, Winkler CA, McKenzie LM, Yanek LR, Becker LC, Becker DM. Single nucleotide polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor act synergistically to increase the risk of carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):124-130.
17. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*. 2004;95(9):858-66.
18. Chen W, Cui J, Xiang G, Zhang J, Gao H. Association between MCP-1 -2518A>G polymorphism and asthma susceptibility: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2019 ;52(11):8549.
19. Cam SF, Sekuri C, Sagcan A, Ercan E, Tengiz I, Alioglu E, Berdeli A. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism in Turkish patients with premature coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):801-5.