

T. C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALARINDA İNTERLÖKİN (IL)1, 6 ve
10 ile TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (TNF) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN OLASI ROLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Bilim Uzmanı Nil DOĞRUER ÜNAL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ

MERSİN – 2012

T. C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALARINDA İNTERLÖKİN (IL)1, 6 ve
10 ile TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR (TNF) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN OLASI ROLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Bilim Uzmanı Nil DOĞRUER ÜNAL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ

Tez No: 28

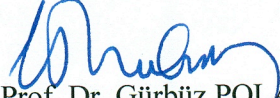
Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TB (ZNÜ) 2008-8 DR kodlu proje olarak desteklenmiştir.

MERSİN-2012

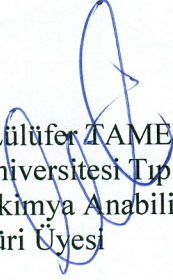
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Koronar Arter Hastalarında İnterlökin(IL)1, 6 ve 10 İle Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Gen Polimorfizmlerinin Olası Rollerinin Araştırılması ” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

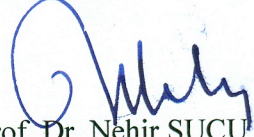
Tez Savunma Tarihi 15/08/2012



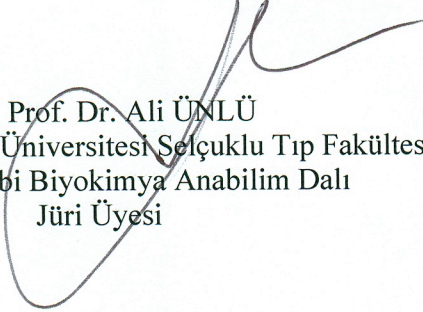
Prof. Dr. Gürbüz POLAT
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



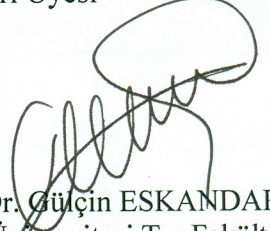
Prof. Dr. Lülüfer TAMER GÜMÜŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Prof. Dr. Nehir SUCU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Prof. Dr. Ali ÜNLÜ
Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



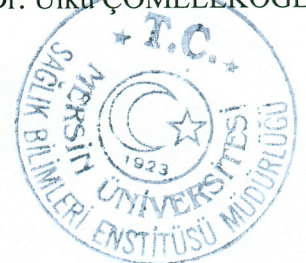
Doç. Dr. Gülçin ESKANDARI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun...29.8.2012.....tarih ve...236.....sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU



TEŞEKKÜR

Akademik eğitimim süresi boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta danışman hocam olmak üzere bütün hocalarıma teşekkür ederim. Bilmek, bildiğini öğretmek yanında insani değerler eşliğinde sorunların nasıl çözülebileceğiyle ilgili de çok iyi birer örnek oldunuz.

Prof. Dr. Lülüfer Tamer GÜMÜŞ kolayca vazgeçmemem gerektiğini öğrendim sizden. Prof. Dr. Gürbüz POLAT, aklıma takılanlara her zaman doğru bir yanıt alabileceğimi biliyordum. Doç. Dr. Burak ÇİMEN, ilk günlerden beri, bizle ilgili ya da değil, ne çok kereler, unutuldu sandığım bir dolu değer hala yaşadığını gösterdiniz. Doç. Dr. Gülçin ESKANDARİ, Doç. Dr. Necati MUŞLU, yapacaksam en iyisini yapmaya çalışmalıyım, sizin gibi. Beni dinlediğiniz için de teşekkürler. En keskin köşelerde çok önemliydi.

O ilk adım atılmasa, bu sayfa olmayacaktı. Prof. Uğur ATİK, iyi bir hoca olmanın ne demek olduğunu öğretmeniz bir yana, benim için ikinci perdenin mimarı da oldunuz. Hangi teşekkür buna yeter, emin değilim.

Tezime ait çalışma grubu örneklerinin toplanması ve klinik süreçte rol alan Kalp Damar Cerrahisi AD öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nehir SUCU'ya, Kardiyoloji AD Öğretim üyelerinden Doç. Dr. Dilek ÇİÇEK YILMAZ'a, Dr. Ezgi MERT YAŞA'ya emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmam sırasında katkıda bulunan Biyokimya AD çalışanlarına yardımları, arkadaşlarıma fikirleri ve her türlü destekleri için teşekkür ederim.

Tezimin istatistikleri konusundaki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Mehmet Ali SUNGUR'a teşekkür ederim.

Her biri, varlıklarıyla hayatımda “çok sevmenin” bir ucunu oluşturan ailem;

Siz olmasanız, bu kadar arkamda durmasanız, tek başıma yapamazdım.

Eliz'im, Günce'm iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ÖZET	xvii
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Aterogeneizde Güncel Kavramlar	4
2.2. Ateroskleroz ve Sitokinler	7
2.3. Aterosklerotik Sitokin Ağı.....	7
2.3.1. Sitokin Ailesi	7
2.3.2. Sitokin İlişkili Sinyal Yolakları	9
2.3.3. Aterosklerozda Sitokin Üretiminin İndüksiyonu	12
2.3.3.1. Primer Tetikleyiciler	12
2.3.3.2. Sekonder Tetikleyiciler	13
2.3.4. Aterosklerotik Plakta Sitokinler ve Sitokin Reseptörleri	17

2.3.4.1. Plakta Sitokin Ekspresyonu	17
2.3.4.2. Hücresel Sitokin Kaynakları	18
2.3.5. Sitokinlerin Biyolojik Etkileri	20
2.3.5.1. Endotelial Geçirgenliğe Etkileri	20
2.3.5.2. Adezyon Moleküllerinin Aktivasyonu ve Kemokin Ekspresyonuna Etkileri	21
2.3.5.3.Çöpçü Reseptör Ekspresyonu ve Lipit Metabolizmasına Etkileri	21
2.3.5.4.Düz Kas Hücre (SMC) Göçü/Çoğalmasına Etkileri	23
2.3.5.5. Ekstraselüler Matriksin Yeniden Yapılandırılmasının Düzenlenmesine Etkileri	23
2.3.5.6. Vasküler Progenitor Hücrelerin Mobilizasyonuna Etkileri	24
2.3.5.7 Neovaskularizasyonun Düzenlenmesine Etkileri	24
2.3.5.8. Apoptozun İndüksiyonuna Etkileri	24
2.3.5.9. Fibrinoliz ve Prokoagulan Aktivitenin Düzenlenmesine Etkileri	25
2.3.5.10. İmmün Yanıtın Düzenlenmesine Etkileri	26
2.3.6. Aterosklerotik Patojenik İmmün Yanıtta Sitokinler	27
2.3.6.1. Sitokinler ve Dendritik Hücre (DH) Olgunlaşması	27
2.3.6.2. Sitokinler ve T Yardımcı Hücre (Th) Farklılaşması	29
2.3.6.3. Aterosklerozda Regülatuar T Hücreler (Treg) ve Sitokinler..	29
2.4. Plak Gelişimi ve Stabilitesinin Sitokinler ve Sitokin Reseptörleriyle Düzenlenmesi	31
2.4.1. Aterosklerozda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10'un Olası Rollerini	32
2.4.1.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)	32
2.4.1.2. İnterlökin 1 (IL-1)	37
2.4.1.3. İnterlökin 6 (IL-6)	40
2.4.1.4. İnterlökin 10 (IL-10)	43

2.5. Aterosklerozda Risk Faktörleri	45
2.5.1. Risk Faktörleri Hakkında Genel Kavramlar	45
2.5.2. Konvansiyonel Risk Faktörleri	46
2.5.2.1. Sigara	46
2.5.2.2. Hipertansiyon	48
2.5.2.3. Aterojen Lipoproteinler	49
2.5.2.4. Metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabet	53
2.5.2.5. Fiziksel inaktivite	55
2.5.2.6. Yaş ve Cinsiyet	55
2.5.2.7. Aile Öyküsü	56
2.5.3. Aday Risk Faktörleri	56
2.5.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Araç ve Gereçler.....	58
3.1.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler.....	58
3.1.2. Alet ve Gereçler	58
3.1.3. Kullanılan Kitler	59
3.2. Kullanılan Ayıraçlar ve Hazırlanması	59
3.3. Çalışma Grubu ve Örnek Alımı	60
3.4. Yöntemler	61
3.4.1. Koroner Anjioplasti	61
3.4.2. Lipit Profili Ölçümleri	62
3.4.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümü	64
3.4.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızının Belirlenmesi	64

3.4.5. C-Reaktif Protein Ölçümü	64
3.4.6. IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α Mutasyon Analizlerinin Belirlenmesi	65
3.4.6.1. DNA İzolasyonu	65
3.4.6.2. Mutasyon Analizlerine Ait PZR Koşulları	66
3.4.6.2.1. IL-1 α C-889T Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları	66
3.4.6.2.2. IL-6 G-174C Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları	67
3.4.6.2.3. IL-10 G-1082A Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları	67
3.4.6.2.4. TNF- α G-308A Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları	68
3.4.7. IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-308A Mutasyonlarına Ait Erime Eğrisi Analizleri (Genotip Belirlenmesi)	69
3.5. İstatistiksel Yöntemler	72
4. BULGULAR	73
4.1. Çalışma Grubuna Ait Tanımlayıcı Veriler	73
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum AKŞ, Lipit Profili, CRP ve ESR Düzeylerine Ait Bulgular	76
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Mutasyon Analizlerinin Genotipler Arasındaki Dağılımına Ait Bulgular	78
4.4. Hasta Grubunda Mutasyon Analizlerinin Genotipler Arasındaki Dağılımına Ait Bulgular	79
4.4.1. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Cinsiyete Göre Dağılımına Ait Bulgular	79
4.4.2. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının MI Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular	81
4.4.3. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Diyabet Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular	82
4.4.4. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Hipertansiyon Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular	84
4.4.5. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Sigara Kullanımına Göre Dağılımına Ait Bulgular	85
4.4.6. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Aile Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular	87

4.4.7.Hasta Grubunda Genotip Oranlarının SAP, USAP, AMI Tanılarına Göre Dağılımına Ait Bulgular	89
4.4.8. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Tıkalı Damar Sayısına Göre Dağılımına Ait Bulgular.....	90
4.5. Hasta Grubunda Mutasyon Analizlerinin Biyokimyasal Parametrelere Göre Genotipler Arasındaki Düzeylerine Ait Bulgular	92
4.5.1. Hasta Grubunda IL-1 α C-889T Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular.....	92
4.5.2. Hasta Grubunda IL-6 G-174C Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular.....	93
4.5.3. Hasta Grubunda IL-10 G-1082A Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular	94
4.5.4. Hasta Grubunda TNF A G-308A Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular	95
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	114
7. KAYNAKLAR	118
ÖZGEÇMİŞ	137

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aterosklerotik lezyon gelişiminin evreleri	4
Şekil 2.2. Olgun ateroskleroz plağı	6
Şekil 2.3. Aterogenezde temel sinyalizasyon yolları	9
Şekil 2.4. Proinflamatuvar/proaterojenik ve antiinflamatuvar/antiaterojenik sinyal transdüksiyon yolları	10
Şekil 2.5. Pro ve antisitokinlerin dengesi ve kategorizasyonu	18
Şekil 2.6. Aterogenezde yer alan sitokinlerin hücrel kaynakları ve hedefleri	20
Şekil 2.7. Çöpçü reseptör ekspresyonu, lipid metabolizması ve immün aktivite arasında IFN- γ 'nın bağlantı rolü	22
Şekil 2.8. Aterosklerozda rol alan lipid metabolizması bileşenleri ve inflamatuvar süreç	23
Şekil 2.9. Aterogenezde sitokinlerin immün yanıtın düzenlenmesine etkileri	27
Şekil 2.10. Aterosklerotik lezyonda dendritik hücreler ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler	28
Şekil 2.11. Sitokinler ve T hücre farklılaşması	30
Şekil.2.12. Aterosklerozda patojenik ve regülatuar hücrelerin lokal ve sistemik etkileri	31
Şekil.2.13. TNF yerleşimi.....	33
Şekil.2.14. IL-1 yerleşimi	38
Şekil.2.15. IL-6 yerleşimi	41
Şekil.2.16. IL-10 yerleşimi	43
Şekil 3.1. IL-1 α C-889T mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri	70
Şekil 3.2. IL-6 α G-174C mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri	70
Şekil 3.3. IL-10 G-1082A mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri	71

Şekil 3.4. TNF α G-308A mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri	71
Şekil 4.1. Koroner arter hastalarının tanılarına göre dağılımları	73
Şekil 4.2. Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında sigara kullanım oranları	75
Şekil 4.3. KAH ve kontrol gruplarında AKŞ düzeyleri	77
Şekil 4.4. KAH ve kontrol gruplarında HDL-K düzeyleri	77
Şekil 4.5. KAH ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. IL-1, -6, -10 ve TNF- α 'nın hücreSEL kaynakları, hedeflediği hücreler ve fonksiyonları	19
Çizelge 3.1. DNA izolasyonunda kullanılan High Pure PCR Template Kit içeriği	59
Çizelge 3.2. IL-1 α C-889T mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları	66
Çizelge 3.3. IL-1 α C-889T mutasyon analizi için PZR koşulları	66
Çizelge 3.4. IL-6 G-174C mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları	67
Çizelge 3.5. IL-6 G-174C mutasyon analizi için PZR koşulları	67
Çizelge 3.6. IL-10 G-1082A mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları	68
Çizelge 3.7. IL-10 G-1082A mutasyon analizi için PZR koşulları	68
Çizelge 3.8. TNF α G-308A mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları	69
Çizelge 3.9. TNF α G-308A mutasyon analizi için PZR koşulları	69
Çizelge 4.1. Koroner arter hastaları ile kontrol gruplarının risk faktörlerinin dağılımı ve tanımlayıcı bilgiler	71
Çizelge 4.2. KAH ve kontrol grubunun kullanmış olduğu ilaçlar	71
Çizelge 4.3. Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarının serum AKŞ, lipit profili, CRP ve ESR düzeyleri	76
Çizelge 4.4. KAH ve kontrol gruplarında mutasyon analizlerinin genotipler arasındaki dağılımı	79
Çizelge 4.5. KAH grubunda genotip oranlarının cinsiyete göre dağılımı	80
Çizelge 4.6. KAH grubunda genotip oranlarının MI öyküsüne göre dağılımı	82
Çizelge 4.7. KAH grubunda genotip oranlarının diyabet öyküsüne göre dağılımı	83
Çizelge 4.8. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının hipertansiyon öyküsüne göre dağılımı	85
Çizelge 4.9. KAH grubunda genotip oranlarının sigara kullanımına göre dağılımı	87

Çizelge 4.10. KAH grubunda genotip oranlarının aile öyküsüne göre dağılımı	90
Çizelge 4.11. KAH grubunda genotip oranlarının SAP, USAP, AMI'ne göre dağılımı	90
Çizelge 4.12. KAH grubunda genotip oranlarının tıkalı damar sayısına göre dağılımı	91
Çizelge 4.13. KAH grubunda biyokimyasal parametrelerin IL-1 α C-889T genotiplerine göre düzeyleri	92
Çizelge 4.14. KAH grubunda biyokimyasal parametrelerin IL-6 G-174C genotiplerine göre düzeyleri	93
Çizelge 4.15. KAH grubunda biyokimyasal parametrelerin IL-10 G-1082A genotiplerine göre düzeyleri	94
Çizelge 4.16. KAH grubunda biyokimyasal parametrelerin TNF α G-308A genotiplerine göre düzeyleri	95

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Apoptotik cisimcikler
APC	Antijen sunucu hücreler
4-AAP	4-aminoantiprin
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADAM 17	Metallopeptidaz bölge 17 (TNF- α -dönüştürücü enzim)
AGEs	İleri glikasyon son ürünleri
AKŞ	Açlık kan şekeri
AMI	Akut miyokart infarktüsü
ATP	Adenozin tri fosfat
CCL2	Kemokin ligand 2
CE	Kolesterol esteraz
CHOD	Kolesterol oksidaz
CMV	Sitomegalovirüs
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
CSF	Koloni stimüle edici faktör
CSIF	Sitokin sentez inhibitör faktör
CXCL8	İnsan interlökin-8
DH	Dendritik hücre
DHAP	Dihidroksi aseton fosfat
EDTA	Etilendamin tetraasetik asit
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FRET	Floresan rezonans enerji transferi
G6PDH	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GPO	Gliserol fosfat oksidaz
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HK	Hekzokinaz

hsCRP	Yüksek duyarlıklı CRP
HSP	Isı şok proteini
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü-1
IFN-γ	İnterferon gama
IκB	Kappa B inhibitörü
IKK	Kappa B inhibitör kinaz
IL	İnterlökin
IL-1Ra	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
JAK	Janus kinaz
KAH	Koroner arter hastalığı
KH	Köpük hücresi
KLF 2	Krueppel-benzeri faktör 2
KK	Kolesterol kristalleri
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LOX-1	Lektin benzeri okside LDL reseptörü-1
Lp	Lipoprotein
MAP	Mitojenle aktive protein kinaz
MCP-1	Makrofaj kemotaktik protein-1
M-CSF	Monosit koloni sitümüle edici faktör
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
μg	Mikrogram
MI	Miyokard infarktüsü
μL	Mikrolitre
mmLDL	Minimal modifiye LDL
mM	Milimolar
MMP	Matriks metalloproteinaz
MP	Mikropartikül
NADP	Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NKT	Doğal öldürücü T hücreler

NO	Nitrik Oksit
PAF	Platelet aktive edici faktör
PAI-1	Platelet aktivatör İnhibitör-1
PAMP	Patojenle ilişkili moleküler paterni
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PECAM-1	Platelet/Endotel hücre adezyon molekülü
PG	Prostaglandin
PIGF	Plasental büyüme faktörü
POD	Peroksidaz
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
ROS	Reaktif oksijen türleri
rpm	Dakikadaki devir sayısı
SAP	Stabil anjina pektoris
SCF	Kök hücre faktörü
SMC	Düz kas hücresi
SPSS	Statistical package for social sciences
SR	Çöpçü reseptör
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	Trigliserit
TIMP-1	MMP inhibitörü-1
TLR	Toll-benzeri reseptör
T_M	Erime ısısı
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
Treg	T regulatuar hücre
USAP	Unstabil anjina pektoris
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKI	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ÖZET

Koroner Arter Hastalarında İnterlökin (IL)1, 6 ve 10 ile Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Gen Polimorfizmlerinin Olası Rollerinin Araştırılması

Ateroskleroz, dinamik ve progresif inflamatuvar bir patolojidir. Koroner arter hastalığında (KAH) tüm vakalar hiperlipidemi, sigara, obezite, diyabet gibi konvansiyonel risk faktörleriyle açıklanamaz. Yapılan çalışmalarla inflamatuvar sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyen genetik varyasyonların KAH riskini artırdığı gösterilmiştir. Genetik farklılıklar, bireylerde hastalığın oluşması, seyri ve şiddetli inflamatuvar reaksiyonlara eşlik eden kötü prognostik veriler açığa çıkmasıyla ilgili farklılıkları açıklamaktadır.

Bu çalışmada, aterosklerozun gelişimi, ilerlemesi ve komplikasyonlarında pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin rolünü güncel bilgilerle bir araya getirmeyi amaçladık.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniklerine göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde %70 ve daha fazla darlık belirlenen, yaşları 36-78 arasında değişen, 23 kadın ve 57 erkekten oluşan 80 koroner arter hastası (hasta grubu) ve koroner anjiyografi sonucu koroner arterleri normal olarak belirlenen, yaşları 36-79 arasında değişen, 32 kadın ve 48 erkekten oluşan 80 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 160 kişi dahil edildi.

Kontrol ve KAH gruplarında serum açlık kan şekeri ve lipit profilleri enzimatik kolorimetrik, CRP düzeyleri ise immünotürbidimetrik yöntemle belirlendi. IL-1 α C889T, IL-6G-174C, IL-10G-1082A ve TNF- α G-308A polimorfizmleri gerçek-zamanlı PZR ile saptandı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında erkek cinsiyet (p=0,001) ve sigara tüketiminin (p=0,020) birer risk faktörü olduğu görüldü. Hasta grubunda AKŞ (p=0,005) ve CRP (p=0,001) düzeyleri yüksek, HDL-kolesterol (p=0,040) düzeyleri ise düşük bulundu.

Hasta grubunda IL-1 α C-889T (p=0,031) ve IL-10 G-1082A (p=0,018) için CRP (mg/L) düzeyleri farklılık gösterdi. CRP düzeyleri IL-1 C-889T doğal (CC) genotipte 18,93 \pm 16,38 iken, mutant (TT) genotipte 53,12 \pm 21,03, IL-10 G-1082A mutant (AA) genotipte 23,09 \pm 16,64, doğal (GG) genotipte 78,36 \pm 19,33 olarak saptandı.

Sonuç olarak aterosklerozda pro ve antiinflamatuvar sitokin dengesinin önemli olduğu görüldü. Bu sitokinlere ait mutasyonların varlığında inflamatuvar belirteçlerin düzeylerine yansıyan değişiklikler belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, KAH, CRP, IL-1 α , IL-6, IL-10, TNF- α

ABSTRACT

Investigation of Possible Roles of Interleukin (IL) 1, 6, 10 and Tumor Necrosis Factor (TNF) Gene Polymorphisms in Coronary Artery Disease

Atherosclerosis is a dynamic and progressive inflammatory pathology. All cases can not be explained by conventional risk factors such as hyperlipidemia, smoking, obesity and diabetes in coronary artery disease (CAD). Genetic variations directly or indirectly affect the inflammatory system been shown to increase the risk of CAD in the studies. Genetic variations explains the differences of the formation and the progression of the disease and of the disclosure of poor prognostic data associated with severe inflammatory reactions in individuals.

The purpose of this study is to bring together the current information concerning the role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development, progression, and complications of atherosclerosis.

160 individuals referred to Mersin University Medical Faculty Hospital, Cardiology and Cardiovascular Surgery Clinics with chest pain were included in this study. 80 person, consisting of 23 women and 57 men, ages ranging from 36 to 78, determined with 70% and more stenosis in coronary arteries defined as coronary artery disease group and 80 person, consisting of 32 women and 48 men, ages ranging from 36 to 79, with normal coronary arteries comprised as control group, after coronary angiography.

Fasting blood glucose (FBG) levels and serum lipid profile determined with enzymatic colorimetric method and CRP levels measured by immunoturbidimetric method in control and CAD groups. IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A ve TNF α G-308A polymorphisms were detected by real-time PCR.

In the comparison of the patient and control groups, male gender ($p=0.001$) and cigarette consumption ($p = 0.020$) was seen as a risk factor. FBG ($p=0.005$) and CRP ($p=0.001$) levels were high, HDL-cholesterol ($p = 0,040$) levels were found to be lower in patients group.

CRP (mg/L) levels differed in CAD group for IL-1 α C-889T ($p = 0.031$) and IL-10 G-1082A ($p = 0.018$) and were found 18.93 ± 16.38 in wild (CC) type, and 53.12 ± 21.03 in mutant (TT) genotype for IL-1 α , whereas 23.09 ± 16.64 in mutant (AA) genotype and, 78.36 ± 19.33 in wild (GG) type for IL-10.

As a result, the balance between pro and anti-inflammatory cytokines were found to be significant in atherosclerosis. We determined the changes reflecting the levels of inflammatory markers in the presence of mutations in these cytokines.

Key Words: Atherosclerosis, CAD, CRP, IL-1 α , IL-6, IL-10, TNF- α

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklara bağılı ölümler dünya genelinde son 30 yılda azalmakla birlikte Kuzey Amerika ve Avrupa'da halen en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Türk Kardiyoloji Derneğı öncülüğünde 1990 yılından beri yürütölen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre, Türkiye'de iki milyon koroner kalp hastasının bulunduğı ve yılda 160.000 bireyin koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. TEKHARF izlem raporunda koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı, erişkin nüfusta % 2.7, 45-74 yaş arasında ise %10.2 olarak bildirilmektedir (1-3).

Ateroskleroz, çocukluk çağında başlayıp, orta ve ileri yaşlarda klinik belirti veren, yoğun immünolojik aktivite ile karakterize, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır (4-7). Ateroskleroz arterlerde inflamasyon, lipit birikimi, hücre ölümü ve fibrozis ile karakterize lezyonların oluşumuna yol açmaktadır (1,8.)

Oluşturduğu komplikasyonlarla insan hayatını en fazla tehdit eden hastalıklar arasında yer alan ateroskleroz, başlangıçta sadece akım sınırlayıcı stenozlar ile karakterize iken, ilerleyen dönemlerde aterosklerotik plağın parçalanmasıyla tromböslere yol açarak miyokard infarktüsü, inme ve abdominal aort anevrizmaları gibi insan hayatını tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (6,7). Plak oluşumunda, ilerlemesinde ve yırtılmasında, inflamatuvar hücrelerin, inflamatuvar proteinlerin ve damar hücrelerinin inflamatuvar yanıtlarının önemli rolleri vardır (8-10).

Koroner arter hastalığının gelişiminde sigara kullanımı, hipertansiyon, aterojenik lipitler, diyabet, kötü beslenme ve inaktif fiziksel yaşam gibi değıştirilebilen ve yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık gibi değıştirilemeyen risk faktörleri vardır (11,12). Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarla hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlense de gerek toplumdaki KAH prevalansını açıklamada ve gerekse bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır (11,13). Bu durum, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.

Sitokinler, immünolojik, lokal veya sistemik inflamatuvar ve onarıcı konak cevabını düzenleyen ve hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik mediyatörlerdir.

Tek bir çeşit sitokinin aynı anda pek çok hücre tipi üzerinde büyüme ve farklılaşma gibi multipl etkileri olabilir (14). İmmün sistemde sitokin uyarımına verilen farklı yanıt, T helper lenfositlerin (Th1/Th2) dengesini kontrol edebilir. Bu dengenin her iki yönde de bozulması birçok immün ve infeksiyonel hastalığın kliniğini önemli derecede etkilemektedir (14,15). Çok düşük konsantrasyonlarda bile etkinlik gösterebilen ve genel anlamda biyolojik yanıt değiştirici moleküller olan sitokinlerin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi halen araştırılmaktadır.

Günümüzde inflamasyonla ilişkili 50'ye yakın sitokin tanımlanmış ve bunların önemli bir kısmına insan aterosklerotik plaklarında saptanmıştır (14,16-20).

Sitokin üretiminde görülen bireysel farklılıkların, ilgili genlerin allelik polimorfizmine bağlı olduğu sanılmaktadır. Tek veya çift yumurta ikizleri ve akraba olmayan bireylerde bulunan farklılıkların araştırılması sitokin salınımında kalıtsal farklılıkları ortaya çıkarmıştır (21-23). Bazı hastalıklara yatkınlıkla ilişkili olan bu farklılıklar, hastalığın şiddeti ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (24). Sitokinler ve sitokinlerle ilgili reseptörlerin yüksek derecede polimorfik olduğu gösterilmiştir (25).

Monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınan interlökin (IL)-1, hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptit yapıda bir sitokindir. Akut ve kronik inflamasyonu indükleyen IL-1'in aterogenez ve trombüs oluşumunda anahtar rol oynadığı ortaya konulmuştur. KAH'da major bir rol oynayan IL-1, aterogenez sırasında inflamatuvar cevabı düzenler. Pek çok hedef hücrenin farklılaşmasını ve özgül ürünler sentezlemesini sağlaması yanında özellikle T hücrelerini farklılaşma ve IL-2 üretme yönünden etkinleştiren IL-1, endojen bir pirojen gibi davranarak ateşi indüklemesinin yanı sıra prostoglandin (PG) sentezi gibi inflamatuvar cevapları da indükler. IL-1, vasküler alanda düz kas hücre proliferasyonunu indükler, plateletten türeyen büyüme faktörü (PDGF) sentezini artırır, vasküler duvara inflamatuvar hücre infiltrasyonunu artırarak lökositlerin endotele yapışmasını sağlar. IL-1'e maruz kalan endotel hücreleri adezyon molekülü sentezini artırır (26).

Makrofajlar ve T helper lenfositler tarafından üretilen IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, hipotalamusu etkileyerek ateşi ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini tetikler (27) .

Th1 hücreleri, B hücreleri, monositler, makrofajlar, keratinositler ve birçok tümör hücrelerini kapsayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilen IL-10, aktive edilmiş

makrofaj/monosit fonksiyonlarının geniş bir yelpazesini (örneğin monokin sentezi, nitrik oksit (NO) üretimi, klas II majör histokompatibilite kompleks (MHC), IL-12 ve CD80/CD86 gibi moleküllerin ifade edilmesini) önler. IL-10 ayrıca, anti inflamatuvar ve immünsupresif bir molekül gibi davranarak IL-2, interferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-12 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretim ve salgılanmasını önler (28-30).

Makrofajlarca üretilen pro-inflamatuvar TNF- α 'nın kardiyovasküler sistemdeki temel etkisi, adezyon moleküllerinin ve lökosit antijen proteinlerinin ekspresyonunu sağlamak, endotelial sitokin ve NO salınımını ve vasküler permeabiliteyi artırmak, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltmak, hepatik yağ asidi sentezini, plazminojen aktivatör inhibitör ekspresyonunu, von Willebrand Faktör sentezini artırmak ve antikoagülan özelliği olan Protein-C baskılanmasını sağlamaktır (31).

Günümüzde ateroskleroz ve arterial tromboziste, inflamasyonun yanısıra genetik de diğer önemli mekanizma olarak kabul görmektedir. Çeşitli genlerin tek başına veya birleşerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu açıklık kazanmıştır (32). Genetik düzenlemedeki farklılıklar, bazı bireylerde hastalık gelişmez ya da subklinik seyrederken, bazılarında ise şiddetli inflamatuvar reaksiyonlar geliştiğini açıklayabilir.

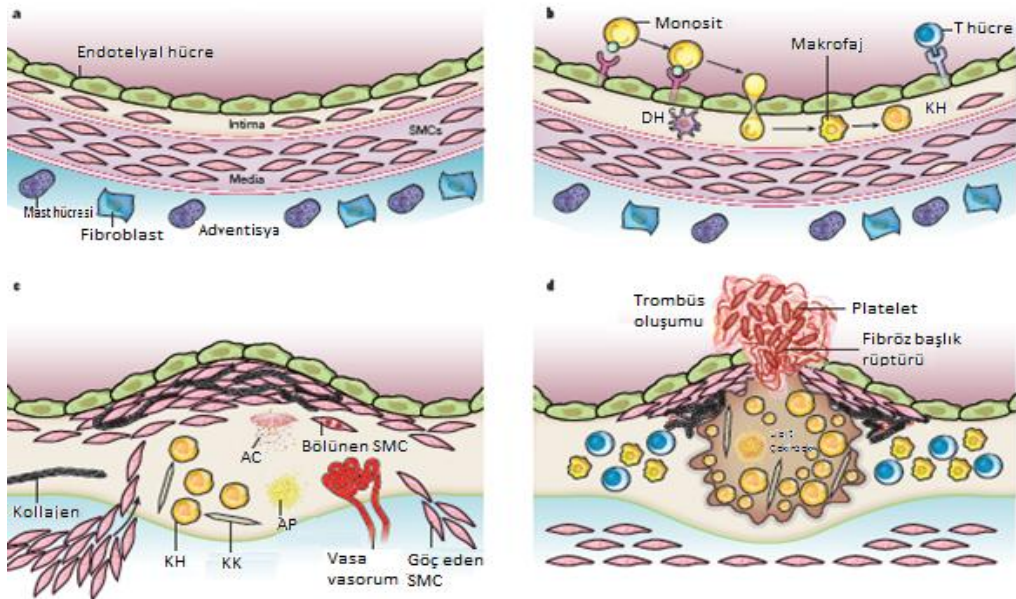
Koroner arter hastalığı ve inflamasyon ilişkisini açıklığa kavuşturacak hücrel etkileşimlerin moleküler düzeyde aydınlatılması, inflamatuvar sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyen genetik varyasyonların hastalık riskini artırıp artırmadığının gösterilmesi KAH'ın tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir. Bireylerin erken dönemde KAH yatkınlığının bilinmesi ve edinilen bilgiler doğrultusunda önlem alınabilmesi için koroner arter hastalıklarının genetik alt yapısının belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda, Mersin ve çevresinde anjiyografik olarak KAH tanısı konulmuş hastalarda, proinflamatuvar (IL-1, IL-6, TNF- α) ve antiinflamatuvar (IL-10) sitokinlerin KAH gelişiminde üstlerine düşen görevlere ait bilgilerin ışığı altında, bunlara ait IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF α G-308A polimorfizmlerinin incelenmesiyle, bu polimorfizmlerin KAH ve inflamasyon ilişkisindeki olası rollerinin açıklığa kavuşturulmasında bir adım daha atılmasını amaçladık. Bilinen majör risk faktörlerini de gözden geçirerek, bu polimorfizmlerin KAH için birer risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aterogeneizde Güncel Kavramlar

Aterogenez, damarların iç yüzeyinde ateromatöz plak gelişimi anlamına gelir. Hayvanlarla yapılan deneysel sonuçlar ve insan örneklerindeki gözlemler, aterogenezin ilk niteliksel değişiminin arterin iç yüzeyindeki endotelial hücrelerde başladığını göstermektedir (Şekil 2.1.a). Normalde beyaz kan hücrelerinin yapışmasına direnç gösteren arteryal endotelial hücreler, dislipidemi, hipertansiyon ya da pro-inflamatuar mediyatörler gibi irritatif uyarılara maruz kaldığında aktive olarak, yüzeylerinde lökositleri yakalayacak adezyon moleküllerini (özellikle vasküler hücre adezyon molekülü-VCAM1-) eksprese ederler (Şekil 2.1.b) (32). Ardından monositler kimyasal gradient sayesinde diyapedezle subendotelial tabakaya göç ederler. Endotelial iç yüzeyindeki, endotelial geçirgenlik ve ekstraselüler matriks kompozisyonundaki paralel değişiklikler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin arter duvarına girişine ve tutunmasına neden olur (33).

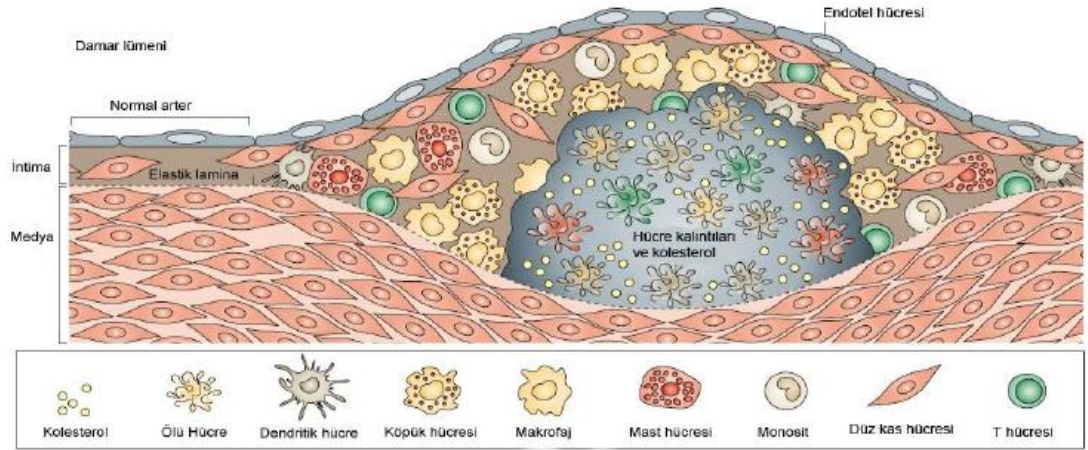


Şekil 2.1. Aterosklerotik lezyon gelişiminin evreleri. AC: Apoptotik cisimcikler, AP: Apoptotik makrofaj, DH: Dendritik hücre, KH: Köpük hücresi, KK: Kolesterol kristalleri, SMC: Düz kas hücresi

Bu partiküllerin biyokimyasal olarak modifiye olmuş bileşenleri, lökosit adezyonunu indükler. Bozulmamış fakat modifiye olmuş bu partiküller, makrofajlar tarafından endositoza uğratarak, intraselüler kolesterol birikimine neden olurlar. Kemoatraktan mediyatörler, bağlanmış lökositleri, arterin en iç tabakası olan tunika intimaya yönlendirirler (Şekil 2.1.b). LDL düzeyleri ya da kan basıncı gibi risk faktörlerinin artışına rağmen, arter üzerine ateromatöz lezyonların yerleşiminde, arterin farklı bölgelerindeki hemodinamiklerin farklılığı etkili olmaktadır. Arterin bölgesel gelişimindeki ayırım ve normal laminar shear stres yeteneği, endotelin eksprese edeceği ateroprotektif genlerde belirleyicidir (32,34). Plakta en çok bulunan beyaz kan hücreleri olan monositler, arter duvarına yerleşir yerleşmez doku makrofajlarına farklılaşırlar ve yüzeylerinde okside LDL'yi fagosite edecek çöpcü reseptörleri eksprese ederler. Yeni gelişmekte olan ateromda, bu mononükleer fagositler lipoprotein partiküllerini içlerine alarak, lipit yüklü makrofajların mikroskobik görünümünü yansıtan köpük hücrelere dönüşürler (32). Farelerde, lezyonel köpük hücresi öncüsü olduğu düşünülen ve hiperlipidemiyle uyarılan pro-inflamatuar monosit alt birimleri gösterilse de aynı birimin insandaki eşdeğerinin yazgısı ve fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (35,36). Ateromdaki makrofajların, M1 makrofajların karakteristiği olan pro-inflamatuar fonksiyonları vardır ve yüksek miktarda IL-1 ve TNF üretirler (37). Plaktaki bazı mononükleer fagositler, dendritik hücre özelliklerine ve muhtemelen antijen-sunum fonksiyonlarına sahiptirler. Ateromda, fagositler kadar çok olmasa da diğer lökositler (lenfositler gibi) ve mast hücreleri de bulunur. Plakta bulunan lezyonel T hücrelerinin sayısı, makrofajlardan çok daha az olmasına rağmen, temel düzenleyici fonksiyonlara sahiptirler (32).

Aterom oluşumunda, düz kas hücrelerinin (SMCs) arter duvarının orta tabakası olan tunika mediadan, tunika intimaya geçişi de yer alır (Şekil 2.1.c). Ateroskleroz çalışmaları için kullanılan deney hayvanlarının aksine, koroner arterler dahil, insan atardamarlarında intimaya yerleşik SMC'ler bulunmaktadır. Aterogenez esnasında, diğer SMC'ler mediadan intimaya geç ederler ve PDGF gibi mediyatörlere yanıt olarak çoğalırlar. İntimada SMC'ler interstisyel kollajen ve elastini de içine alan ekstraselüler matriks moleküllerini üreterek, plağı kaplayan fibröz başlığı oluştururlar. Başlık, tipik olarak makrofajdan-türeyen köpük hücrelerinin üzerinde konumlanır. Apoptoza uğrayarak ya da başka nedenlerle ölen köpük hücrelerinden serbestlenen lipitler, burada

ekstraselüler yağ birikimine neden olurlar. Ölü hücrelerin yetersiz klirensi (efferositozis), hücresel artıkların ve ekstraselüler lipitlerin birikimine ve plakta nekrotik çekirdek olarak adlandırılan lipitten zengin havuzun oluşmasına neden olur (38). Plaklar klinik bulguların gelişimine, dokuda iskemiye neden olan akışı sınırlandıran darlıkları oluşturarak ya da distal arterlere yerleşen veya embolize olan pıhtı oluşumuna yol açarak neden olurlar. Plak boyutuyla orantılı olarak yaşamsal organlara arteryal kan akımını engellese de, paradoksal biçimde, trombotik komplikasyonlar her zaman plakların neden olduğu daralmaların en ciddi olduğu arterlerde görülmez (32). Şekil 2.2’de olgun ateroskleroz plağı verilmiştir.



Şekil 2. 2. Olgun ateroskleroz plağı: Plak merkezindeki ölü hücreler ve kolesterol içeren çekirdek bölgesini, düz kas hücreleri ve kollajen liflerinden oluşmuş fibröz başlık çevreler.

AMI ya da serebrovasküler kaza için asıl risk, plağın fiziksel hasara uğradığı (yırtıldığı) bölgede oluşur (4). Bu da sıklıkla, fibröz başlığın zedelenmesiyle salgıladığı plak çekirdeğindeki prokoagülan materyallerin, kandaki koagülan proteinlerle etkileşimiyle gerçekleşir ve trombüs oluşumu tetiklenir (Şekil 2.1.d). Yırtılan plak tipik olarak incedir ve az miktarda SMC’ye karşı fazla miktarda makrofaj içeren kollajenden fakir fibröz başlık bulunur (32). İnflamatuar hücreler, kollajenolitik enzimleri düzenleyerek ve arteryal kollajen kaynağı olan SMC’lerin ölümüne neden olan mediyatörleri üreterek, plak yıkımını hızlandırabilir (39). Plak makrofajları, lipit çekirdeği trombojenik kılan prokoagülan doku faktörünü de üretir. Böylece, infiltre olan

inflatuar hücreler, intrinsik arteriyal hücrelerle (SMC ve endotel) etkileşerek, lezyon oluşumuna ve komplikasyonlara neden olur (39).

2.2. Ateroskleroz ve Sitokinler

Çözünabilir faktörler ve hücrelerin çeşitli dokularda, travmatik, infeksiyöz, postiskemik, toksik ya da otoimmün hasara yanıt olarak ortaya çıkan karmaşık interaksiyon seti diyebileceğimiz inflamasyon, aterosklerozun her aşamasında görülmektedir (40). İnflamasyon, erken yağlı çizgi oluşumunda, endotel aktivasyonu ile kemokinlerin (monosit kemoatraktan protein (MCP-1) ve IL-8) ve adezyon moleküllerinin (VCAM-1, E ve P Selektin) ekspresyonuna, subendotele monosit/lenfosit girişine ve infiltrasyonuna yol açar (41). Plaktaki aktif hücreler, ekstraselüler matriks proteinlerini yıkan ve fibröz başlığı iyice hassas hale getiren, sonuçta rüptür ve trombus oluşumuna neden olan matriks proteazlarını salgılar (42). Aterosklerotik oluşumda rol oynayan vasküler hücreler (endotelial ve düz kas hücreleri), monosit/makrofajlar, T ve B lenfositler, doğal öldürücü hücreler (NKT), dendritik hücreler ve mast hücreleri, çözünabilir faktörleri (peptitler, glikoproteinler, proteazlar, sitokinler) salgırlar ya da bu faktörlerle uyarılırlar (43).

2.3. Aterosklerotik Sitokin Ağı

2.3.1. Sitokin Ailesi

İlk kez 1974’de Stanley Cohen tarafından adlandırılan sitokin sözcüğü, 1969’da Dudley Dumonde tarafından “lenfokin” olarak tanımlanmıştı. 1979’da düzenlenen “2. Uluslararası Lenfokin Çalıştay”nda interlökinler “lökositler arası sinyal iletişimini sağlayan proteinler” olarak tanımlanmalarının ardından 1989’da Balkwill ve Burke tarafından sitokinler “çeşitli hücreler tarafından üretilen, fizyolojik yanıtlarda önemli roller üstlenen, birçok farklı hastalığın patofizyolojisinde yer alan ve terapötik potansiyeli olan, lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak adlandırılan bir grup

protein” olarak ifade edildi (43). Bugün hücrelerarası iletişimde yer alan, büyüme, laktasyon, adipozite, hematopoez gibi temel biyolojik süreçleri düzenleyen 50’den fazla sitokin olduğu bilinmektedir (44).

Sitokinler, birçok farklı sınıfa ayrılabilir: İnterlökinler, TNF, interferonlar (IFN), koloni stimüle edici faktörler (CSF), transforme edici büyüme faktörleri (TGF) ve kemokinler. Sitokinlerin özellikle, inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlemede ve hem doğal hem de edinilmiş immünitinin kontrolünde çok önemli fonksiyonları vardır. Edinilmiş immünitinin baskın hücreleri olan T-helper (Th) hücreler, salgıladıkları sitokine göre ikiye ayrılırlar: Hücre aracılı immün yanıt (Th1) IL-2 ve IFN- γ ile ilişkiliyken, humoral immün yanıt (Th2) IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 ile ilişkilidir (43,45).

Sitokinler reseptörlerinin yapısal homolojilerine göre sınıf 1 ve sınıf 2 sitokin ailesi olarak ayrılabilir. IL’lerin çoğu ve IFN’lar etkilerini Janus Kinaz (JAK)- sinyal transdüktörleri ve Janus Kinaz-Sinyal Transdüktörü ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK-STAT) transkripsiyon aktivatörleri aracılığıyla gösterirken, IL-1 ailesi (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra ve IL-18) ile TNF ailesi üyeleri nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve mitojenle aktive protein (MAP) kinaz sinyalizasyon yolağını kullanır (14).

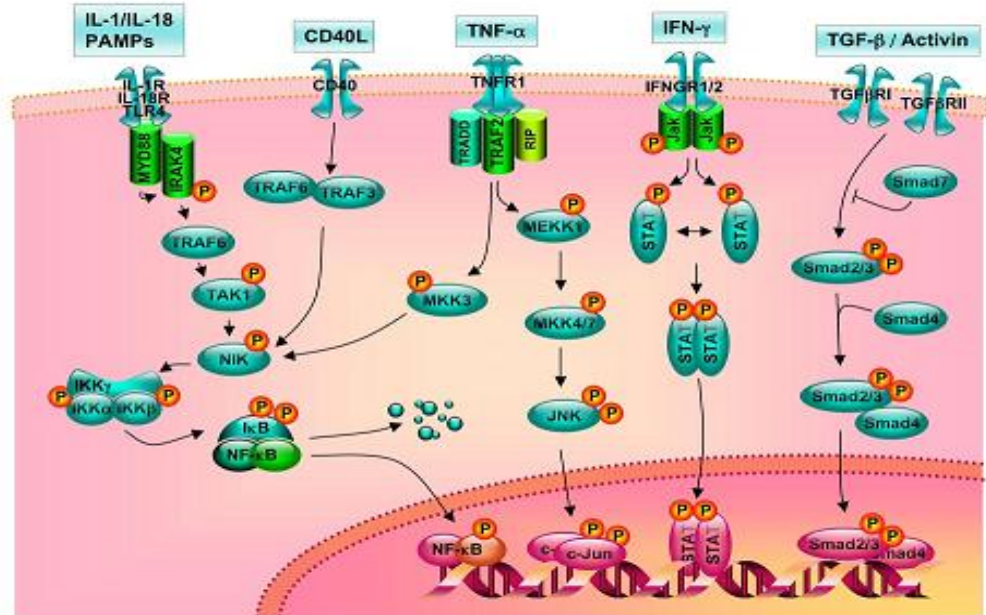
Sitokinlerin spesifik özellikleri vardır:

1. Pleiotropik etkiler: Sitokinler hücre tipine, zamana ve içeriğe bağlı olarak birçok farklı hücre yanıtını tetikleyebilirler.
2. Sinerjik etkiler: İki sitokinin birlikte (IL-12 ve IL-18, TNF- α ve IFN- γ , MCP-1 ve IL-18) etkileri, aktivitelerini belirgin olarak artırır. Ayrıca bir sitokin, bir diğer sitokin reseptörünün ekspresyonunu indükleyebilir.
3. Otokrin, parakrin ya da jukstakrin etkiler: Sitokinler, kendilerini üreten hücreleri ya da komşu hücreleri uyarabildikleri gibi, direkt hücre-hücre interaksyonuna da girebilirler.
4. Sitokin reseptör subünitelerini paylaşma: IL-6 sitokin ailesi gp130 subunitini paylaşırken, IL-10 ve IL-10 ilişkili sitokinler ise IL-10R2 subunitini paylaşırlar (14).

Sitokinler, sıklıkla pro (TNF, IL-1, IL-12, IL-18, IFN- γ) ya da anti-inflamatuvar (IL-4, IL-13, TGF- β) aktivitelerine göre de sınıflandırılırlar (14).

2.3.2. Sitokin İlişkili Sinyal Yolakları

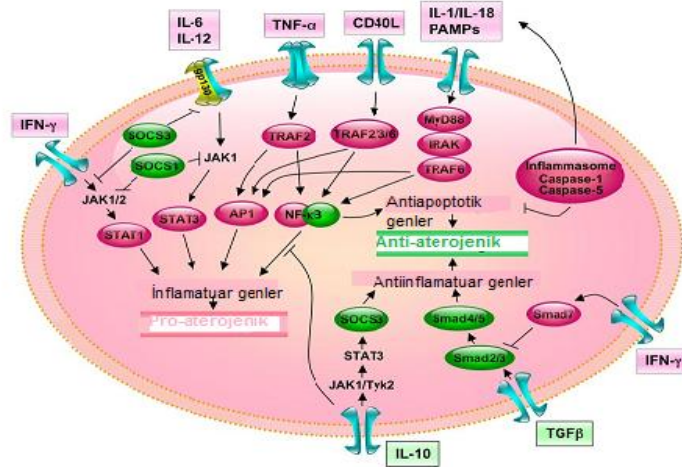
NF-κB Sinyal Yolağı: NF-κB yolağı, TNF-α, IL-1 ve IL-18'i de kapsayan proinflamatuvar sitokinlerin ve Toll-like reseptörlere (TLR) yanıt olarak aktifleşen ana sinyalizasyon yollarından biridir. Pro-inflamatuvar sitokinleri, adezyon moleküllerini, kemokinleri, büyüme faktörlerini, indüklenebilir enzimleri (COX2 ve NO sentaz gibi) kodlayan genlerin düzenlendiği bu yolağın aktivasyonu inflamasyonda merkezi bir rol oynar (46). NF-κB'nin inaktif formu, sitoplazmada κB inhibitörüne (IκB) bağlanır. Proinflamatuvar sitokinler ve patojenler IκB kinaz (IKK) kompleksinin aktivasyonu aşamasında etkili olurlar (43,47,48). Şekil 2.3'de aterogenezde temel sinyalizasyon yolları verilmiştir.



Şekil 2.3. Aterogenezde temel sinyalizasyon yolları

NF-κB redoksa duyarlı bir transkripsiyon faktörü olduğu için hücrenin intraselüler redoks statüsü NF-κB aktivitesinin düzenlenmesinde daha da önemlidir. Aspirin ya da N-asetilsistein ve flavonoidler gibi antioksidanlar NF-κB aktivasyonunu inhibe edebilirler (49).

İnsan aterosklerotik lezyonlarında (düz kas hücresi, makrofaj, endotelial hücre) aktif NF- κ B tanımlanmıştır (50,51). Bu hücrelerdeki NF- κ B aktivasyonu TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler ve matris metalloproteinazlarının (MMP-1,-3,-9) ekspresyonunu kontrol ederken, NF- κ B inaktivasyonunun ise antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ve MMP inhibitörü (TIMP-1) ekspresyonunu etkilemediği gösterilmiştir (50). Kanters ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, yeterli düzeydeki NF- κ B aktivasyonunun olması durumunda inflamatuvar reaksiyonu düzenleyebildiklerini, NF- κ B inaktivasyonunun antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir sitokin olan IL-10 düzeylerinde anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (52). Bu bulgu, NF- κ B'nin koruyucu antiapoptotik ve antiinflamatuvar genlerin indüksiyonunda merkezi bir rol oynadığını göstermektedir (53). Aterogenezde sadece NF- κ B inhibisyonu değil, ayrıca NF- κ B aktivitesinin nasıl inhibe olduğu da önemlidir. Örneğin, NF- κ B1 eksikliğinde lezyonda T ve B lenfosit artışına rağmen, lezyon büyüklüğünde anlamlı azalma gözlenirken, IKK2 eksikliğinde ise inflamatuvar lezyon büyür. NF- κ B1 proaterojenik fenotipine rağmen, inflamatuvar dengeyi bozmaz. Makrofajdaki NF- κ B1 eksikliği, TNF- α ekspresyonunda artışa, bir diğer proaterojenik molekül MCP-1'de azalmaya, IL-10 gibi antiaterojenik faktörlerin ise artışına yol açar. Azalmış MCP-1 üretimi ve artmış IL-10 ekspresyonu da artmış T hücre birikimine rağmen, plak boyutunu sınırlar (54). Şekil 2.4'de Proinflamatuvar/proaterojenik ve antiinflamatuvar/antiaterojenik sinyal transdüksiyon yolları görülmektedir.



Şekil 2.4: Proinflamatuvar/proaterojenik ve antiinflamatuvar/antiaterojenik sinyal transdüksiyon yolları

JNK/AP-1 Sinyal Yolağı: Jun N-terminal kinazlar stresle aktifleşen protein kinaz ailesi üyesidirler. TNF- α , IL-2, IL-6, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, COX2, MMP-1,-9,-12 ve -13 gibi birçok proinflamatuvar proteini kodlayan genler JNK yolağında, JNK'ın AP-1'le olan interaksiyonu ile düzenlenirler (55). Ricci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada JNK2 eksikliği olan farelerde aterosklerotik lezyonların anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (56).

JAK/STAT Sinyal Yolağı: Sınıf 1 ve 2 sitokinlerinin reseptörlerini indüklemesi, ilişkili JAK kinazların (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) aktivasyonu ile sonuçlanır. Tirozin fosforile substratlar ise STAT ailesi proteinleridir. STAT yolağının önceleri sadece IFN'lar tarafından aktifleştirildiği düşünülse de, bugün birçok sitokin, büyüme faktörünün ve hormonal faktörlerin JAK ve/veya STAT proteinlerini aktifleştirdiğini biliyoruz. IL-6, IL-6 reseptörü α -zinciri ve gp130'a bağlanarak JAK1 ve STAT3'ü aktifler. IFN- γ , JAK1 ve JAK2'yi kullanır, sıklıkla STAT3'ü de aktive eder (57). Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 da JAK ve/veya STAT proteinlerini kullanır, IL-10/IL-10R interaksyonu JAK1 ve Tyk2'yi aktifler (58).

Birçok sitokin ve özellikle IL-6 ailesi tarafından aktiflenen STAT3, birçok akut faz yanıt geninin ekspresyonuna aracılık eder ve inflamasyon kontrolünde kritik negatif rol oynar. STAT-3 eksikliği olan T hücrelerde, IL-6 aracılı T-hücre apoptozu engellendiği için, bozulmuş IL-6 ile indüklenen hücre çoğalması görülür (59). Makrofaj/nötrofil hattında STAT3 delesyonu, IL-10 sinyalizasyonunun blokajıyla artan Th1 yanıtı ve IL-10 tarafından düzeyleri azaltılamayacak sitokin üretimi nedeniyle kronik inflamasyon gelişimiyle sonuçlanır. Bu nedenle antiinflamatuvar yanıtta makrofajlar ve nötrofillerdeki IL-10 aracılı STAT3 aktivasyonu merkezi bir durumdur (60).

STAT4 ve STAT6, Th hücrelerinin farklılaşmasında rol oynarlar. IL-4'ün aktifleştirdiği STAT6, Th2 hücrelerinin farklılaşmasını sağlarken, IL-12'nin aktifleştirdiği STAT4 de naif T hücrelerinin IFN- γ üretecek Th1 hücrelerine farklılaşmasına neden olur (43). Aterosklerozda T hücre yanıtı, bol miktarda IFN- γ sekresyonuyla karakterize Th1 tipindedir (61). Bu durumdan dolayı aterosklerozun tedavisinde STAT4 ve STAT6 hedef haline gelmiştir ve statinlerin de hastalıkta Th1 aracılı yanıtı inhibe ettiği, STAT4 aktivasyonunu ve IFN- γ aracılı MHC-II ekspresyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (62-64).

Smad Sinyal Yolağı: TGF- β ile tetiklenen sinyaller Smad proteinleri tarafından transdüksiyona uğratılırlar. Aterosklerotik alışmalar, aşırı plak inflamasyonunda, kollajen içeriğini kaybında ve düzenleyici immünitenin indüksiyonunun korunmasında, TGF- β sinyalizasyonunun önemini işaret etmektedir (65-67). Yağlı izgi ve fibröz başlık lezyonlarında Smad2, Smad3 ve Smad4 ekspresyonu gösterilmiştir (68).

TLR/Myd 88 Sinyal Yolağı: En az 10 Toll-benzeri reseptör (TLR1-10), farklı patojenle ilişkili moleküler paterni (PAMPs) tanır (TLR4 gram-negatif bakterilere özel lipopolisakkaritleri, TLR2 gram-pozitif bakterilere özel peptidoglikanları tanır) (69,70). MyD88, TLR agonistlerine yanıt olarak NF- κ B bağımlı TNF- α ve IL-6 indüksiyonu için esansiyeldir (71). İnsan karotid ve koroner plaklarında TLR4 saptanmıştır (72). Fibrinojen ve minimal modifiye LDL (mmLDL) makrofajdan TLR4 tanınmasıyla sitokin ve kemokin üretimini indükler (73,74). TLR4, ayrıca lipopolisakkarit (LPS)-bağımsız aterojenik aktivite de sergiler (75,76). Okside LDL makrofajda TLR4 ekspresyonunu artırır (45). TLR4 ya da onun intraselüler adaptör proteini MyD88 ateroskleroza, makrofaj infiltrasyonunu ve lezyondaki MCP-1 ekspresyonunu engelleyerek azaltır (77).

2.3.3. Aterosklerozda Sitokin retiminin İndüksiyonu

2.3.3.1. Primer Tetikleyiciler

Anlamlı plazma kolesterol düzeyi ykseklilēi olmayan hiçbir modelde ateroskleroz geliřmediēi gibi, belli bir düzeyin altındaki kolesterol seviyelerinde (150 mg/dL) pratik olarak ateroskleroz gözlenmez ve risk artan plazma kolesterol düzeyleriyle birlikte artar. Hipertansiyon, diyabet ve sigara ateroskleroz riskini dramatik olarak artıran faktörler olsalarda, ateroskleroz teşhisi aldıkları halde bu risk faktörlerinden hiçbirisini taşımayan hasta sayısı da az deēildir (43). Aterosklerozda sitokin salınımının primer tetikleyicisi, üzerinde en çok çalışılan ve en önemli uyarıcı lipittir. Okside lipitlerin özellikle de okside LDL'nin sitokin üretimindeki baş tetikleyici olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (4,78-80).

Fetal aortada yağlı çizgilerin gösterilmesi ve hiperkolesterolemik annelerin fetuslarında lezyonların daha yaygın olduğunun bulunması, aterosklerozun hayatın çok erken dönemlerinde başladığını göstermektedir (81).

Artan plazma lipoprotein düzeylerine yanıt olarak oluşan ekstraselüler lipit birikiminin ardından, intimaya geçen LDL, subendotelyal yüzeyde hızla önce mmLDL ve sonra okside LDL'ye modifiye olur (4). Potent bir inflamatuvar ajan gibi davranan okside LDL, endotelyal hücrede adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Okside LDL'nin monositler üzerine kemoatraktan aktivitesi vardır, bir yandan makrofajlara farklılaşmalarında rol oynarken, öte yandan hareketliliklerini inhibe eder (43). Okside LDL'nin endotelden salınan CD36'ya bağlanması, makrofajda proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar (4). Bunlara ek olarak, insan kan mononükleer hücrelerinin okside LDL ile inkübasyonu sonucunda, T-lenfosit aktivasyonu gösterilmiştir (43).

Okside LDL dışında, okside fosfolipitler (lizofosfatidilkolin gibi) ve platelet aktive edici faktör (PAF) de primer tetikleyiciler arasındadır (43).

2.3.3.2. Sekonder Tetikleyiciler

Aterosklerotik lezyon gelişiminde inflamasyonu tetikleyip, sitokin üretimini ve çoğalmasını sağlayan birçok faktör bulunur (43).

Isı şok proteinleri (HSP): Özellikle HSP60 aterosklerozda önemli bir otoantijendir ve otoreaktif T hücre yanıtını tetikleyen okside LDL'ye benzer roller oynar. Otoantijen rollerinin yanı sıra HSP'ler sitokin üretiminde de rol oynarlar. Klamidyal ve insan HSP60'ı makrofajda TNF- α ve MMP üretimini ve endotelyal hücrede E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ekspresyonunu uyarır. Yine endotelyal hücrede, makrofajda ve SMC'de IL-6 üretimini artırır (43,82).

İmmün kompleksler: Aterosklerozda yer alan major otoantijen okside LDL'dir ve lezyonlarda hem okside LDL hem de anti-okside LDL antikoru bulunur. Okside LDL ve anti-oksideLDL'yi de içine alan immün kompleksler, makrofajda Fc- γ reseptörleriyle etki ederek inflamatuvar sitokinlerin, oksijen radikallerinin ve MMP'lerin salınımına yol

açarlar. Ayrıca dendritik hücre olgunlaşmasını ve yine aynı reseptör aracılığıyla immunostimülator sitokin üretimini indüklerler (43,83).

İnfeksiyöz ajanlar: Aterogenez etiolojisinde yer almasalar da, aterosklerozun inflamatuvar yolaklarının hızlanmasında rol oynarlar. *Chlamydia pneumoniae* endotelial hücrede E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 ekspresyonunu ve makrofajda TNF- α , IL-1 β , IL-6, MMP2 ve MMP6 üretimini indükler. *Chlamydia pneumoniae* ile indüklenen TNF- α ve IL-1 β üretimi TLR-2 aracılığıyla gerçekleşir. CMV-infekte SMC ve endotelial hücrede IL-6 ve IL-8 üretimi artar (43, 84-86).

Apoptotik hücrelerin kusurlu klirensi: Fagositlerce apoptotik hücrelerin tanınmasında birçok farklı mekanizma yer alır ve bu sırada IL-10, TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinler de salınır. Apoptotik hücrelerin klirensinde intrinsik kusurlar, spontan ve kalıcı doku inflamasyonu ve otoimmüniteyle ilişkilidir ve bu durumda TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin üretimi gerçekleşir (43,87).

Hüresel mikropartiküller (MP): MP'ler apoptotik hücrelerden ya da plazma membranından türevlenen veziküllerdir ve inflamasyon, trombozis ve ateroskleroz arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Birçok proinflamatuvar ve protrombojenik molekülün salınmasında rol oynarlar ama özellikle IL-1 β sekresyonu için kaynak oluştururlar. Plateletten kaynaklanan MP'ler trombüs stabilizasyonunda yer alan CD40L ekspresyonunu yol açarken, lökositlerden kaynaklanan MP'ler endotelial hücrede IL-6 ve IL-8 salınımını, MCP-1 ve doku faktörü ekspresyonunu indükler (43,88)

Matriks metalloproteinazlar (MMP): MMP-2, MMP-3 ve MMP-9, IL-1 β prekürsörünü aktive ederken, MMP-3 biyolojik aktif sitokinlerin yıkımında da rol alır. MMP-1 ve MMP-9, proTNF yıkımında rol oynarlar ancak aktif TNF- α üretimine katılmazlar (43,89).

İnflamazomlar: Sistein proteaz ailesi üyeleri olan kaspazlar, apoptozda kritik roller oynarken, inflamatuvar kaspazlar olarak adlandırılan grubun üyeleri doğal immünitede yer alır. Ayrıca inflamazom-ilişkili proteinler, artmış IL-1 ve/veya IL-18 üretimini önlemede farmakolojik hedef teşkil ederler (43,90,91).

Oksijen radikalleri: Plakta bulunan hücreler, aterosklerozda yer alan birçok molekülün (TNF- α , IL-1 gibi sitokinler, PDGF gibi büyüme faktörleri, anjiotensin II gibi vazoaaktif peptitler, trombin gibi plateletten türeyen ürünler, shear stres gibi mekanik faktörler) aktivasyonuna yanıt olarak O₂⁻, H₂O₂, ·OH gibi reaktif oksijen moleküllerinin (ROS)

üretimine yol açar. ROS üretimi, inflammatuar gen ekspresyonunu düzenleyen redoksa hassas sinyal yollarını (NF- κ B, JNK) aktive eder (43).

Anjiotensin II (Ang II): Ang II vasküler duvarda ROS, inflammatuar sitokinler ve adezyon moleküllerinin üretiminde önemli proinflammatuar roller üstlenir. Endotel hücre ve SMC'de ICAM-1 ve VCAM-1, endotel hücrede E ve P selektin ekspresyonunu ve endotel hücreye monosit adezyonunu artırır. Monositler ve SMC'de MCP-1 üretimini uyarır. AngII'nin proinflammatuar etkileri NF- κ B ve AP-1 üzerinden AT₁ reseptörü ile gerçekleşir. NF- κ B inhibisyonu varlığında, AngII ile indüklenen inflammatuar ajanların (IL-6, VCAM-1, MCP-1) ekspresyonu bloke olur. AngII'nin kronik infüzyonu, apoE^{-/-} farelerde, vasküler SMC'de ICAM-1, IL-6, TNF- α , MCP-1 ve PAI-1 gibi proinflammatuar proteinlerin sentezini artırır (43).

İleri glikasyon son ürünleri (AGE): Artan hücresel oksidatif stres sonucunda oluşan AGE'lerin makrofajlarla interaksyonu, makrofajda NF- κ B bağımlı aktiviteyle PDGF, IGF-1 ve proinflammatuar sitokinlerin (IL-1, TNF- α) indüksiyonuna yol açar (43).

Proinflammatuar sitokinler: Sitokinlerin kendi üretimlerinden yana oldukları iyi bilinen bir olgudur. IL-1 ve TNF başta olmak üzere etkileri sadece otokrin etkiler olmakla kalmayıp, inflammatuar sürecin bu ana yöneticileri ayrıca hedef hücreye yönelik sinyalizasyon kaskadındaki inflammatuar mediyatörlerden, birçok diğer sitokine kadar birçok molekülün indüksiyonunda da yer alırlar. IL-10 ile, negatif düzenleyici döngüler de tanımlanmıştır. 1990'ların başında deneysel endotoksinemi modellerinde, TNF- α 'nın, diğer birçok inflammatuar sitokininin indüksiyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Deneysel insan ve hayvan modellerinde LPS enjeksiyonuyla, kanda, diğer sitokinlerin hepsinden önce TNF- α 'nın ölçülebilir düzeylerinin belirdiği, anti-TNF α antikorlarıyla yapılan çalışmalarda ise TNF- α blokajının diğer sitokinlerin ölçülebilir düzeylerinde dramatik azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. TNF- α , proinflammatuar sitokinlerin sürekli düzeylerinin sürdürülebilmesinde önemli görevler üstlenirse de, ateroskleroz indüksiyonu için bir ön koşul da değildir. TNF- α eksikliği olan apoE^{-/-} farelerde yapılan çalışmalarda, proinflammatuar sitokin ekspresyonunun anlamlı olarak azalsa da tamamen ortadan kalkmadığı gösterilmiştir. CD40 ve CD40L ile ilişkili immünoinflamatuar yolak da, endotel hücrede, SMC'de ve makrofajlarda, sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, MMP'ler ve prokoagülanların ekspresyonu gibi proaterojenik biyolojik yanıtlara aracılık etmektedir (43,72,92).

TLR endojen ajanlar: Ateroskleroz gelişiminde yer alan TLR'lerin, makrofajlar ve vasküler hücrelerde sitokin üretimine yol açan PAMP aracılı aktivasyonu iyi tanımlanmış bir yoldur. Vasküler düz kas hücresinde TLR4 sinyali, MCP-1 ve IL-6 salınımına ve IL-1 α ekspresyonuna yol açar. Aterosklerotik plaktaki CD1b+ dendritik hücrelerin, TLR aktivasyonu ile yüksek miktarda TNF- α , IL-12 ve IFN- γ salgıladığı, IL-10'u ise salgılamadığı gösterilmiştir. TLR4/MyD88, PI3K/Akt ve ERK1/2 yolları aracılığıyla mmLDL'nin de, NF- κ B aktivasyonu yokluğunda bile TNF- α , IL-6 ve MCP-1 ekspresyonunu uyarabildiğini göstermiştir (43,92,93).

Mekanik faktörler:

a)Shear stres: Aterogenezde kan akımı ile indüklenen shear stresin kritik önemi gösterilmiştir. Vasküler endotel kan akımındaki değişikliklere oldukça hassastır. İn vitro çalışmalar shear stresin fizyolojik düzeylerinin anti-inflamatuar ve antiadhesiv olduğunu gösterse de, düşük ya da salınımlı shear stresin, endotel hücrede, artmış monosit adezyonu, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonu ile uyumlu oksidatif ve inflammatuar transformasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Akım, TNF-aracılı endotelial VCAM-1 ekspresyonunu inhibe edebilir. Akımla indüklenen anti-inflamatuar transkripsiyon faktörü olan Kruppel-like faktör-2 (KLF-2) de, IL-1 ile inhibe olurken, laminar shear stresle indüklenir (43,94).

b)Hipertansiyon: Epidemiyolojik çalışmalarla güçlü bir kardiyovasküler risk olduğu belirlenen hipertansiyonla indüklenen birçok aterosklerotik mekanizma bulunmaktadır. Damar duvarında geçirgenliği artırarak daha fazla LDL'nin endotelden geçişine ve aterosklerotik lezyonda birikmesine neden olan hipertansiyon, endotel hücrede ICAM-1, SMC'de MCP-1 ekspresyonunu uyararak ve NF- κ B'yi aktive ederek vasküler inflamasyonu da artırır(43).

Adipokinler: Aktif bir endokrin ve parakrin organ olan adipoz doku, adipokin denilen birçok sitokin ve biyoaktif mediyatörün salgılanmasına neden olur. Adipokinler sadece vücut ağırlığı homeostazında değil, inflamasyon, koagülasyon, fibrinoliz gibi ateroskleroz ve onun klinik komplikasyonlarında da rol oynar. Leptin, monosit/makrofajdan TNF- α , IL-6 ve IL-12 üretimini artırmasının yanı sıra, Th1/Th2 dengesini Th1 yanıtı yönünde artırarak edinilmiş bağışıklık üzerinde de etki gösterir. Başka bir adipokin olan resistin, bir yandan TNF- α , IL-6 ve IL-1 üretimini uyarırken diğer yandan monositlerden türeyen makrofajlarda IL-10 ekspresyonunu artırır (43,95,96).

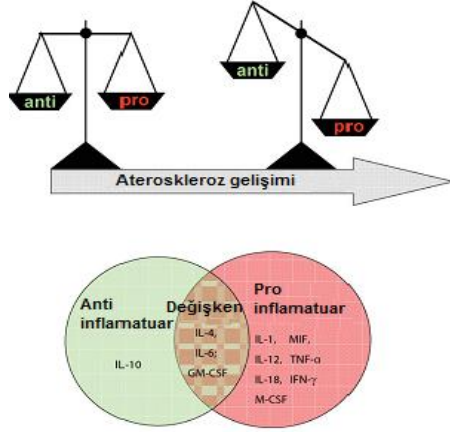
Platelet ürünleri, koagülasyon faktörleri: Bir serin proteaz olan trombin, prokoagulan etkilerinin yanında, inflamasyon ve hasarlı doku tamirinde de görev alır. Mast hücre degranülasyonuna ve histamin salınımına neden olarak aktive makrofajlardan IL-1 üretimine yol açar. Ayrıca endotelden IL-6, IL-8 ve MCP-1 üretimini ve makrofaj göçü inhibisyon faktörünün (MIF) ekspresyonunu uyarır (43).

Serotonin: Mast hücreleri, bazofiller, plateletler ve enterokromaffin hücrelerden sentezlenip, salınan serotonin TNF- α üretimini inhibe ederken, monositler IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimini artırır (43).

2.3.4. Aterosklerotik Plakta Sitokinler ve Sitokin Reseptörleri:

2.3.4.1. Plakta Sitokin Ekspresyonu:

Aterosklerotik plak hücrelerinde sitokin ekspresyonunun ilk kez 1980'lerin ortalarında Hansson ve arkadaşları tarafından gösterilmesinin ardından, plaktaki birçok hücrenin MHC klas II antijeni HLA-DR'yi eksprese ettiğinin de gösterilmesiyle bu hücreler tarafından IFN- γ 'nın da üretildiğini işaret etmiştir (97-99). 1980'lerin sonlarında, insan aterosklerotik plaklarında immünohistokimya, in situ hibridizasyon ve RT-PZR teknikleri kullanılarak, PDGF, TNF- α , IL-1, MCP-1, IFN- γ ve M-CSF gibi birçok büyüme faktörü ve sitokin varlığı gösterilmiştir (43). 1999'da Frostegard ve arkadaşları, ilerlemiş insan aterosklerotik plaklarında Th1 ve Th2 sitokinlerinin ekspresyonunu incelemiş ve plakta %50 oranında IL-2 varlığı ile hem Th1 hem de Th2 hücreleri tarafından eksprese edilen IL-4, IL-5, Th2 sitokinleri ve TNF- β varlığını göstermişlerdir (98). Yine aynı yılda Mallat ve arkadaşları da, aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar mediyatörlerle korele IL-10 varlığını göstermişlerdir (100). Makrofajlarda, T hücrelerde, SMC'lerde TGF- β ekspresyonu ve TGF- β 2'nin, TGF- β 1 ve TGF- β 3'ten daha fazla olduğu ile ilgili çalışmaların literatüre katılmasının ardından, fare modellerinde IL-10 ve TGF- β 'nin rollerinin incelenmesiyle, lezyon gelişiminde pro- ve anti-inflamatuvar sitokin dengesinin önemi ortaya konmuştur (101-103). Şekil 2.5'de pro- ve anti-sitokinlerin dengesi ve kategorizasyonu görülmektedir.



Şekil.2.5. Pro ve antisitokinlerin dengesi ve kategorizasyonu

Bugün insan aterosklerotik plaklarında eksprese olan birçok sitokin (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ , onkostatin M, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, Aktivin A, siklofilin A, M-CSF), kemokin (MCP-1, IFN- γ ile indüklenen monokin, IFN ile indüklenen protein 10, lökositler için IFN ile indüklenen T hücre α -kemoatraktan, MIP-1 α , RANTES, fraktalkin) ve kemikle ilişkili sitokin (osteopontin, osteoprotegerin, reseptör aktivatör NF- κ B ligand) varlığı bilinmektedir (43).

2.3.4.2 Hücresel Sitokin Kaynakları

1) Vasküler hücreler: Aterosklerotik plakta yer alan bütün hücrelerin birçok sitokini salgılayabilme potansiyeli vardır. 1980'lerin sonunda ilk kez insan vasküler hücresinin sitokinler için hem kaynak hem de hedef olabileceği, SMC ve endotel hücrede IL-1 α ve IL-1 β ile indüklenen IL-1 β üretimi ve SMC'de TNF- α ile indüklenen TNF- α üretimi gösterilmiştir (104, 105). Vasküler hücrelerin proinflamuar aktivitesi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-15 ile sağlanırken, anti-inflamatuar etkiler TGF- β aracılığıyla gerçekleşir. Endotel hücreleri düşük miktarda IL-1ra sentezi de yapar (43,106). Vasküler hücreler, anti-inflamatuar sitokinler IL-10, IL-4 ve IL-13'ü eksprese edemezler. Endotel hücresinin, IL-4 ve IL-13'e yanıtının VCAM-1 ve P-selektin aracılı olduğu düşünülmektedir. Endotel hücre, kök hücre faktörü (SCF), IL-3, GM-CSF, G-CSF ve M-CSF gibi hematopietik büyüme faktörleri için de önemli bir kaynaktır T hücre göçünde yer alan IL-15 endotel hücrede, IFN- γ 'ya yanıt olarak salınır (7,43).

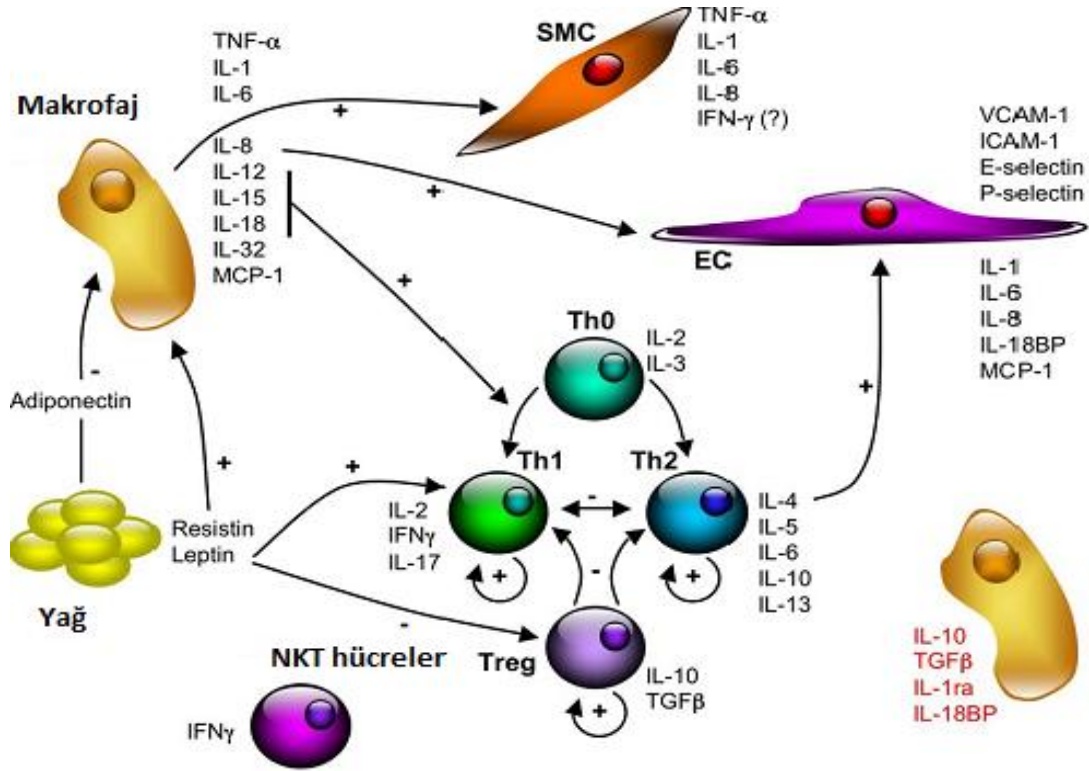
2) Lökositler: Aterosklerotik plaktaki temel sitokin kaynağı makrofajlardır. Lökositlerde proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 ve IL-18'den, anti-inflamatuar sitokinler IL-10 ve TGF- β 'ye uzanan geniş bir ailenin salınımı sağlanır (43). Plaktaki IFN- γ 'nın CD4+ Th1 hücreler, CD8+ T hücreler ve NKT hücreler tarafından üretildiği düşünülmektedir (43,107).

3) Plateletler: İnflamatuar etkileri olan plateletler, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri için bir diğer zengin kaynaktır. Ön formlar halinde paketlenen bu faktörler granüllerde depolanırlar ve salındıklarında aterosklerotik plak gelişiminde yer alabilirler (43). IL-1 β dinlenme halindeki plateletlerde ölçülemezken, trombinle aktivasyonu sonucunda mikroveziküllerde aktif formuna dönüşür (108). Plateletler ayrıca dolaşımdaki CD40L için de ana kaynağı oluştururlar ve CD40 reseptörüyle ligasyonunu takiben hücrel inflamasyonda yer alırlar (43).

4) Mast hücreleri: Alerjik hastalıklardaki asıl rolleriyle iyi bilinen inflamatuvar hücrelerdir. Arter duvarında hazır bulunan mast hücreleri, plaktaki inflamatuvar sitokinler için ek kaynak oluştururlar. Uyarı sonrasında de novo TNF- α sentez ve sekresyonu yapabilmelerine ek olarak, granüllerinde bol miktarda pre-TNF- α üretebilme yetenekleri vardır (43,109). Çizelge 2.1' de IL-1,-6,-10 ve TNF- α 'nın hücrel kaynakları, hedeflediği hücreler ve fonksiyonları şekil 2.6'da aterogenezde yer alan sitokinlerin hücrel kaynakları ve hedefleri verilmiştir.

Çizelge 2.1. IL-1, -6, -10 ve TNF- α 'nın hücrel kaynakları, hedeflediği hücreler ve fonksiyonları

Sitokin	Hücrel kaynak	Hedef hücre	Fonksiyonları
IL-1	Makrofaj, lenfosit, endotel hücre, SMC	Birçok hücre tipi	Proinflamatuvar, endotel ve SMC aktivasyonu uyarıcısı
IL-6	Makrofaj, endotel hücre, SMC, T hücre	T ve B hücreler, hepatosit, endotel hücre, SMC	Myeloid hücre farklılaşması, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, SMC çoğalması
IL-10	Makrofaj, Th2, Treg ve B hücreler, mast hücreleri	Makrofaj, T ve B hücreler	Anti-inflamatuar, Th1 yanıtını inhibisyonu, Treg hücre çoğalması ve farklılaşması
TNF- α	Makrofaj, T ve B hücreler, NK hücreler, SMC	Makrofaj, T ve B hücreler, NK hücreler, SMC	Proinflamatuvar, ateş, nötrofil aktivasyonu, kemik rezorpsiyonu, antikoagülan, tümör nekrozu



Şekil 2.6. Aterogeneizde yer alan sitokinlerin hüresel kaynakları ve hedefleri: Sitokinler inflamatuvar ve vasküler hücrelerin yanı sıra adipositler de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir. IL-12 ve IL-18 makrofajlarca üretilen güçlü IFN- γ indükleyicisidirler ve naif T hücrelerin proaterojenik Th1 hücelere farklılaşmasına neden olurlar. Makrofaj yada makrofaj-kaynaklı sitokinler, düz kas hücrelerini (SMC) ve endotelial hücreleri (EC) de proinflamatuvar mediyatörleri üretmek üzere aktive ederler. Diğer yandan antiaterojenik Treg hücre farklılaşmasını tetikleyen anti-inflamatuvar sitokinler IL-10 ve TGF- β da makrofajlarda üretilirler. IL-1 reseptör antagonist (IL-1ra) ve IL-18 bağlayıcı proteini (IL-18BP) de içine alan diğer anti-inflamatuvar mediyatörler de güçlü antiaterojenik özellikler taşırlar. Enteresan biçimde Th2 hücrelerin prototipi olan IL-4'ün EC üzerinde proinflamatuvar özellikler vardır. Adipozitle hem pro-hem de anti-inflamatuvar mediyatörleri üretirler. Leptin Th1 hücreleri aktive eder ama Treg hücre fonksiyonunu inhibe eder. Adiponektin makrofaj aktivasyonunu azaltmaktadır.

2.3.5. Sitokinlerin Biyolojik Etkileri

2.3.5.1. Endotelial Geçirgenliğe Etkileri

İnflamasyonda endotel geçirgenliğinin değişmesi önemli bir özelliktir ve lökositlerin transendotelial göçü ve dokuda birikmesiyle ilişkilidir. Hücrelerarası kavşak kompleksi ve onun iskeletle interaksyonu, endotelial geçirgenliğin sağlanmasında önemlidir (110). TNF- α ve IFN- γ gibi birçok proinflamatuvar sitokin, hücre-hücre adezyonunda görevli adezyon reseptörlerini değiştirir ve F-aktin stres

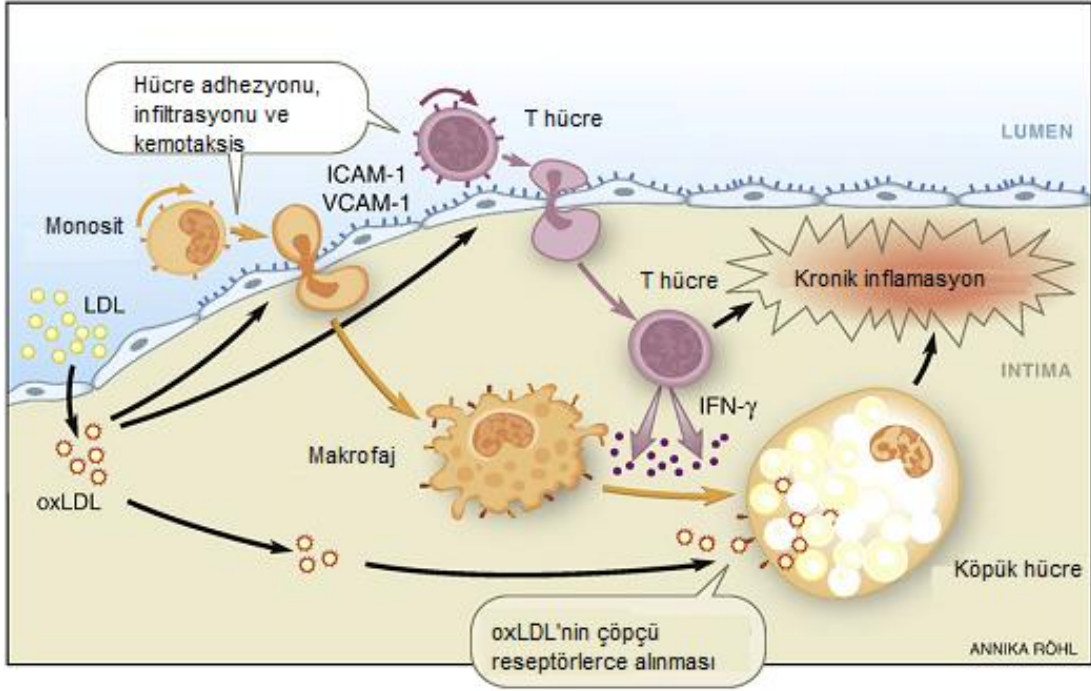
liflerinin oluşumunu önler. Bu da intraselüler kavşağın endotelial geçirgenliğinde kayıplara ve lökosit göçünde artışa yol açar. Bu süreçte, inflamatuvar hücre adezyonuyla, proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı arasında etkileşim söz konusudur (7,43).

2.3.5.2. Adezyon Moleküllerinin Aktivasyonu ve Kemokin Ekspresyonuna Etkileri

IL-1, TNF- α ve IFN- γ gibi birçok sitokin adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin indüksiyonunda rol oynar. TNF- α , endotelial hücrede ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E-selektin, P-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Bu moleküller, nötrofiller, lenfositler ve dolaşımdaki monositler tarafından eksprese edilen spesifik ligantlarla etkileşirler. VCAM-1 aterogeneizde önemli roller oynar. Sitokinler vasküler hücrelerden kemokin indüksiyonunda da önemli roller oynarlar. IL-8 ve MCP-1 monosit adezyonu ve inflame damara göçünde yer alırlar. IFN- γ ile indüklenen IP-10, Mig, I-TAC gibi kemokinler, aktive T lenfositler için güçlü uyarıcılardır. Aterosklerotik plakta eksprese olan bu kemokinler aterosklerozda T-lenfosit infiltrasyonu ve aktivasyonunda etkilidirler (8,43).

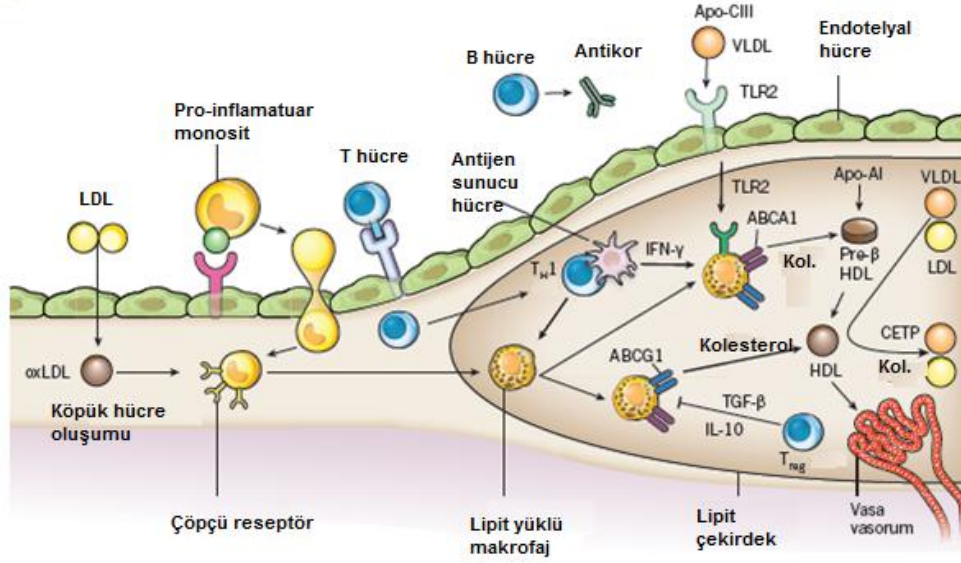
2.3.5.3. Çöpçü Reseptör Ekspresyonu ve Lipit Metabolizmasına Etkileri

Proinflamatuvar sitokinlerin, çeşitli çöpçü reseptörlerin ekspresyonu üzerine zıt etkileri vardır. İlerlemiş aterosklerotik plağın endotelial hücre, intimal makrofajlar ve SMC'sinde ölçülebilen lektin benzeri okside LDL reseptörü (LOX-1), okside LDL ile olan uyarıların yanı sıra TNF- α gibi proinflamatuvar uyarılarla indüklenir (111). Okside LDL alımı ve ardından makrofajda köpük hücre oluşumunda görevli bir çöpçü reseptör olan SR-PSOX'in (fosfatidililserin ve okside LDL için) düzenlemesiyle gelişen köpük hücre oluşumunu IFN- γ indükler. IFN- γ 'nın, apoE ve ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1'i (ABCA1) inhibisyonu makrofajdan azalmış kolesterol sızıntısıyla sonuçlanır (43). Bu yönüyle IFN- γ lipit metabolizmasıyla immün aktivite arasında moleküler bir bağlantı gibidir. Şekil 2.7'de çöpçü reseptör ekspresyonu, lipit metabolizması ve immün aktivite arasında IFN- γ 'nın bağlantı rolü görülmektedir.



Şekil 2.7. Çöpçü reseptör ekspresyonu, lipid metabolizması ve immün aktivite arasında IFN- γ 'nın bağlantı rolü.

TGF- β ise tam tersi yönde hareket ederek, ABCA1 ve apoE'nin regülasyonunda rol oynayarak, kolesterol sızıntısını artırır. Adipokinler de çöpçü reseptör ekspresyonunu düzenlerler. Adiponektin tedavisi yapılan ya da adiponektin aşırı ekspresyonu olan apoE^{-/-} farelerle yapılan çalışmalarda, bu durumun, sonradan ateroskleroz gelişiminde azalmaya neden olacak SR-A ve TNF- α ekspresyonundaki azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Çöpçü reseptör ekspresyonu ve fonksiyonlarının sitokinler aracılığıyla modülasyonu lipid metabolizmasını inflamatuvar bağlamda büyük ölçüde etkiler. Sitokinler, çöpçü reseptör ekspresyonu ve makrofajlardaki lipid taşınmasının yanı sıra monosit/makrofajların LDL'yi okside edebilme yeteneklerini de aracılık ederler. IFN- γ makrofajla indüklenen LDL oksidasyonunu inhibe ederken, TNF- α , IL-4 ve IL-13 hücre aracılı oksidasyon yeteneğini artırır (43). Şekil 2.8'de aterosklerozda rol alan lipid metabolizması bileşenleri ve inflamatuvar süreç görülmektedir.



Şekil.2.8. Aterosklerozda rol alan lipid metabolizması bileşenleri ve inflammatuar süreç

2.3.5.4. Düz Kas Hücresi (SMC) Göçü/Çoğalmasına Etkileri

Sitokinler SMC göçü ve çoğalmasında etkilidirler. IL-1 bir yandan insan SMC'si üzerine güçlü mitojen etkiler gösterirken, bir yandan da büyüme inhibe edici özellikleriyle endojen prostanooidlerin üretimini kısa dönemde uyarır. Bu özellikleriyle SMC çoğalması üzerine hem pozitif hem de negatif etkilidir. IFN- γ ise direkt olarak mitojenik değildir fakat PDGF-BB'nin proliferatif etkilerini ve PDGF- β reseptörlerinin regülasyonunu artırır (7,43).

2.3.5.5. Ekstraselüler Matriksin Yeniden Yapılandırılmasının Düzenlenmesine Etkileri

Ateroskleroz esnasında üretilen pro- ve anti-inflammatuar sitokinler, diğer sitokinlerle, büyüme faktörleriyle ve okside lipitlerle sinerjistik etki ederek ekstraselüler matriksin birçok komponentinin yeniden yapılandırılmasını indükleyen MMP'ler ve inhibitörleri TIMP'lerin ekspresyonunu etkiler. IL-1 ve TNF- α , SMC tarafından üretilen tip I ve III kollajen üretimini artırır. TGF- β , kollajen sentezi için güçlü bir indükleyici iken, IFN- γ ise kollajen sentezini inhibe eder. IL-1 ve TNF- α vasküler hücrede MMP-1,

-3, -8 ve-9 ve makrofajda monosit göçünü artıran MMP-12'yi de içine alan birçok MMP'yi indükler. Aterosklerozda en sık karşılaşılan anti-inflamatuar IL-10 ve TGF- β ise MMP-9 ve -12'yi inhibe eder. MMP aktivitesini negatif olarak düzenleyen, TIMP-1 ve -2'nin regulasyonu IL-1 ve TNF- α 'dan etkilenmezken, IL-10 ve TGF- β ise TIMP'lerin sentezini artırır. Plakta proinflamatuar sitokinler ile IL-10 ve TGF- β ekspresyonu arasındaki denge proinflamatuar sitokinler lehine kayarsa, matriks yapım ve yıkımına neden olacak bu dengesizlik, fibröz başlık oluşumuna neden olup, rüptürü hızlandırabilir (7,43).

2.3.5.6. Vasküler Progenitör Hücrelerin Mobilizasyonuna Etkileri

Endotelial progenitör hücreler ilk tanımlandıklarından bu yana, mobilizasyonlarını etkileyen birçok büyüme faktörü ve sitokin gösterilmiştir (43,55).

2.3.5.7. Neovaskülarizasyonun Düzenlenmesine Etkileri

Endotelial hücre, SMC ve inflammatuar hücreler (monosit/makrofaj ve T lenfositler), endotelial hücre canlılığını, çoğalmasını, göçünü ve aktivasyonunu etkileyen sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin üretimini artırarak anjiyogenik yolda yer alırlar. Aterosklerozda, inflammatuar yanıtın pozitif ya da negatif düzenleyicileri neovaskülarizasyonu büyük ölçüde etkiler. Birçok proinflamatuar ve proaterojenik mediyatör (VEGF, plasental büyüme faktörü (PIGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF-2), IL-1, TNF- α , kemolin ligand 2 (CCL2), insan IL-8 (CXCL8), leptin) yeni damar oluşumunu artırırken, anti-inflamatuar ve antiaterojenik mediyatörler (IL-10, IP-10, Mig) ise neovaskülarizasyonu inhibe eder. Plak içi neovaskülarizasyon alanlarına infiltre olan T lenfositler, plak anjiyogenezinde T hücreden türeyen sitokinlerin temel bir rol oynadığını düşündürmektedir (7,43,112).

2.3.5.8. Apoptozun İndüksiyonuna Etkileri

Aterosklerotik plak gelişimi ve ilerlemesi sırasında apoptotik hücre ölümü de meydana gelir. Apoptotik makrofajın lipit çekirdeğinde, bütün hücre tipleri bulunur. Makrofaj apoptozu lipit çekirdeğin büyümesine neden olurken, SMC apoptozu ise

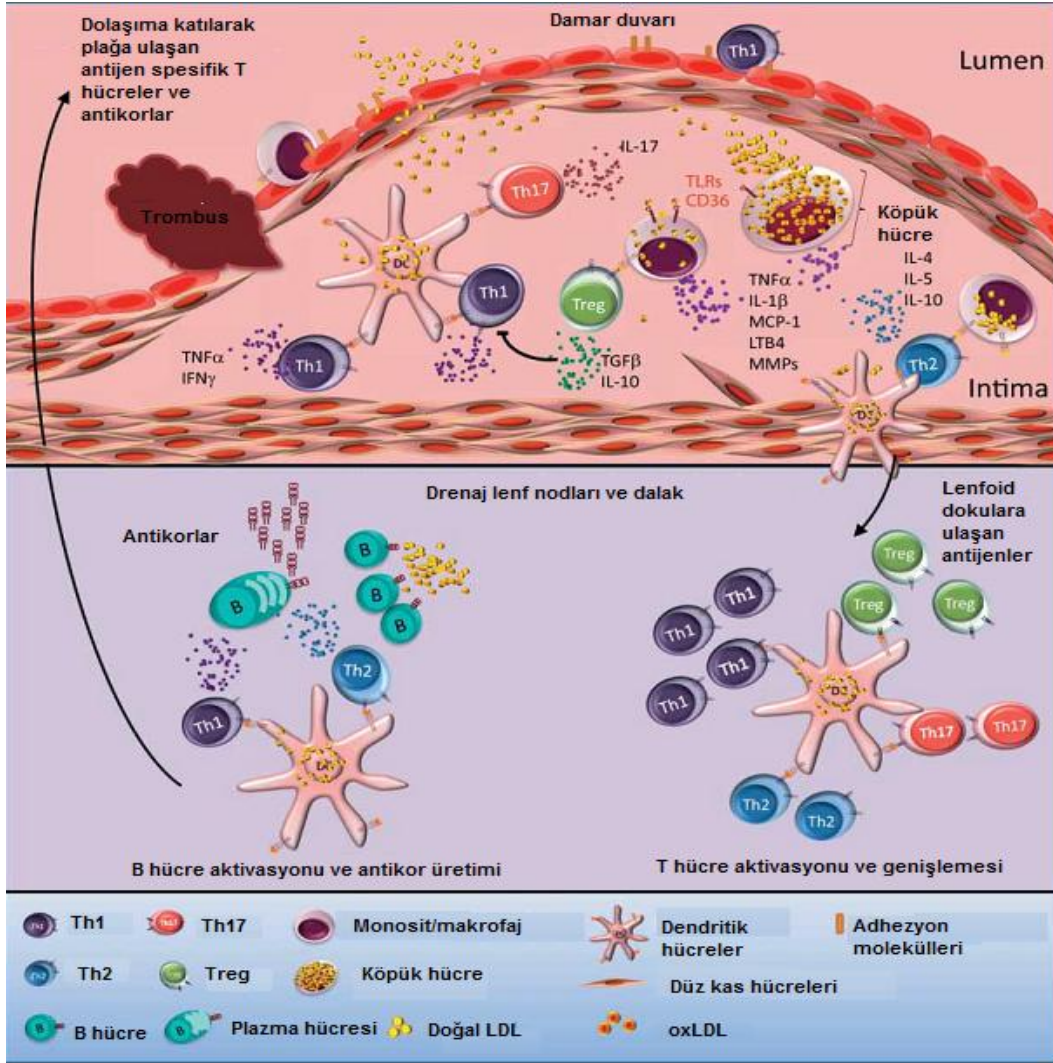
rüptür gelişmesine neden olan fibröz başlıkta incelmeye yol açar (113,114). Plaktaki apoptoz dağılımı heterojendir. İnflamatuar hücreler ve inflammatuar sitokinlerin olduğu bölgelerde daha yaygınken, antiinflammatuar sitokinlerin bulunduğu bölgelerde anlamlı olarak daha az bulunurlar. SMC ve makrofaj apoptozu indüksiyonunda birçok sitokin yer alır, bunların başlıcaları IL-1, TNF- α ve IFN- γ ve Fas-FasL aracılı hücre ölümüdür (115). Ayrıca, makrofajların kendileri de direkt ya da otokrin olarak, TNF- α , indüklenebilir NO ve Fas/FasL etkileşimlerinin yer aldığı mekanizmalarla SMC apoptozunu indüklerler. Noninflammatuar yollar için fizyolojik olarak programlanmış apoptoz esansiyel iken, patolojik koşullarda apoptozun indüksiyonu, inflammatuar potansiyeli nedeniyle hastalığın ilerlemesine neden olur. Kaspaz-1 aktivasyonu ile apoptoz indüksiyonu aynı zamanda proinflammatuar IL-1 β ve IL-18'in aktif formlarının salınımına da neden olur. Kaspaz -4, -5 ve -13 de proinflammatuar kaspazlar arasında yer alırlar (43).

2.3.5.9. Fibrinoliz ve Prokoagulan Aktivitenin Düzenlenmesine Etkileri

Endotelial hücrenin antitrombotik özellikleri IL-1, TNF- α ve endotoksinlerle artar (116). Dokunun prokoagulan aktivitesini artırıp, antikoagulan aktivitesini baskılayabilirler. Trombomodulin-protein C sistemi aracılı bu aktiviteyi trombomodulin ve protein C reseptörünün gen transkripsiyonunu azaltarak gerçekleştirirler. Protein C aktivasyonunun kısıtlanması trombus oluşumuna yol açar. Ayrıca inflammatuar sitokinler, vasküler heparin-benzeri moleküllerin de azalmasına neden olur. Antikoagulan mediyatörlerin azalması, inflamasyonu etkiler. Endotel üzerine direkt anti-inflamatuar etkileri olan trombomodulin, MAPK ve NF- κ B yollarını inhibe eder. Aktive protein C de monositteki NF- κ B'yi inhibe eder. Diğer yandan proinflammatuar sitokinler endotel hücrelerinin fibrinolitik özelliklerini değiştirir, doku plazminojen aktivatörü (tPA) üretimini azaltır ve doku plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) üretimini artırır. İnflamatuar gelişmelere yanıt olarak artan PAI-1 düzeyleri, trombusun ortadan kaldırılmasına ciddi zarar verir. Ek olarak, IL-6 gibi inflammatuar mediyatörler, platelet üretimini ve trombojeniteyi artırır (43).

2.3.5.10. İmmün Yanıtın Düzenlenmesine Etkileri

Dendritik hücre olgunlaşması ve Th1/Th2/Treg gelişimini kapsar (45,83,103). İntimadaki LDL enzimatik/oksidatif modifikasyonlara maruz kalır. Modifiye LDL partikülleri makrofajlarca alınarak, kolesterol birikimiyle köpük hücelere dönüşürler. Modifiye LDL aynı zamanda, endotelial hüceleri VCAM-1, ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini aşırı düzeyde eksprese etmek üzere aktive eder. Bu adhezyon molekülleri ve makrofajlar proinflamatuvar mediyatörlerin (TNF α , IL-1, MCP-1, LTB4) ve metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimlerin salınımıyla sonuçlanır. LDL ve onun bileşeni ApoB100 ile yüklü makrofajlar ve dendritik hüceler ApoB100 peptitlerini işler ve MHC klas II molekülleri aracılığıyla CD4+ T yardımcı hücelere sunarlar. CD4+ T hücelere antijen sunumu bu hücelerin aktivitelerini tetikler ve bir dizi sitokin salınımına neden olur. Th1 tipindeki CD4+ T hüceleri proaterojenik etkileriyle bilinen iki proinflamatuvar sitokin, IFN- γ ve TNF- α 'nın, salınımına yol açar. Regülatuar T hüceler (Treg) lokal TGF- β ve IL-10 salınımı ile inflamatuvar yanıtın down-regülasyonunu sağlar. Antijenle yüklü dendritik hüceler (ve çözünebilir antijenler) lenfatik damarlarla taşınarak drenaj lenf nodlarına ve/veya dalağa ulaşır. Burada, naif T hüceleri kan dolaşımına yeniden katılacak efektör T hücelere gelişirler. Bu hüceler aterosklerotik lezyona ulaştıklarında adhezyon moleküllerini eksprese eden endotele katılırlar, lokal antijen sunucu hüceler (APC) tarafından yeniden aktive edilirler ve lezyondaki inflamatuvar yanıtın artmasına katkıda bulunurlar. Paralel biçimde aktive T hüceleri, B hücelerinin antikör-spesifik yanıtlarının artmasına yardımcı olurlar. Aktive T hüceler ve makrofajlardan salınan çözünebilir mediyatörler plak stabilitesini azaltırlar ve pro-trombotik/pro-koagulan faktörlerin ekspresyonunu artırırılar. Bu durum da plak rüptürünü ve trombozu tetikler (117). Şekil 2.9'da aterogenezde sitokinlerin immün yanıtın düzenlenmesine etkileri görülmektedir.



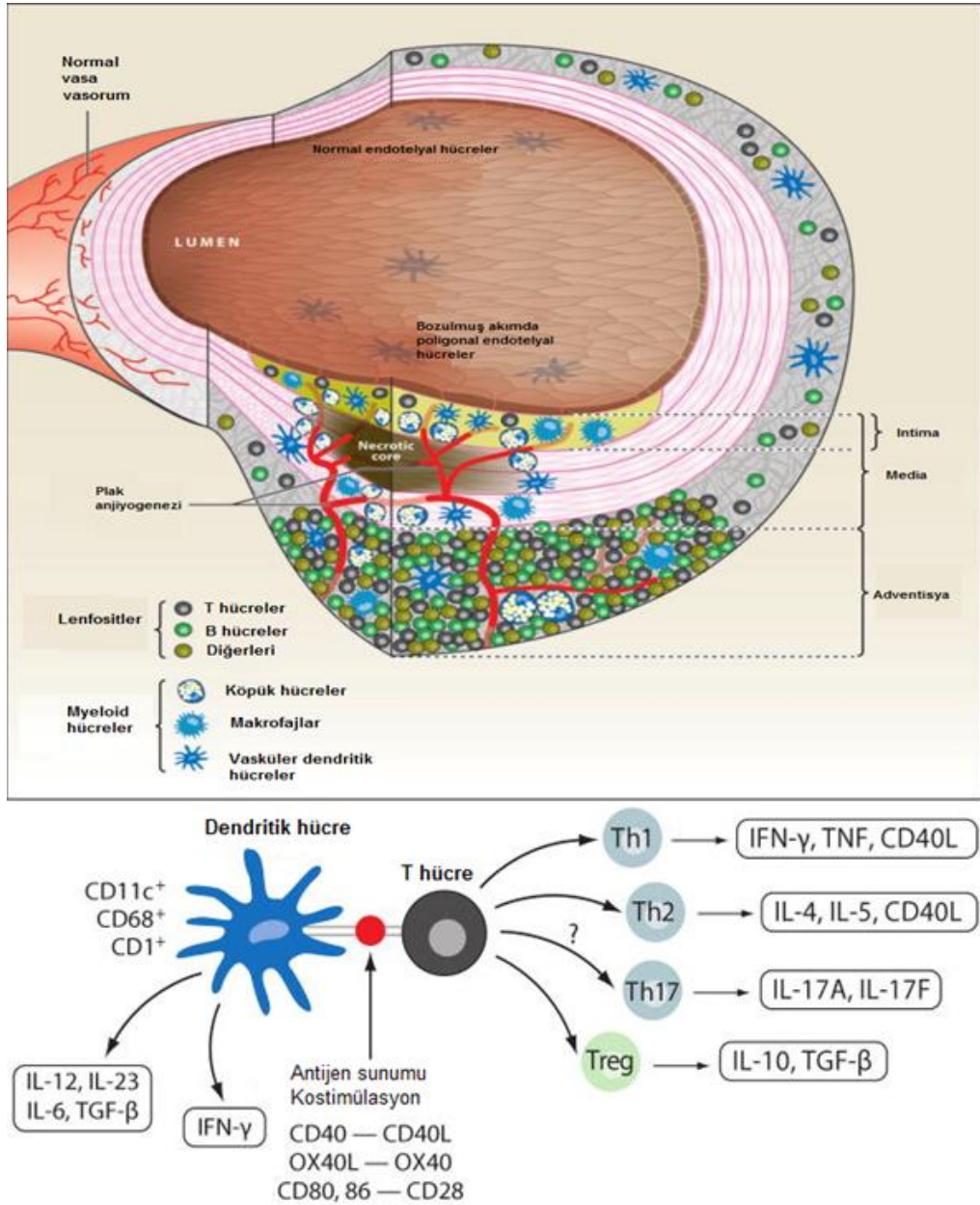
Şekil 2.9. Aterogenezde sitokinlerin immün yanıtın düzenlenmesine etkileri

2.3.6. Aterosklerotik Patojenik İmmün Yanıtta Sitokinler

2.3.6.1. Sitokinler ve Dendritik Hücre (DH) Olgunlaşması

Özelleşmiş antijen sunucu hücreler olan DH'ler, T ve B hücre-aracılı immün yanıtın güçlü uyarıcılarıdır. DH olgunlaşması birçok sitokin ve büyüme faktörünün koordine hareketini gerektirir. Lokal mikroçevrede TNF, IL-1, IL-6, IL-10 ve TGF- β 'yı içine alan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyallerin dengesi DH'leri aktive eder. IL-6, IL-13, OX40-ligand, TNF süperailisi hücre yüzeyi molekülü gibi moleküller DH ile indüklenen Th2 farklılaşmasında, DH'den üretilen IL-12 ise Th1 farklılaşmasında yer

alır. Antiinflamatuvar sitokinler IL-10 ve TGF- β , DH'leri Th1'i indükleyen hücrelerden, Th2 ya da reglutar T hücreleri indükleyen hücelere çevirebilir. Bu yönleriyle DH'ler esneklik sergilemektedirler denilebilir. Aterosklerotik plakta gösterilen dendritik hücreler, lezyonda T hücrelerle kümelenirler (81,103,118).Şekil 2 10'da aterosklerotik lezyonda dendritik hücreler ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler görülmektedir.



Şekil.2.10 Aterosklerotik lezyonda dendritik hücreler ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler

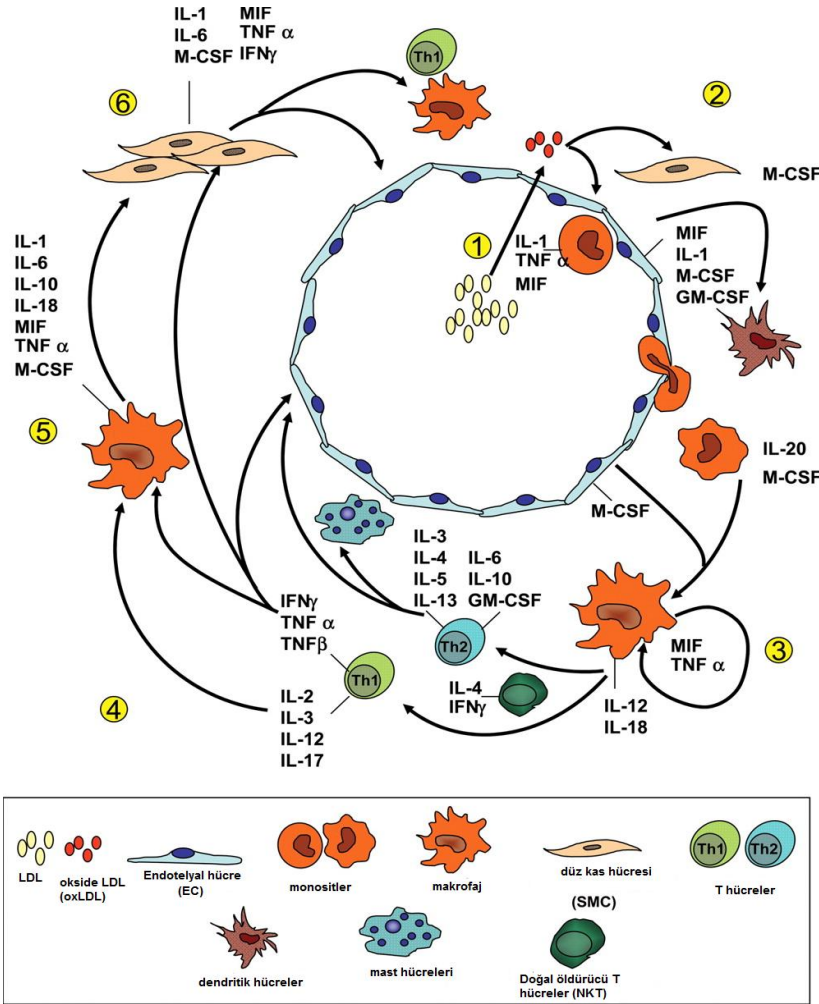
2.3.6.2. Sitokinler ve T Yardımcı Hücre (Th) Farklılaşması

Aterosklerozda T hücrelerin patojenik rolleri gösterildikten sonra, tanımlama çalışmaları başlamıştır. Aterosklerotik plaktaki T hücrelerin çoğu, MHC klas II molekülleriyle etkileşime girebilen $\alpha\beta$ -TCR eksprese eden CD4+ T hücreleridir. Sitotoksik CD8+ katil hücreleri de TNF- α , IFN- γ gibi sitokinleri üretebilse de, esas sitokin salgılayan T hücreleri CD4+ T hücreleridir. Aterosklerozda Th hücre tipi tanımlanması, T hücrelerden salınan sitokinlere dayanmaktadır. Hücre-aracılı immüniteden sorumlu Th1 hücreleri IFN- γ ve IL-2 salgılamak, Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 salgılamak ve B hücrelerin antikor üretimine yardımcı olurlar. Th1 hücrelerin indüksiyonu için IL-12 ve TCR aktivasyonu gerekirken, antijen-spesifik Th2 hücrelerin indüksiyonu için IL-4 esansiyeldir (43). Sitokinler ve T hücre farklılaşması Şekil 2.11'de görülmektedir.

2.3.6.3. Aterosklerozda Regulator T hücreler (Treg) ve Sitokinler

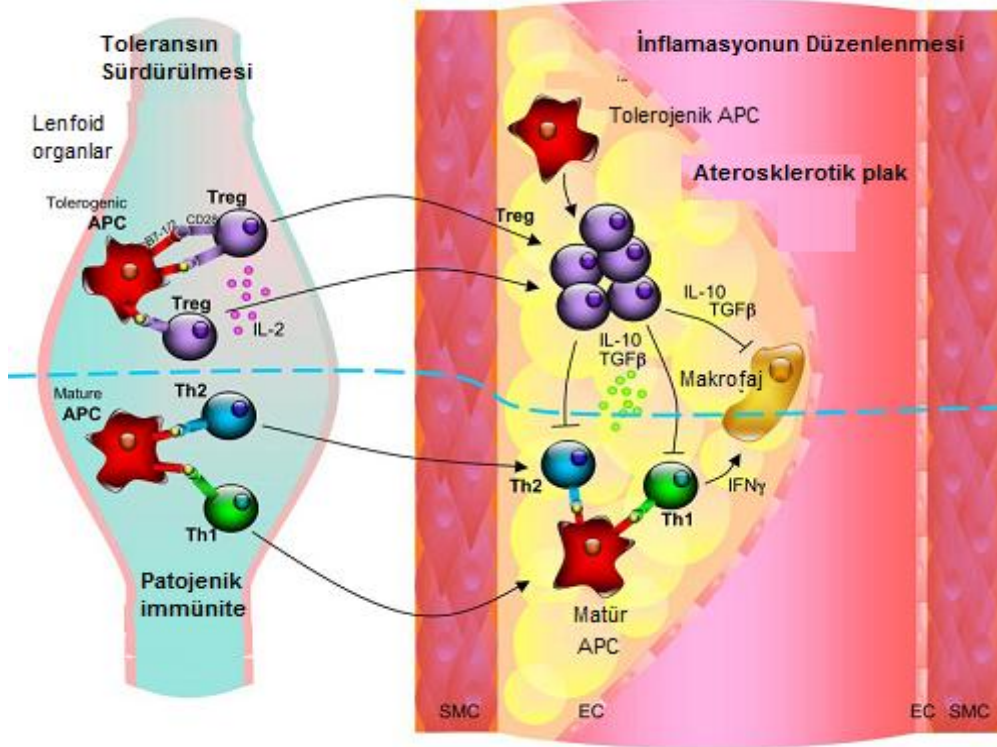
İmmün aktivasyonu baskılayarak, immün homeostazı sağlayan Treg hücrelerin çoğu CD4+ hücrelerdir ve yapısal olarak CD25 (IL-2R α) eksprese ederler. Treg'ler için hayati olan sitokin IL-2 ise de, immünespresif iki sitokinin de (IL-10 ve TGF- β) Treg fonksiyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Doğal Treg'lerin düzenleyici fonksiyonlarının, immünopatolojinin belirli formlarını baskılayabilecek immünoregulator hücrelere dönüşen, yanıtlayıcı CD4+CD25- T hücrelerde IL-10 üretiminin indüklenmesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (119). IL-10 ve TGF- β doğal Treg hücrelerin baskılayıcı özelliklerine aracılık etmenin yanı sıra, periferde antijen uyarısına yanıt olarak indüklenen adaptif Treg hücrelerinin gelişim ve fonksiyonlarına da aracılık eder. Treg'ler CD25 eksprese etmezler ve doğal CD4+CD25+ Treg hücrelerinden daha az Foxp3 ekspresyonları vardır. IL-10 üreten Treg hücreler Tr1 olarak adlandırılır. Bu hücreler kronik antijenik uyarı yada antijenin mukozal uygulanmasında üretilirler (120). Nasal yolla uygulanan antijenler, IL-10- bağımlı Treg oluşumuna yol açarken, oral yolla uygulanan antijenler TGF- β -bağımlı Treg oluşumuna neden olur (43). İmmün yanıtın efektör (Th1/Th2) ve regulator kolları arasında oluşan bir dengesizlik söz konusu olduğunda, Treg hücreler, immün baskılanmanın indüklenmesine ve plak gelişimini

artıran patojenik T-hücre aracılı yanıtın azalmasına yol açar. Tr1 yanıtının uyarılması ile aterosklerotik plak gelişimdeki anlamlı azalma ve otoimmünitedeki dikkat çekici azalma gösterilmiştir (43). Akut koroner sendrom hastalarında, stabil anjina hastalarına kıyasla regülâtör T hücre miktarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (119). Aterosklerozla ilişkili antijenlere karşı doğal Treg hücre aktivitesiyle ilişkili çalışmalar ya da antijen-spesifik Treg hücre transferinin yapıldığı çalışmalar, regülatuar ateroprotektif immünitenin uyarılması aracılığıyla plak gelişimi ve ilerlemesinin kontrol edilebileceğiyle ilgili umut taşımaktadır (43). Şekil2.12’de aterosklerozda patojenik ve regülatuar hücrelerin lokal ve sistemik etkileri görülmektedir.



Şekil.2.11. Sitokinler ve T hücre farklılaşması: **1.** Endotelial hücre tabakasına nüfuz eden LDL partikülleri intimada okside olurlar (oxLDL). **2.** OksideLDL’den salınan pro-inflamatuar lipitler EC’den (IL-1, MIF, M-CSF, GM-CSF) ve SMC’den (M-CSF) sitokin ekspresyonunu indükler. MIF ve M-CSF monositler ve T-hücreler için kemotaktik faktör gibi davranır. **3.** TNF-α ve MIF, inflamasyonu artırarak makrofajların otokrin aktivasyonuna katılırlar. Makrofajdan salınan IL-12 ve IL-18 ile NKT hücrelerden

salınan IL-4 naif T hücrelerin sırasıyla Th1 ve Th2 hücrelere farklılaşmasını sağlar. IL-12 ve IL-18, IFN- γ 'nın güçlü indükleyicisidirler.4. Th1 hücreler inflamatuvar kaskattaki makrofajları aktive ederken, Th2 hücreler makrofajlar, T-hücreler ve EC'lerin tersine etkiyle anti-inflamatuvar mediyatörleri (IL-4, IL-10, IL-13) üretirler. IL-4 pre-Th hücrelerden Th1 oluşumunu düzenler. IFN- γ , Th2 hücre gelişimini inhibe eder. IL-4 ve IL-13 antikor üretiminin güçlü uyarıcısıdır, IL-5 B-hücre farklılaşması ve eozinofilik inflamasyonda yer alır. 5. T-hücre kaynaklı IFN- γ ile diğer hücrelerden de köken alan IL-1 ve TNF- α makrofajları uyarılır ve birlikte inflamatuvar yanıtın artmasına neden olurlar. 6. SMC'ler makrofaj ve T-hücre kaynaklı birçok sitokin için hedef halindedir ve aralarında IL-1, TNF- α ve IFN- γ 'nın da bulunduğu proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak bu kendini devam ettiren döngüye katılır.



Şekil 2.12 Aterosklerozda patojenik ve regülatuar hücrelerin lokal ve sistemik etkileri. Aterosklerozda lenfoid organlar patojenik ya da tolerojenik antijen sunumu sağlarlar. Antijen sunumu antijen-sunucu kapasitesi olan hücrelerden (makrofaj ve dendritik hücreler) zengin aterosklerotik plakta da oluşur. İnflamatuvar aterosklerotik arter ve lenfoid organlar arasındaki sürekli immün hücre alışverişi adaptif immün yanıt için önemlidir. Patojenik T hücrelerce CD28 angajmanı ve IL-2 üretimi, periferdeki Treg hücre sağkalımı ve sürdürülebilirliği için gereklidir. Treg hücreleri patojenik yanıtı IL-10, TGF- β üzerinden ve/veya hücre-hücre iletişim bağımlı mekanizmalarla baskılar.

2.4. Plak Gelişimi ve Stabilitésinin Sitokinler ve Sitokin Reseptörleriyle Düzenlenmesi

Aterogenezde sitokinlerin oynadığı roller hayvan çalışmaları, en çok da farelerle yapılan çalışmalarla giderek daha fazla aydınlatılmıştır. Fare ateroskleroz modelleri

lezyon gelişiminde yer alan en önemli hücreleri monositlerden türeyen makrofaj ve T-lenfosit hücreleri olmasıyla insana benzerdir. Tüm standart aterosklerotik fare modelleri (ör. ApoE^{-/-} fare, LDLR^{-/-} fare, ApoE*3Leiden-fare) Th1 tipi bağışıklık yanıtına eğilimli ve Th2 tipi yanıtın etkilerini hafife alan C57/BL6 üzerine olduğuna da dikkat etmek gerekir. Çalışmalar inflamatuvar yanıtın en önemli iki sitokini Th1 sitokinleri olan IL-1 β ve TNF- α 'nın aterogenezdeki rolleri üzerine yoğunlaşsa da, interlökin ailesinin diğer üyelerinin rolleri de günden güne açıklığa kavuşmaktadır (101). Ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde rol alan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD40/CD40L, osteopontin, MIF), anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10, IL-4, IL-13, TGF- β), kemokinler ve kemokin reseptörleri (MCP1/CCR2, Fraktalkine/CX3CR1, IL-8/CXCR2, RANTES/CCR5, MIF), hematopoietik faktörler ve M-CSF ile plateletten türeyen faktörler (PDGF, RANTES, PF4) yer alır (43). Bunların arasından, kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmek üzere proinflamatuvar TNF- α , IL-1, IL-6 ve antiinflamatuvar IL-10 çalışmamıza dahil edilmiştir.

2.4.1. Aterosklerozda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10'un Olası Rollerini

2.4.1.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

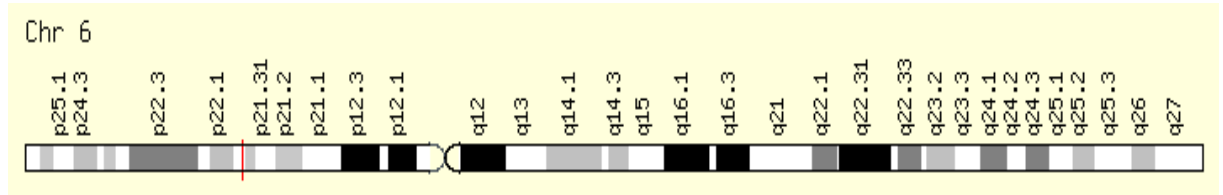
α ya da β formunda olabilen TNF'ler, tümör hücrelerinde hemorajik nekroza neden olurlar. T-hücreler, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen pleiotropik bir sitokin olan TNF- α , 157 aminoasit içerirken, TNF- β ise 171 aminoasitten oluşan bir lenfotoksindir. Kaşektin, sitotoksin, makrofaj sitotoksik faktör, nekrozin, hemorajik faktör gibi isimlerle de tanınan TNF- α ile lenfotoksin ya da sitotoksin olarak da bilinen TNF- β hem yapısal hem de biyolojik olarak benzerdir (121).

1) Genel özellikleri: TNF- α , sinyal çapa transmembran bölgesi içeren tip II membran proteini olarak ekspresyon edilir ve ADAM-17 (TACE ya da TACA olarak da bilinir) tarafından intraselüler olarak işlenir. Yaklaşık 25 kDa ağırlığındaki nonglikolize bir protein olarak sentezlenen TNF- α , aminoterminal ucu intraselüler, karboksiterminal ucu ise ekstraselüler bölgede olacak şekilde ters yönelimlidir. Sentezlendikten sonra, latent pro-TNF- α (26 kDa) monositlerin ya da diğer hücrelerin, hücre yüzeyinde depolanır. pro-TNF- α , ADAM-17 ile parçalandıktan sonra 17 kDa ağırlığındaki

çözünebilir, aktif formuna dönüşür. Karboksi terminal ucunu da içeren 17 kDa'luk membran fragmanları, mononükleer fagositlerin plazma membranındaki matriks metalloproteinazlar tarafından yıkılarak, ağırlığı 51-52 kDa olan stabil ve biyolojik aktif homotrimerik formuna dönüşür. Bu şekilde salgılanan TNF üçgen piramit şeklindedir ve piramitin bütün uçları farklı monomerik altbirimlerden oluşmaktadır. Bu piramit şekil, kama biçimindeki monomerlerin antiparalel sandviç yapısının kenardan-yüze örgütlenmesiyle karakterizedir. Piramitin dibindeki reseptör bağlanma bölgesi, birden fazla reseptörün eşzamanlı bağlanabilmesine olanak verir (121).

İnsan ve fare arasındaki aminoasit dizi homolojisi TNF- α için %79 iken, TNF- β için %74 düzeyindedir. İnsan TNF'si faredeki p55 reseptörüne bağlanır ama p75'e bağlanmaz, ancak fare TNF'si insandaki her iki reseptöre de bağlanır (122).

2) Kromozal yerleşimi: Hem TNF- α , hem de TNF- β 6p21.3'de lokalizedir ve 4 ekzon içerir. Salınan proteinin %80'den fazlası son ekzonda kodlanır. Genler MHC klas III bölgesindedir. TNF- α ve TNF- β 'nın MHC bölgesindeki lokasyonları, MHC ile ilişkili genetik etkilerde roller üstlenmelerine neden olur (121). Şekil 2.13'de TNF yerleşimi görülmektedir.



Şekil 2.13. TNF yerleşimi

3) Kaynaklandığı hücreler: TNF- α öncelikle aktive monosit ve/veya makrofajlar tarafından olmak üzere aktive T hücreler, B hücreler, NK hücreler, mast hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar, keratinositler, mikroglia, astrositler, Kupffer hücreleri, düz kas hücreleri, sinovyal hücreler ve basofiller tarafından üretilir. Asıl kaynağı CD14 monosit ve/veya makrofajlarıdır. IL-6, IL-10 ve TNF- α sekresyonları arasındaki pozitif korelasyon, bu sitokinlerin salınımlarının koordineli olarak düzenlendiklerini düşündürmektedir (121).

4) Sentez ve salınımın kontrolü: TNF- α , bakteri (endotoksinler ve LPS), virüsler, protozoa, sitokinler (GM-CSF, IL-1, IL-2, IFN γ ve TNF- α 'nın kendisi), immün kompleksler, komplement komponent C5a, substans P ve reaktif oksijen bileşiklerine yanıt olarak salınırken, IL-10, TGF- β , siklosporin A, PGE2, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından üretimi inhibe olur (121). C3a desArg, lokal inflamasyon bölgesindeki monositlerden TNF- α üretimini arttırırken, dolaşımdaki hücreler tarafından sistemik proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder (613). TNF- α üretimi NO, reaktif oksijen bileşikleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve hipoksi ile aktive olur (121).

5) Reseptörleri: Ayrı genler tarafından kodlanan iki ayrı TNF reseptörü (55 ve 75 kDa) her iki TNF'ye de bağlanır. Eritrositler ve dinlenme T hücreleri dışındaki birçok hücre Tip I reseptörü (TNFR-1, tip B, p55, CD120a) eksprese ederken, Tip II (TNFR-2, tip A, p75, CD120b) hematopoietik hücreler tarafından salınır. TNF- α aktivitesi için TNFR-1 temel aracı iken, TNFR-2 yardımcı roller oynar. TNFR-1, TNFR-2'den farklı olarak sitoplazmik kısmında Fas proteinlerinde bulunan ölüm bölgesi taşımaktadır. Reseptör ekspresyonu vitamin D3, IL-1, IL-2, GM-CSF ve TNF'nin kendisiyle düzenlenir (121-123).

6) Sinyal transdüksiyonu: TNF trimeriyle reseptörün çapraz bağlanması sinyal transdüksiyonu için önemlidir. TNF'nin sfingomiyelinazı aktive etmesi, sfingomiyelinden daha sonra Mg²⁺-bağımlı protein kinazları aktive edecek olan seramid ayrılmasıyla sonuçlanır. Bu kinazlar 3 tip mitojenle-aktive protein kinaz (ERK (ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz), JNK/p54 (jun amino-terminal kinaz), p38) ve β -kazein kinazı içermektedir (121,122).

7) Biyolojik etkiler: Spesifik ve nonspesifik biyolojik yanıtların aracısı olan TNF'ler immün ve inflamatuvar reaksiyonlar arasında önemli bağlantılardır. Kontrolsüz aşırı sitokin üretimiyle ciddi katabolik etkilere (kaşeksi), doku hasarına ve ölüme neden olabilmesiyle iki uçlu bir kılıç olarak tanımlanabilir. Önce tümör nekrozu oluşturabilmedeki kapasiteleriyle tanımlanan TNF'lerin ciddi gram-negatif infeksiyonlar sonrası görülen antitümör sitotoksitesinde de aracı olabildikleri anlaşılmıştır. Gram-negatif bakteri LPS'lerine konak yanıtındaki temel aracı TNF- α 'dır. Birçok biyolojik aktivitede (antiviral, antiparazitik, lipolitik, glikojenolitik, osteoklastik) roller alır ve bunların bir kısmını IFN- γ ve IL-1 ile sinerjistik olarak gerçekleştirir.

İnflamasyon ve iyileşmede geniş etkileri vardır, granülama oluşumunda, doku nekrozunda, fibroziste, aşırı üretim halinde şokta yer alırlar. TNF- α , yine IFN- γ ile birlikte immün yanıtın güçlü düzenleyicisidir, adezyon molekülleri ile diğer sitokinlerin (IL-1 ve IL-6) indüksiyonunda ve fagosit aktivasyonunda aracılırlar. Fibroblastlar için büyüme faktörüdür ve akut faz yanıtının ana indükleyicisidir. IL-1 ile birlikte birçok hücresel tipin davranışını etkiler. Genellikle IL-1 toksik değildir, TNF- α ise güçlü bir sitotoksik faktördür (14,121,122). TNF'nin biyolojik etkileri konsantrasyon bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlarda ($\sim 1 \times 10^{-9}$ mol/L) hasar ya da infeksiyon bölgesinden hızla salınmasıyla immünoinflamasyon için lokal parakrin ve otokrin düzenleyici olarak davranırlar. TNF- α , nötrofiller ve endotel hücreleri adezyon için hazırlar ve lökosit göçü için yönlendirir. TNF- α aracılı fibroblast ve endotel hücre çoğalması yara iyileşmesinin en önemli basamaklarından biridir. Bu aktivitelerin büyük çoğunluğu TNF- α ile sinerjistik hareket eden IL-1 tarafından güçlendirilir. Düşük konsantrasyonlarda lokal TNF etkileri şöyle özetlenebilir:

1. Endotel hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonu (TNF'nin en önemli fizyolojik lokal etkisi olan inflamasyonun lokalize olduğu bölgede lökosit birikmesi),
2. Mikroorganizma ya da tümör hücrelerine karşı savaşmak için inflamatuvar lökositlerin aktivasyonu (özellikle nötrofiller ama aynı zamanda eozinofiller ve mononükleer fagositler için),
3. Mononükleer fagositler ve diğer hücrelerce sitokin (IL-1, IL-6, TNF'nin kendisi) sentezinin uyarılması,
4. Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etkiler (14,121).

TNF'nin bu etkileri mikrop ve tümörlere inflamatuvar yanıtta kritik öneme sahiptirler. Eğer yeterli miktarda TNF ortamda bulunmuyorsa, organizma infeksiyonu baskılamada başarısız olabilir (611,612).

TNF- α orta konsantrasyonlarda, bir endokrin faktör gibi davrandığı kan akımına katılır. Bu durumdaki etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Endojen bir pirojen gibi davranışı (IL-1 ile birlikte) ve artmış PG sentezine aracılığı,
2. Mononükleer fagositler ve endotel hücrelerden dolaşıma IL-1 ve IL-6 salgılanmasının uyarılması,
3. IL-1 ve IL-6 ile birlikte karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezinde artışa neden olması (IL-6 \rightarrow fibrinojen, IL-1/TNF \rightarrow serum amiloid protein),

4. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu,
5. Kemik iliği kök hücre bölünmesinin baskılanması,
6. Kaşeksi (TNF ile indüklenen iştah baskılanmasıyla) (14,121).

Gram-negatif bakteriyal sepsislerde TNF'ler yüksek konsantrasyonlarda (serum konsantrasyonları 10^{-7} mol/L'nin üzerindedir) üretilirler ve septik şokun karmaşık sitokin ağında kritik öneme sahip bir aracı olurlar. Çok yüksek konsantrasyonlardaki öldürücü etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Miyokardial kontraktilitenin deprese edilmesiyle doku perfüzyonunda azalma (NO sentaz indüklenmesiyle NO üretiminin artması miyokardial kontraktilitiyi inhibe eder),
2. Vasküler düz kas tonusu relaksasyonu, kan basıncında ve doku perfüzyonunda azalma,
3. İntravasküler tromboz (endotelyal ve mononükleer fagosit değişikliklerinin kombinasyonunun koagülasyonuna yol açması ve nötrofil aktivasyonu-yaygın intravasküler koagülasyon),
4. Ciddi metabolik bozukluklar (yaşama bağdaşmayacak düzeydeki kan glukoz düzeylerinde düşüklükler) (14,121).

Bunların yanı sıra, TNF'nin apoptozda, adezyon ve hücre alışverişinde, anjiogenezde, miyosit çoğalmasında, fibroziste, fagositozda, sitokin üretimi ve hücrel aktivasyonunda, lökosit/makrofaj fonksiyonlarında, inflamasyonda ve tümör kontrolünde birçok etkisi vardır (121).

8) Klinik önemi: İnfeksiyon/septik şok, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar/alerjik hastalıklar, endometriozis, serebral iskemi, akut pankreatit, nefropatiler, nörolojik bozukluklar, alkolik karaciğer hastalığı, transplant rejeksiyonunda klinik önemi gösterilen TNF'lerin, tümörler, inflamatuvar hastalıklar/travma ve infeksiyon/septik şokta terapötik uygulamaları da mevcuttur (14,121,122).

9) TNF- α ve kardiyovasküler risk: Makrofaj aktivasyonunu da içine alan birçok fonksiyonu olan TNF- α 'nın sadece ateroskleroz için değil, kardiyovasküler hastalıklar için birer risk faktörü olan obezite ve insülin direnci gibi inflamatuvar hastalıklar için de güçlü proinflamatuvar etkileri vardır (81). TNF- α 'nın ateroskleroz patogenezindeki yeri, insan aterosklerotik plaklarında bulunmasıyla da desteklenmiştir. Ayrıca dolaşımdaki TNF- α düzeyleri artmış rekürren MI, karotid intima-mediasında aterosklerotik kalınlaşma, trigliserit ve glukoz homeostazında bozukluklar ve yaşa bağlı aterosklerozla

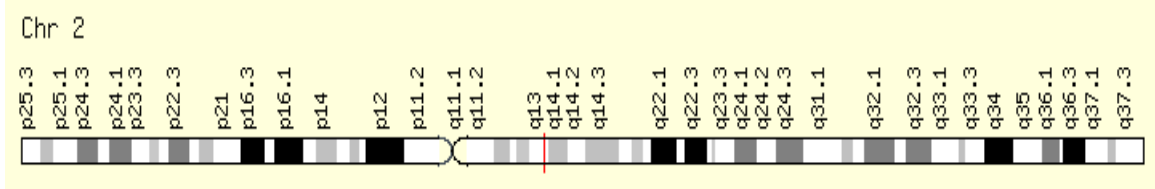
ilişkilidir (101). Bu fonksiyonlarının yanı sıra lipoprotein lipazı inhibe ederek, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan hipertrigliseridemi oluşumuna katılır (124). Romatoid artriti olan hastaların artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşıdıkları ve anti-TNF- α tedavisinin kardiyovasküler prognozda iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (125). Hem ApoE^{-/-} hem de TNF- α ^{-/-} eksikliği olan farelerle yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın oynadığı oldukça zararlı pro-aterojenik rol gösterilmiştir (81,124). İlk MI sonrasında, artmış rekürren MI ve kardiyovasküler ölüm riski ile TNF- α arasındaki ilişki bildirilmiştir. TNF- α düzeyleri ile periferel arter hastalığının şiddetini tahminde kullanılan ayak bileği-kol indeksi koreledir (43). Sağlıklı orta yaşlı erkeklerde yine TNF- α düzeyleri ile karotid ultrasonu ile belirlenen ateroskleroz yükü de koreledir (126). Aterosklerotik yük için sTNFR düzeylerinin, TNF- α 'nın kendisinden daha iyi bir belirteç olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (127).

2.4.1.2. İnterlökin 1 (IL-1)

Ağırlıklı olarak makrofajda üretilen IL-1 doğal immünitede konak inflamatuvar yanıtına aracılık eder. İdentik biyolojik aktivite gösteren α ve β olmak üzere iki formu bulunur. Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyona aracılık edip, mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden lökosit aktive edici kemokinlerin sentezini sağlarken, yüksek konsantrasyonlarda kan dolaşımına katılıp, endokrin bir hormon gibi davranarak TNF'yi andıran ateş, hepatik akut faz proteinleri sentezi ve kaşeksi gibi etkiler gösterir (121).

1) Genel özellikleri: IL-1 ailesinin aynı reseptör üzerinde etkili, IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonist (IL-1RA ya da IL-1 γ) olmak üzere 3 üyesi vardır. Stabil tetrahedral globüler proteinler olan IL-1 α ve IL-1 β hücre membranında ya da ekstraselüler ortamda işlenirler ve agonistlerdir. IL-1RA ise antagonisttir. IL-1'in birçok fonksiyonu TNF ile ortak olsa da aralarındaki en önemli fark genel olarak IL-1'in toksik olmamasıdır. Ortak fonksiyonlarından biri endotelial hücreden VCAM ekspresyonudur. Ağırlıkları 17 ile 17,5 kDa arasında değişen IL-1'lerin fareyle insan arasındaki aminoasit homolojisi IL-1 α için %62, IL-1 β için %68 oranındadır (121,128). IL-1 α 'nın beta tabaka ipliklerinden oluşan üç boyutlu kristal yapısında açık uçlar bulunur ve namluya benzer yapıda reseptörün bu bölgeye (namlunun açık ucuna) bağlanır (128).

2) Kromozomal yerleşimi: IL-1 α 2q14'de lokalizedir ve 7 ekzondan oluşur. IL-1- α , +0 ve +35 kb, IL-1- β +70 ve +110 kb, IL1RN +330 ve +430 kb.lar arasındadır (121). Şekil 2.14'de IL-1'in yerleşimi görünmektedir.



Şekil 2.14. IL-1 yerleşimi

3) Kaynaklandığı hücreler: Kaynaklandığı ana hücreler aktive mononükleer fagositler olmakla birlikte, hemen hemen bütün çekirdekli hücreler uyarı sonrası IL-1 α ve IL-1 β salgılayabilirler. Diğer önemli kaynakları, monosit ve makrofajlar, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, B lenfositler, endotelial hücreler, T hücreler, NK hücreler, astrositler, keratinositler ve fibroblastları da içine alan antijen-sunucu hücrelerdir (121,122,128).

4) Sentez ve salınımın kontrolü: IL-1'in olgun formu, sitoplazmada prekürsör formun (prointerlökin-1, 31 kDa) proteolitik yıkımı ile oluşur. Prekürsör IL-1 α 'den, ekstraselüler proteazlar ve kalsiyum bağımlı membranla ilişkili kalpainler aracılığıyla N-terminal aminoasitlerin ayrılmasıyla olgun form oluşur. IL-1'in prekürsör formunu aktive eden proteazlar, kaspaz ailesine aittir. IL-1 α prekürsörü spesifik hücre bağlanabilme özelliğiyle biyolojik olarak aktifken, IL-1 β prekürsörü inaktiftir. Normalde IL-1 sentez ve salınımı hücre sel uyarı sonrasında gerçekleşir ama IL-1 α epitelyal hücrelerde öncül biyolojik yanıt düzenleyicisi olarak çok miktarda bulunurlar. Monositlerin LPS uyarısını takiben 30 dakika içinde intraselüler, 60 dakika içinde ekstraselüler IL-1 aktivitesi tespit edilir ve 3 saat içinde yüksek seviyelere ulaşılır. Ürat ya da silikat partikülleri ve alüminyum hidroksit gibi adjuvanlar hücrelerin IL-1 üretimi için eksternal uyarılardır. Makrofajdan IL-1 üretimi lökotrienlerle artarken, siklooksijenaz yolağının ürünleriyle (PGE2 gibi) baskılanır. Dolaşımdaki IL-1 düzeyleri menstrüel siklusun luteal fazında ve yorucu egzersiz sonrası artmış olarak bulunur. IL-4

ve IL-10 ile IL-1'e yanıt olarak salınan glukokortikoidler IL-1 sentezi için inhibitör olarak işlev görürler (121,122).

5) Reseptörleri (IL-1R): İki tip IL-1 reseptörü bulunmaktadır: Tip I (CDw121a, 80kDa) ve Tip II (CDw121b, 60 kDa). Ig süperailisi üyesi olan bu transmembran glikoproteinler IL-1 α , IL-1 β ve IL-1RA'ya bağlanırlar. Birçok hücre tipinde bulunurlar ancak sadece Tip I reseptör (IL-1RI) intraselüler sinyal sağlar, IL-1RII ise IL-1 regülatörü (antagonist veya tuzak reseptör) gibi davranır. IL-1'in biyolojik aktivitesi IL-1'in kendisiyle (IL-1 sentez ve sekresyonunu artırır ama IL-1 reseptörlerini baskılar) ve IL-1RII, PGE2, TGF β ile düzenlenir. IL-1'in asıl fonksiyonel inhibitörü IL-1 reseptörlerinin rakibi olan IL-1 reseptör antagonisti IL-1RA'dır. Antagonist özellikteki IL-1RA üretimi GM-CSF, IL-4, IL-10 ve TGF- β ile artar (121,122).

6) Sinyal transdüksiyonu: IL-1, kalsiyum salınımı olmaksızın diaçilgliserol(DAG) ve protein kinaz C salınımına yol açan fosfatidiletanolamin (diğer fosfolipitleri değil) hidrolizini indükler. JAK-STAT sinyalizasyon yolağını kullanır (121).

7) Biyolojik etkileri: IL-1 inflamatuvar yanıt ve doku tamirinde merkezi bir role sahiptir. Hematopoez, lösemi, ateroskleroz ve solid tümör büyümesindeki rolü de tartışılmaktadır. Biyolojik aktivitesi salınan sitokin miktarına bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda, lokal immunoinflamatuvar reaksiyon aracısı gibi davranır, birçok hücrede (makrofaj, endotelial hücre, fibroblast, sinovyal hücre, keratinosit) sekonder sitokin kaskadını indükler, lökosit ve/veya endotelial hücre adezyonunu artırır, CD4 T hücre çoğalmasını ve B hücre büyüme ve farklılaşmasını indükler. IL-1 α , sitokin kaskadını indükleyebilmesiyle fonksiyonel otokrin yolakta merkezi bir rol oynar, IL-1RI de otokrin yolakta önemli bir kontrol noktasıdır. Yüksek konsantrasyonlarda IL-1 kana difüze olur ve ardından beyin, karaciğer, adrenal ve diğer organlarda endokrin etkiler gösterir. Endojen pirojen gibi davranarak ateşi ve kaşeksiyi indükler, akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. T hücreler üzerine olan etkisi tam olarak bilinmese de hücre siklusunu etkilediği bilinmektedir. İmmünoinflamatuar olsun olmasın, nerdeyse bütün hücreler IL-1'den etkilenmektedir. İmmünitede taşıdığı asıl önem antijen sunucu hücrelerce T helper lenfosit aktivasyonunu artırabilmesinde yatmaktadır. Otokrin mekanizmada IL-1, antijen sunucu hücre yüzeyinde çeşitli adezyon moleküllerinin, IFN- γ reseptörlerinin ve klasII MHC proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Bu artışla, antijen sunucu hücreler Th hücrelere bağlanabilir ve onları aktive eder (121).

Son derece etkili antijen sunucu hücrelerden dendritik hücreler, naif lenfositlerin efektör hücelere farklılaşmasını uyarırlar. Dendritik hücrelerin spesifik özellikleri başlattıkları immün yanıtı kalitesini belirler. IL-1 ve IL-1Ra, dendritik hücre aktivasyonunun pozitif ve negatif düzenlenmesinde rol oynar. IL-1, CD40L ile birlikte dendritik hücelere diğerleriyle karışmayacak kadar güçlü aktivasyon sinyali gönderir. Bu sinyal dendritik hücelerden proinflamatuvar sitokin üretimini sağlar ve naif T hücelerin tip 1 hücesel immün yanıtın efektörlerine farklılaşmasını artırır. IL-1, hem kendi üretimi hem de diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimine aracılık ederek, infeksiyon ve inflamasyona patofizyolojik yanıtta önemli roller oynar (121).

8) Klinik önemi: IL-1 romatid artrit, septik şok, periodontitis, malignite, tüberküloz ve HIV infeksiyonlarının patogenezinde sorumludur. Akut pankreatitteki uzak organ disfonksiyonunda IL-1 gen ekspresyonu indüklenir. IL-1 ayrıca, inflamatuvar yanıt sırasında intestinal epitelyal hüceleri sitokin ve akut faz proteini üretmesi için uyaran inflamatuvar intestinal hastalıkla da ilişkilidir (121).

9) IL-1 ve kardiyovasküler risk: Çeşitli grupların çalışmalarının sonucunda, IL-1'in ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (129-131).

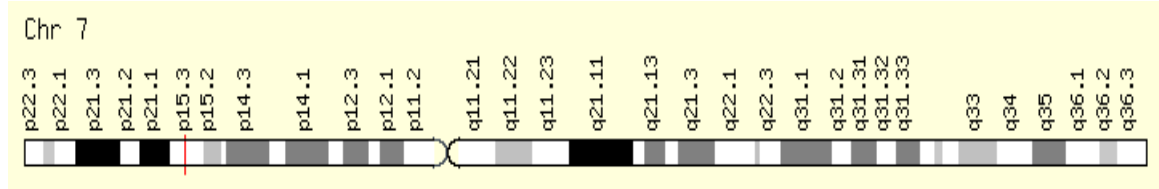
2.4.1.3. İnterlökin 6 (IL-6)

Antijen ya da mitojenle aktive T hücelere, fibroblastlar, makrofajlar ile B hüceleri ve timositler için farklılaşma faktörü gibi hizmet eden diğer hücelere tarafından üretilen bir lenfokindir ve B hücelere immunoglobulin üretimini uyarır. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir sitokin gibi davranan IL-6, hepatositlerden akut faz yanıtında yer alan çeşitli plazma proteinlerinin sentezini indükler. Tunika mediadaki düz kas hücelereinden üretilen IL-6 proinflamatuvar iken, IL-6'nın antiinflamatuvar rolü ise TNF- α ve IL-1 için inhibitör, IL-1Ra ve IL-10 için aktivatör etkileri aracılığıyla sergilenir (121).

1) Genel özellikleri: Dört α -helikal uzun zincir ailesine ait olan IL-6, 26kDa ağırlığında bir proteindir. Pleiotropik bir sitokindir, lenfoid ve nonlenfoid birçok hücre tarafından üretilir ve T ve B hücre fonksiyonu, Ig salgılanması, akut faz reaksiyonları, hematopoez gibi birçok farklı biyolojik alanı etkiler. IL-1 ve TNF- α gibi sitokin kaskadında yer alır ve infeksiyona karşı immünoinflamatuvar yanıtı düzenler. IL-6 için insan ve fare

arasındaki aminoasit homolojisi % 42 oranındadır. İnsan IL-6'sı fare hücresinde fonksiyonel iken, fare IL-6'sının insan hücresinde aktivitesi yoktur (121).

2) Kromozomal yerleşimi: IL-6 ve reseptörleri 7p21-14 (IL-6), 1(IL-6R α), 5 ve 17 (gp130)'de lokalizedir (121). Şekil 2.15'de IL-6'nın yerleşimi görülmektedir.



Şekil 2.15. IL-6 yerleşimi

3) Hücresel kaynakları: T ve B lenfositler, monosit ve/veya makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal Langerhans adacıkları, dendritik hücreler, keratinositler ve kemik iliği stromal hücrelerini de içine alan çeşitlilikteki hücrelerce salgılanırlar (121).

4) Sentez ve salınımın kontrolü: Endotoksinler, IL-1 ve daha az oranda TNF- α , IL-6 salınımı artırır. CD40L, IL-6 sekresyonunu ve ilişkili hücre farklılaşmasını tetikler. C5a, periferik kan mononükleer hücrelerden IL-6 sentezini indükler ve bu durum gram-negatif bakteremilerde IL-6 sentezinin modülasyonu açısından önemlidir. Aktive monositlerde IL-10 ve IL-4, IL-6 ekspresyonunu inhibe eder. Aktive monositlerde IL-10'un promoter aktiviteyi baskılamaksızın, posttranskripsiyonel IL-6 mRNA düzeylerini inhibe ettiği düşünülmektedir. Nitrit (NO²), LPS ile uyarılan aktive alveolar makrofajlardan salınan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'deki azalmayı indükler (121).

5) Reseptör (IL-6R): IL-6R, nonkovalent bağlarla bağlı α -ligand-bağlama zincir birimiyle (CD126), β -sinyal-transdüksiyon biriminden (CD130, gp130) oluşur. gp130, IL-6 için spesifik değildir, IL-11, LIF ve noninterlökin moleküller tarafından da paylaşılır. IL-6 reseptörün α -ligand-bağlama zincir birimine bağlanarak, gp130 ile etkileşimi başlatır. Yine de hematopoietik, nöral ve hepatik hücrelerde gp130 ile çapraz bağlanma IL-6 tip yanıtları oluşturmak için yeterlidir (121,132).

6) Sinyal transdüksiyonu: IL-6, önce IL-6R α ve IL-6-IL-6R α kompleksine, ardından iki gp130 molekülüne bağlanarak, tirozin fosforilasyonu ile sonuçlanan sinyal transdüksiyonunu başlatır. STAT ailesi ve özellikle STAT3, IL-6'ya yanıt olarak CRP transkripsiyonunda yer alır (121,132).

7) Biyolojik etkileri: Diğer sitokinlerin üretimi üzerinde bir etkisi olmayan IL-6, onların etkilerini artırır gibi görünmektedir. IL-6, antijen ya da mitojenle aktive B hücrelerde farklılaşma ve büyümede, Ig salgılanmasının olgunlaşması ve artırılmasında yer alır. Mukozal IgA yanıtının indüklenmesi ve düzenlenmesinde, Th2 tip hücrelerden salınan IL-6 ve IL-10 önemli dengeleyici roller oynarlar. Akut faz yanıtının temel indükleyicisi olan IL-6, hepatositlerden CRP gibi akut faz proteinlerinin, komplement komponentlerinin, haptoglobinin, fibrinojen, proteaz inhibitörlerinin sentezini sağlar. Akut faz yanıtında IL-1 ve TNF ile sinerjistik etki gösterir. T hücre ve timositler için ko-stimülatördür. T hücrede IL-10 üretimi, IL-6 tarafından artırılır. NK-hücre aktivitesini tetikler. IL-6, endotelial hücrelerin lenfositlere yapışabilmesini artırmada rol oynar ve bunu ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırarak yapar. Epidermal Langerhans adacıkları ve dendritik hücreler ürettikleri IL-6 ile kütanöz immünoinflamatuar yanıtındaki rollerini açıklar. IL-1 ve TNF ile birlikte endojen pirojen gibi davranarak ateşi indükler. IL-6, ACTH salınımını ve adrenal bezlerden glukokortikoid üretimini indükler (121).

8) Klinik önemi: IL-6 virulan infeksiyonlara karşı koruyucudur ve bu koruyucu etkinin bir kısmı nötrofil aracılı gerçekleşir. Karaciğer transplantasyonundaki akut komplikasyonlar sırasında IL-6 aşırı salınımı sözkonusudur. Birçok hücre tipi için otokrin büyüme faktörü olan IL-6 plazmasitoma, multipl myelom, servikal karsinoma ve Kaposi sarkoması gibi malignansilerle ilişkilidir (121). Diyabet, Alzheimer, depresyon, lupus eritematozus ve romatoid artritte rol aldığı gösterilmiştir (133-137).

9) IL-6 ve kardiyovasküler risk: HDL düzeyleri düşük ve yüksek olan hastalarda proinflammatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α) LPS yanıtının farklı bulunması, inflamasyon ve aterogenezdeki önemlerini işaret etmektedir. Proinflammatuar sitokin sekresyonuyla, mast hücreleri monositlerin ve T lenfositlerin vasküler hücreye alınmasına yardımcı olurlar. Böylece monosit ve/veya makrofajdan türeyen, kolesterol-ester içeren köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Mast hücreleri makrofaja, doğal ve okside LDL alımına yol açarak köpük hücre oluşumunu kolaylaştırırlar. Mast

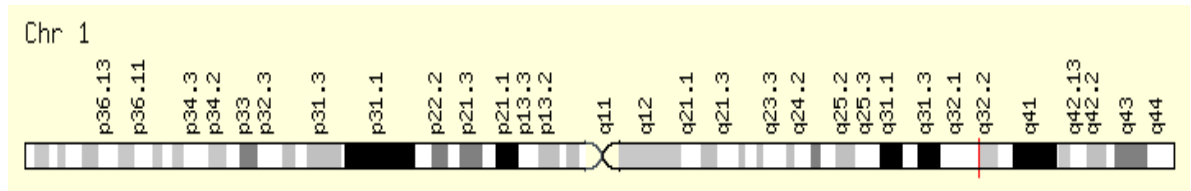
hücrelerinden türetilen sitokinler ve büyüme faktörleri vasküler düz kas hücresi ve fibroblast çoğalmasını aktive ederek, aterosklerozda görülen obstrüktif lezyonların gelişimine neden olur (121,138). Proaterojenik bir sitokin gibi davranarak yağlı çizgi lezyonlarının artmasına neden olan IL-6 (139), bir yandan da IL-1Ra sentezi ve sTNFR salınımını indükleyerek proinflamatuvar sitokin aktivitesini azalmasıyla, antiinflamatuvar bir sitokin gibi de davranır (43).

2.4.1.4. İnterlökin 10 (IL-10)

Aktive T hücreler tarafından sitokin üretimini inhibe eden pleiotropik etkili bir sitokindir. Sitokin sentez inhibitör faktör (CSIF) olarak da bilinen IL-10, aktive makrofajlar, belirli lenfositler ile doğal ve T-hücre aracılı immuninflamasyonu azaltan diğer hücreler tarafından üretilir. B-hücre aktivasyonunda rol oynar, IFN- γ üretimini inhibe eder ve IL-1, IL-6, ve TNF'nin makrofajlardan oluşumunu ve antijen sunumunu bloke eder (121).

1) Genel özellikleri: Klas 2 dört α -helikal sitokin ailesine ait IL-10, 17-40 kDa ağırlığında, her biri 178 aminoasitten oluşan homodimerik yapıda bir proteindir. İmmün reaksiyonların bazı yönlerini artırabilen, hücre aracılı yanıtları ise inhibe edebilme kapasitesi olan Th2 CD4 lenfosit sitokindir. Bu yönüyle benzersiz immunoreglatuar özellikler taşır. Fare ve insan aminoasit dizisi %72 oranında idendiktir (121).

2) Kromozomal yerleşimi: 1q31-q32'de lokalize olan IL-10 geni 5 ekzon içerir (121). Şekil 2.16'da IL-10 yerleşimi görülmektedir.



Şekil 2.16. IL-10 yerleşimi

3) Kaynaklandığı hücre: CD4 T lenfositlerin Th0 ve Th2 altbirimlerinden, aktive B hücrelerden, CD8T hücrelerden, bazı Th1 hücrelerden, aktive makrofajlardan,

regulatuvar T hücrelerden ve eozinofil, dendritik hücre ve keratinosit gibi diğer hücrelerden üretilir (121,140).

4) Sentez ve salınımın kontrolü: IL-10 üretimi, T hücrelerde IL-12 ve IL-6, monositlerde ise TNF- α tarafından artırılır. Diğer yandan immün yanıtta bir negatif düzenlenme mekanizması olarak IL-6, IL-12 ve TNF- α üretimini inhibe eder. LPS tarafından aktive edilen monositler önce TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin, ardından IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Vazoaktif intestinal peptit, dalak ve timositlerden IL-10 üretimini baskılayarak, proopiomelanokortin monositte IL-10 üretimini artırır. Makrofaj yüzeyindeki CD23, cAMP bağımlı mekanizmayla IL-10 üretimini tetiklerken, NO bu üretimi engeller (121).

5) Reseptörü(IL-10R): Klas 2 reseptör ailesine ait tek zincirli bir reseptördür. B hücrelerde, timositlerde, mast hücreleri ve makrofajlarda ekspresyon olur (121).

6) Sinyal transdüksiyonu: JAK kinaz ailesiyle gerçekleşir (121).

7) Biyolojik etkileri: Pleiotropik etkili IL-10, mononükleer hücrelerden proinflamatuvar sitokin sentezini (TNF- α , IL-1, IL-12) antijen sunucu hücre fonksiyonunu, hücre-aracılı immüniteyi, antijen spesifik T-hücre çoğalmasını inhibe eder ve damar duvarında inflamatuvar yanıtı baskılar. Antikor üretimiyle sonuçlanan B hücrelerin plazmasitlere farklılaşmasını indükler. Th1 lenfositler ve NK hücrelerden sitokin ekspresyonunu baskılayarak hücre-aracılı immüniteyi azaltıp, humoral yanıtı artırır. IL-6 ve PGE2 salınımını baskılar. Alveolar makrofajlar ve periferik kan monositlerinden TNF- α sentez ve salınımını inhibe eden IL-10, lokal immün yanıtta olduğu gibi pulmoner yanıtta da etkilidir. IL-4, IL-10 ve IL-13'ün fibrinojen sentezini baskılaması koruyucu vasküler etkileri arasındadır. Makrofajda, IFN- γ ile indüklenen NO ve reaktif oksijen radikalleri üretimini inhibe eder. CD8 T hücreleri için kemoatraktandır (43,121,140).

8) Klinik önemi: HIV-1'e karşı hücresel immün yanıtı baskılar. Kawasaki hastalığının akut fazında IL-10 seviyeleri yüksektir (humoral immünite artarken, akut inflamasyon baskılanır). Astım gelişiminde rol oynar. Solid tümörlerin olduğu kanser türlerinde IL-10 düzeyleri yüksektir ve bu rolüyle neoplastik hastaların tedavi ve takibinde önemli yer tutar. Transplantasyon sonrası erken dönemde yüksek IL-10 düzeyleri görülür (121).

9) IL-10 ve kardiyovasküler risk: Çeşitli çalışmalarla, lökositte türetilen IL-10'un aterosklerotik lezyon gelişiminin önlenmesi, hücresel ve kollajen plak

kompozisyonunun düzenlenmesi ve sistemik immün yanıtı düzenlemesi üzerinden ile ateroskleroz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (43,140).

2.5. Aterosklerozda Risk Faktörleri

2.5.1 Risk Faktörleri Hakkında Genel Kavramlar

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerine yapılan deneyler ve klinik gözlemler sonucunda hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenler, aterosklerotik olaylarla risk faktörü bazında ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, insanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yüzyılın ortalarına doğru başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı bir çalışma olan “Framingham Kalp Çalışmaları”, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir. “Yedi Ülke Çalışması” da dahil olmak üzere bir çok çalışma toplumların yeme içme alışkanlıklarıyla kardiyovasküler risk arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (141,142).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı’nın (NCEP) 2001’de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipit risk faktörleri (LDL, Trigliseritler, non-HDL-K yüksekliği, HDL düşüklüğü,)

Yüksek LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)

Düşük HDL kolesterol (HDL $<$ 40 mg/dl)

2. Nonlipit risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

b. Sigara içiyor olmak

c. Diabetes Mellitus

d. Fazla kiloluluk/Obezite

e. Fiziksel inaktivite

- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş(erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) :

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (HDL-kolesterolün 60 mg/dl üzerinde olması hastalık riskini azaltmakta ve risk hesaplamalarında bir risk faktörünün düşülmesini sağlamaktadır. HDL-kolesterol düşüklüğü bulunan bireylerde, özellikle aterojen artık lipoproteinleri yansıtabilen ılımlı trigliserid yüksekliği (150-200 mg/dl) eşlik ediyorsa, total kolesterolün hedeflenen seviyesi 200 mg/dl'nin hayli altında olmalıdır)

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir (143).

Yukarıda sıralanan majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında obezite, fizik aktivite azlığı, aterojenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein(a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Henüz bu faktörler risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır (144).

2.5.2. Konvansiyonel Risk Faktörleri

2.5.2.1. Sigara

İleri yaş dışında, sigara KAH insidansını arttıran en önemli risk faktörüdür. İskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin % 35-40'ı aktif içiciliğe bağlıyken, bu aralığın dışındaki bir %8'lik kısım ise sigara ya da pipo dumanına maruz kalan pasif içicileri kapsamaktadır. Bütün bu oranlara rağmen, sigara tüketimi özellikle adölesan dönemdekiler, genç erişkinler ve kadınlarda giderek artmaktadır (11,145,146).

Çalışmalar, günde 20 ya da daha fazla sigara tüketenlerde koroner kalp hastalığı riskinin hiç tüketmeyenlere oranla 2-3 kat arttığını, KAH riskinin ise günlük 1-4 sigara tüketimiyle bile arttığını, hafif içici olarak adlandırılan bu grupta hiç içmeyenlere oranla görülen myokardial infarktüslerin önemli sebebinin sigara olduğunu göstermektedir. Sigara oral kontraseptiflerle sinerjik etki gösterdiği için, bu ajanları kullananlardaki risk daha da yükselmektedir. Myokardial infarktüse ek olarak, sigara tüketimi ani ölüm, aortik anevrizma oluşumu, semptomatik periferal vasküler hastalıklar ve iskemik inme riskini de artırmaktadır. Koroner arter ateroskerozu dışında, sigara içenlerde bacak arterlerinde de tıkaçıcı lezyonlar olur. Koroner hastalıklar, tüketilen sigara sayısı ile orantılı olarak artmaktadır (11,147).

Sigara tüketimi, kan basıncı ve sempatik tonus üzerine olan akut olumsuz etkilerinin ve myokardial oksijen sağlanmasında neden olduğu azalmaların ötesinde, aterotrombozu birçok farklı mekanizmayla da etkiler. Aterosklerotik ilerlemeyi hızlandırmasının yanı sıra, uzun süreli sigara tüketimi LDL kolesterol oksidasyonunu ve bozulmuş endotel-bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu artırır. Akut ve kronik sigara içimini takiben oluşan vazodilatasyon, disfonksiyonel endotelial NO biyosenteziyle ilişkilidir (11,148).

Sigara içmenin C-reaktif protein (CRP), çözünebilir ICAM-1, fibrinojen ve homosistein düzeylerini artırmak gibi istenmeyen hemostatik ve inflamatuvar etkileri de vardır. Ayrıca, spontan platelet agregasyonu, endotel hücrelere artmış monosit adezyonu ve doku-tipi plazminojen aktivatörü ile doku yolağı faktör inhibitörünü de içeren endotelden kaynaklanan fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde olumsuz değişikliklere neden olur. Sigara içenlerde, içmeyenlere oranla artmış koroner spazm ve ventriküler aritmi prevalansları gözlenir (11, 149).

Sigaranın trombusun aracılık ettiği olaylarda (AMI) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın aterosklerozun sadece semptomlara yol açtığı durumlarda (angina pectoris) olmaması, sigaranın aterojenik olmaktan öte trombojenik olduğunu düşündürmektedir. Anjiyografik olarak da, sigaranın yavaş plak progresyonundan çok (ateroskleroz) koronerlerde hızlı tıkanmayla (tromboz) ilişkili olduğu gösterilmiştir. AMI'de tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az rezidüel duvar

hastalığı kaldığı da yine gösterilmiştir. Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ilişkilidir. Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini göstermektedir (39,149,150).

Sigara içmeyi bırakanlarda, içmeye devam edenlere oranla, koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerde % 36 oranında bir azalma gözlenmektedir ve bu azalma yaş, cinsiyet ya da köken gibi hasta karakteristikliklerinden bağımsızdır (39,142,144).

Sigaranın koroner aterosklerozun ilerlemesine yol açmasının yanında, nikotin de vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Bu dinamik mekanizmalardaki değişiklikler, sigara içimine son vermenin hızlı bir şekilde miyokart infarktüsü riskini azaltabildiğini açıklamaya yardımcı olmaktadır (142).

2.5.2.2. Hipertansiyon

Sessiz bir kardiyovasküler risk faktörü olan yüksek kan basıncı prevalansı giderek artış göstermektedir. Hipertansiyon KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (11).

Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacıdır. Arteriyel katılığı (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, KAH tahmininde bir faktör olarak önem kazanmaktadır (11).

Hipertansiyon kadınlarda erkeklere oranla daha yaygın olarak görülmektedir (151). Yapılan araştırmalarda hipertansiyon hastalarının yaklaşık %50'sinin hipertansiyonlu olduklarının bilincinde olmadıkları gösterilmiştir (152).

Bir risk faktörü olarak hipertansiyonun karmaşıklığı, risk tanımındaki ve klinik öğretilerdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar bilinen klinik bilgilerin aksine, sistolik kan basıncı ile nabız basıncının da, en az diastolik kan basıncı kadar önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Orta ve ileri yaşlarda

büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (11).

İzole sistolik hipertansiyonun, total kardiyovasküler mortalite ve inmedeki rolleri gösterildikten sonra, özellikle yaşlılardaki sistolik hipertansiyon tedavisi daha çok desteklenir hale gelmiştir (11,153). Framingham Kalp Çalışmasında yüksek-normal kan basıncı olanların (sistolik kan basıncı 130-139 mmHg, diastolik kan basıncı 85-89 mmHg, yada her ikisi birden) kardiyovasküler hastalık riskinin, düşük seviyelerde olanlara oranla iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (11,154).

Hipertansiyon tedavisinde tiazit türü bir diüretik, hiponatremisi ya da gutu olan hastalar dışında ilk adımdır. Bir diüretik, insülin direnci, fibrinoliz ve inflamasyon üzerine olan ılımlı yan etkilerine rağmen çoklu ilaç kombinasyonlarının da temelini oluşturmalıdır (11). Çoğu hastada JNC VII'nin tanımladığı normal kan basıncı düzeylerine ulaşabilmek için iki ya da daha fazla ilaç kullanmak gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan anjiotensin reseptör blokörleri yüksek sensitiviteli- C reaktif protein (hsCRP) düzeylerini de azaltmakta ve böylece tiazit diüretiklerin hsCRP üzerine olan yan etkileri nötralize olmaktadır (155).

Farmakolojik tedavi sürecinde hipertansiyonlu hastalarda diastolik basıncın 5-6mm Hg düşürülmesi vasküler mortaliteyi %21, KAH'ı %14 azaltmaktadır. Sigara kullanımının bırakılması da kan basıncının kontrolünde önemli bir yere sahiptir (11,152).

2.5.2.3. Aterojen Lipoproteinler

İlk kez 1850'de Alman patalog Virchow tarafından insan aterom plağında kolesterolün varlığının gösterilmesinin ardından, 1913'de Rus araştırmacılar Anitschkow ve Chalotov yumurtadan zengin diyetle beslenen tavşanlarla yaptıkları çalışmalar izlemiş, 20. yüzyılda kolesterol metabolizması giderek daha fazla aydınlatılmış, birçok çalışmayla aterosklerotik lezyonlardaki ateroskleroz-kolesterol ilişkisi ortaya konarak önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmıştır (11).

Başlıca aterojen lipoproteinler arasında şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kalıntıları (β -VLDL), LDL ve Lp(a) sayılabilir.

a) Yüksek LDL kolesterol ve LDL modifikasyonları:

LDL kolesterol yüksekliğinin, 19. yüzyılda Koch tarafından tanımlanmasından bu yana KAH gelişiminde oynadığı roller giderek açıklığa kavuşturulmaktadır. Önceleri LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol deposu olmaktan ibaret olduğu düşünülse de, artık proinflamatuvar bir ajan olduğu, aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirdiği bilinmektedir (11,156). Yüksek LDL düzeyleri aterosklerozun tüm evrelerinde (endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz) görülür ve arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (11,156).

LDL mutasyonları çok yaygın olarak görülmekte, LDL reseptöründe görülen 200 kadar mutasyon, ailesel hiperkolesterolemiye yol açmaktadır. LDL reseptörlerinin heterozigot kusurlarında, reseptör sayısının ancak yarısının hücre yüzeyinde oluşumu, normal bağlanma ve hücre içi alınımının yarı yarıya azalması ve total plazma kolesterol düzeylerinin iki katına (350-450 mg/dL) çıkması söz konusudur ve bu hastalar sıklıkla 40 yaşlarında MI geçirirler. Homozigot olan bireylerde ise, LDL reseptörü üretimi ya hiç olmaz veya çok azalmaktadır. Bu hastalarda total plazma kolesterol düzeyleri 500-700 mg/dL seviyelerindedir ve sıklıkla 20 yaşın altında MI gelişmektedir (11,156).

LDL kolesterol, enzimatik (lipazlar –lipoprotein lipaz, kolesterol ester fosfolipaz- ve lipooksijenazlar aracılığıyla) ve enzimatik olmayan (molekülün immün komplekslere, proteoglikanlara, karbonhidratlara bağlanmasıyla) yollarla modifikasyona uğrayabilir. Fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri değişen LDL moleküllerinin lipit bileşimi, lipoprotein yapı ve konfigürasyonu, boyutu, yükü, hücre içerisine alınım veya salgılanması değişmektedir. Her iki tip LDL modifikasyonu, arter duvarındaki endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar içinde olabilmektedir. Modifiye lipoproteinlerin biyolojik etkilerinin başında hücre içinde kolesterol birikimini artırmaları gelmektedir, bu nedenle modifiye LDL türlerinin aterojenitesi de artmaktadır. Modifiye lipoproteinler ayrıca, ateroskleroz oluşumunda görülen endotel

yaralanması, kemotaksis, düz kas hücre çoğalması, sitokinler ve büyüme faktörlerinin salgılanması üzerine de etkilidirler (11,156).

Klinik çalışmalar 70 mg/dL seviyesindeki LDL kolesterol düzeyinin optimal sonuçları sağlayabileceğini göstermiştir (11,157). LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin arasında en önemlileri diyetdeki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılması ve fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşmaktır (11,143).

b) Şilomikron ve VLDL kalıntıları: Lipoprotein metabolizmasının bir diğer genetik bozukluğu olan tip III hiperlipoproteinemi, VLDL ve şilomikronların kolesterol yönünden zengin kalıntılarının (β -VLDL) plazmada birikmesine neden olmaktadır. Trigliserit ve kolesterol düzeylerinin birbirine eşit (300-400 mg/dL) olduğu bu tiplerde koroner ve periferik arterleri ilgilendiren ateroskleroz oluşmaktadır. Kalıntıların aterojen etkisi, kolesterolden zengin bu lipoproteinlerin makrofajlar tarafından, LDL reseptörleri aracılığıyla alınmasıyla başlar. Aşırı kolesterol birikimi köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca, yüksek oranda doymuş yağ ve kolesterolle beslenen kişilerde görülen kalıntı lipoproteinler de, lipoprotein reseptörlerinin bu partikülleri plazmadan temizlemede yetersiz kalmasıyla birikerek, aterogenez gelişmesine ve hızlanmasına neden olmaktadır (156).

c) Okside LDL: Arter duvarı endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda LDL oksidasyonu meydana gelmektedir. LDL yapısındaki doymamış yağ asitlerinin lipit peroksidasyonu bu olayı başlatmaktadır. Sitotoksik etkilerinin yanında okside LDL, makrofajlar tarafından fazla alınmasına bağlı kolesterol esterlerinin birikimine ve makrofajların hareketlerinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Okside LDL, komşu hücrelerin gen ekspresyonunu ve immünolojik özelliklerini değiştirmekte, koagülasyon yolu üzerinde de etkili olmaktadır. Bütün bu özellikleriyle okside LDL aterosklerozun gelişmesinde ve KAH oluşumunda önemli rol oynamaktadır (156).

d) Lp (a): Lipit bileşimi ve kolesterol açısından zengin olan Lp(a), LDL benzeri bir yapı göstermektedir. Artmış Lp(a) düzeyleri, ateroskleroz ve pıhtılaşma için bir risk faktörüdür. Endotel yüzeyindeki plazminojen reseptörlerine bağlanabilen Lp(a), bağlanma için plazminojenle yarışarak, plazmin oluşumunu engellemekte, böylece plazminin endotel yüzeyindeki fibrin pıhtılarını eritme yeteneğini azaltmaktadır. Artmış

Lp(a) düzeyi, aterosklerotik plakların yüzeyinde oluşan mikrotrombüslerin erimesini azaltarak ateroskleroz gelişimine yol açmaktadır. Yüksek Lp(a) düzeyi, genç yaş koroner arter hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür (11,12).

e) Düşük HDL kolesterol, apolipoproteinler ve diğer lipit alt sınıfları: Prospektif kohort çalışmalarla yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile vasküler risk arasındaki ters ilişki gösterilmiştir ve genellikle, HDL kolesteroldeki her 1 mg/dL artış, total kardiyovasküler hastalık riskinde % 2-3 oranında azalmaya yol açmaktadır (11,157).

Anjiyografi ile kanıtlanan birçok KAH hastasında, yüksek LDL düzeylerinden çok düşük HDL düzeylerini görülmektedir. Koroner ölümlerde HDL'nin çok açık olan koruyucu rolü, kısmen ters kolesterol taşınımıyla açıklanabilir. Bu konseptte göre, HDL, kolesterolü arter duvarlarından alarak, kolesterolün periferik katabolizmasını artırmaktadır (11,156,157). HDL ayrıca, ateromatöz lezyonlarda aterogenezini artırabilecek okside fosfolipitlerin düzeyini azaltacak antioksidan enzimleri de taşır. Transgenik farelerde aşırı apoA1 ekspresyonu ve hiperlipidemik tavşanlarda apoA1 ve fosfolipit infüzyonunun sadece HDL düzeyini artırmakla kalmayıp, ateroskleroz gelişimini de azalttığı gösterilse de, ATP III rehberinde “negatif” risk faktörü olarak belirtilen HDL düzeylerini artırabilecek veriler henüz mevcut değildir (11,158).

Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör arasında genetik faktörlerin yanısıra sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı gibi edinsel nedenler de mevcuttur. Ayrıca beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ilaçlar gibi farmakolojik ajanlar da HDL kolesterol düzeylerini düşürür (142,157).

HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (142,156).

Bazı araştırmacılar klinikte, kardiyovasküler riski belirlemede, apoA-1 ve B-100 ölçümünü önerse de, non-HDL (total kolesterol-HDL kolesterol) kolesterol ölçümü apo B-100 seviyeleriyle korele olduğu için, non-HDL düzeyinin, apo B-100 düzeyleri kadar kuvvetli olduğu da bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipitlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemi ve koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararı vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın

5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır (11,142,159,160).

Standart total, LDL ve HDL kolesterol ölçümlerinin ötesinde, çekirdek lipit kompozisyonunun ve lipoprotein partikül büyüklüğünün ölçülmesinin, risk tahminini belirlemede çok daha etkili olduğu öne sürülmüştür. Birçok çalışma, küçük LDL partiküllerinin, büyük partiküllere oranla daha fazla aterosjenik olduğuna işaret etmektedir (161,162).

NCEP ATP III, düşük HDL kolesterol düzeyini 40 mg/dl'nin altındaki değerler olarak tanımlamaktadır (143). Koroner arter hastalığı olan ve HDL düzeyi düşük hastalar tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL kolesterol düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL kolesteroldür; NCEP ATP III diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi klavuzu izlenerek hedeflenen LDL kolesterol düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL düzeyi yüksek trigliseritlerle ilişkili olduğunda (200-499 mg/dl), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol düzeyine ulaşmak olmalıdır. Ayrıca, trigliseritler 200 mg/dl'den düşük ise (yalın düşük HDL kolesterol), HDL düzeyini yükseltecek ilaçlar (fibratlar veya nikotinik asit) düşünülebilir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler genelde HDL düzeyini yükseltir (11,142,156,158).

Bitkisel kaynaklı sıvı yağlar (çoklu doymamış yağ asidi içeren yağlar) hem LDL, hem de HDL düzeylerinde azalmaya neden olurken, zeytinyağı gibi tek çift bağ içeren yağlar (tekli doymamış yağ asidi içeren yağlar) LDL düzeylerini düşürürken, HDL düzeylerine etki etmemektedir ve oksidasyona karşı daha az duyarlı oldukları için de tercih edilmelidirler. Trigliserit sentezini azaltan balık yağları (ω 3-doymamış yağ asidi içeren yağlar) ise HDL düzeyinde artışa neden olmaktadır. Balık yağı trombosit kümelenmesini önlediği için kırmızı et yerine balık eti tüketimi önem kazanmaktadır (156).

2.5.2.4. Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve Diyabet

Diyabetik hastalar aynı yaş ve etnik kökende olsalar da, diyabetik olmayanlara oranla 2 ile 8 kat daha fazla kardiyovasküler olaylarla karşılaşmaktadırlar. Diyabetik

hastaların % 75'inin ölüm sebebi KAH'dır. Diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında, diyabetik hastaların hem ana arterlerinde hem de mikrovasküler dolaşımalarında aterosklerotik oluşumlar daha sık görülür. Hiperglisemi, mikrovasküler hastalıklarla ilişkilendirilse de, insülin direnci, klinik olarak diyabet gelişiminin öncesinde bile aterosklerozun gelişimine yol açar ve insülin direnci aterotrombozda bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilir (11, 142).

Birçok farklı tanımı olan metabolik sendromda, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemiye; hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hipofibrinoliz, hipertansiyon, mikroalbüminüri, küçük partiküllü LDL ve santral obezite kümesi eşlik etmektedir ve metabolik sendromu olan bireylerde koroner ve kardiyovasküler risk oranları artmaktadır (11).

Bununla birlikte metabolik sendromu olanların hepsinde aynı risk söz konusu değildir. Endotelial inflamasyon, artık metabolik sendromun majör bileşeni olarak tanımlanmıştır ve Ulusal Kalp, Karaciğer ve Kan Enstitüsünün tanımına göre, sendrom, pro-inflamatuar durumu da içermektedir. Yüksek sensitiviteli CRP'nin 3mg/L'den yüksek düzeyleri kardiyovasküler risk için önemli bir prognostik veri olarak değerlendirilmektedir (11,163).

Hiperglisemi sonucu biriken glikolize ürünler vasküler hasara neden olurken, diyabetik hastalarda, endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozuklukları ile aterogenezin erken basamaklarından biri olan vasküler endotele artmış lökosit adezyonu da saptanmıştır. Diyabetik hastalarda proinflamatuar aterojenik bir mediyatör olan çözünebilir CD40 ligandı da artmıştır (11).

Metabolik sendromun bileşenlerinden biri olan obezite, AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır. Obezitenin tek başına kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışılmalıdır. Vasküler risk üzerine olan etkilerinin, sıklıkla birlikte olduğu glukoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, fiziksel inaktivite, ve dislipidemi gibi konvansiyonel risk faktörleri aracılığıyla olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (11, 164,165).

2.5.2.5. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Gözlemsel ve klinik çalışmalarla sedanter yaşam tarzı ile KAH arasında bir bağlantı saptanmıştır. Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller. Düzenli egzersiz ile kilo azalır, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri düşer, HDL kolesterol düzeyleri yükselir, insüline duyarlılık artar, kan basıncı düşer, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artar (11, 142).

2.5.2.6. Yaş ve Cinsiyet

KAH riski ve prevalansı yaşla beraber yükselir (165). Yaş bağımsız bir risk faktörüdür, ancak kolesterol ile ilişkilidir. Serum total kolesterol seviyelerinin düşük olduğu (<150mg/dl) toplumlarda ateroskleroz yaşlı bireylerde dahi azdır (156). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen, klinik olarak hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekatta artar, 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (142,152,156). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Bunun nedeni reproduktif dönemde kadınlardaki östrojenin koruyuculuğudur. Östrojen üretiminin azaldığı menapoz sonrası dönemde serum LDL düzeyi artmakta ve HDL düzeyi azalmaktadır. Ancak 60 yaşından sonra (menapoz dönemi sonrası) kadınlardaki ateroskleroza bağlı kalp hastalığı insidansı erkekler ile eşitlenmektedir. Diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokard infarktüsü nadirdir (142,156,165).

KAH erkeklerde kadınlardan yaklaşık 10 yıl kadar daha erken görülürken AMI ise kadınlarda erkeklerden 20 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Orta yaş grubunda AMI insidansı erkeklerde, kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır (158).

2.5.2.7 Aile Öyküsü

KAH için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (165,166).

2.5.3. Aday Risk Faktörleri

Kan lipitlerinin aterosklerotik risk faktörü olarak önemine rağmen, miyokardial infarktüslerin % 50'sinde bireylerde hiperlipidemi gözlemlenmemiştir. Tüm vakaların %20'sinde ise majör klasik vasküler risk faktörlerinin hiçbiri bulunamamıştır. Bunun üzerine araştırmacılar olası yeni aterosklerotik risk faktörleri üzerine yoğunlaşmışlardır. Aday risk faktörleri arasında CRP, çözünebilir ICAM-1, serum amiloit A (SAA), IL-6, IL-18, çözünebilir CD40L gibi inflamasyon belirteçleri, homosistein, fibrinojen, D-dimer, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) antijenleri gibi fibrinolitik ve hemostatik fonksiyon belirteçleri, okside LDL gibi oksidatif stres belirteçleri ve LDL partikül boyutu gibi lipit parametreleri bulunmaktadır (11).

2.5.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

İlk kez 1930'da Tillet ve Frances tarafından tanımlanan CRP, birbirine nonkovalent bağlarla bağlı 23 kDa ağırlığında beş identik kalsiyum-bağlayıcı subünitten oluşan pentamerik bir proteindir (167). Pentaksin ailesinden bir protein olan CRP doğal bağışıklık sisteminde rol oynamaktadır. IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin aktivasyonuna yanıt olarak, hepatositlerde sentezlenir (12).

CRP ve ateroskleroz:

İnflamasyonun, lezyon başlamasından, ilerlemesine ve plak rüptürüne kadar aterosklerozun her fazında rol oynadığı bilinmektedir (168-172).

Aterosklerotik lezyon oluşumunun en erken aşaması olan mononükleer lökositlerin intimaya göçünü takiben adezyonları, subendotelyal yüzeye transmigrasyonları ve köpük hücre içine transformasyonları gerçekleşir (11,12). T lenfositler de erken lezyon gelişimi bölgesinde aktifirler ve endotelyal hücreyle birlikte, proinflamatuvar durumu çoğaltacak ve düz kas hücre göçü ile farklılaşmasına yol açacak, sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgırlar. Ateromatöz plak hücreleri, IL-1 ve IFN γ ile birlikte, IL-6 ve CRP üretimini artıran TNF- α 'yı üretirler (41). Aterosklerotik plakta eksprese olan CRP, sadece inflamatuvar bir belirteç olmanın ötesinde, vasküler yatakta lokal adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1) ve endotelyal PAI-1 sentezini artırırken, endotelyal NO biyoaktivitesini azaltarak LDL'lerin makrofajlar tarafından alınmasını etkilemektedir (11,12). Ayrıca transgenik farelerde yapılan deneylerde insan CRP ekspresyonunun intravasküler trombozu artırdığı ve aterogenezi hızlandırdığı gösterilmiştir (12).

Yapılan çok sayıdaki prospektif epidemiyolojik çalışma yüksek sensitiviteli yöntemlerle ölçülen CRP'nin (hsCRP), hem kadın hem de erkeklerde ve tüm yaş gruplarında, miyokard infarktüsü, inme, periferel arteryal hastalık ve ani kardiyak ölüm risklerini kuvvetli ve bağımsız olarak yansıttığını göstermiştir. Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Hastalık Kontrolü ve Önlem Merkezinin birlikte yayınladıkları kılavuza göre; 1'den az, 1-3 ve >3 mg/L hsCRP düzeyleri sırasıyla düşük, orta ve yüksek kardiyovasküler risk değerlerini yansıtmaktadır. Vasküler riski belirlemede, hsCRP'nin LDL'den daha iyi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunsa da, birlikte kullanılmaları riski önlemede temel seçenek olmalıdır (11,12,169). 3 mg/L'nin üzerindeki hsCRP düzeyleri tekrar eden koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik komplikasyonlar, unstabil anjina ve bypass sonrası vasküler komplikasyonlar hakkında bilgi verebilmektedir (11,12).

Artmış hsCRP düzeyleri, sadece kardiyovasküler olaylarda değil, metabolik sendromun ölçümü çok kolay olmayan insülin sensitivitesi, endotelyal disfonksiyon, hipofibrinolizi de içine alan birçok komponent için iyi korelasyon göstermektedir (11,12,173).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler

Bidistile su

Mutlak etil alkol (Reidel-Haen)

2-propandiol (Merck)

3.1.2. Alet ve Gereçler

+4 °C Soğutucu (Bosch, Almanya)

-20 °C Derin dondurucu (Uğur Derin Dondurucu, Türkiye)

Santrifüj (Sigma k-15-1, Almanya)

Etüv (Nüve EN 500, Türkiye)

1,5 ml'lik kapaklı ependorf tüp (Isolab, Almanya)

3 ml'lik %7,5 EDTA'lı tüp (BD, Vacutainer, İngiltere)

10 ml'lik içeriksiz biyokimya tüpü (BD, Vacutainer, İngiltere)

Otomatik pipet (Eppendorf, Almanya)

Distile su cihazı (Milli pore, Fransa)

Sedimentasyon cihazı (ALIFAX, İtalya)

Cobas 501 otoanalizör (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

Gerçek zamanlı PZR cihazı (LightCycler480 II, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

3.1.3. Kullanılan Kitler

Açlık Kan Şekeri: (Kat. No. 2055643, Roche Diagnostics Mannheim, GmbH, Almanya)

Total Kolesterol: (Kat. No. 2055643, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

HDL Kolesterol: (Kat. No. 2055937, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

Trigliserit: (Kat. No. 2144620, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

CRP: (Kat. No. 2144620, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

High Pure PCR Template Kit (Kat. No. 1 796 828, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

IL-1 α C-889T Mutasyon Kiti: (Kat. No. 2 015 102, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

IL-6 G-174C Mutasyon Kiti: (Kat. No. 2 015 102, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

IL-10 G-1082A Mutasyon Kiti: (Kat. No. 2 015 102, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

TNF α G-308A Mutasyon Kiti: (Kat. No. 2 015 102, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

3.2. Kullanılan Ayırıklar ve Hazırlanması

DNA izolasyonunda High Pure PCR Template Kit kullanılmıştır. Kit içeriği çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. DNA izolasyonunda kullanılan High Pure PCR Template Kit içeriği

Kimyasal	Miktarı	İçeriği
Bağlayıcı tampon	20 ml	6 M guanidin HCl, 10 mM Tris-HCl, %20 Triton X-100 (v/v), pH:4,4
Proteinaz K	90 mg	Liyofilize preparat
İnhibitör uzaklaştırıcı tampon	53 ml	5 M guanidine-HCl, 20 mM Tris-HCl pH:6,6
Yıkama tamponu	20 ml	20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH:7,5
Elüsyon tamponu	40 ml	10 mM Tris, pH:8,5

Kit içeriğinde verilen uygulama talimatında verildiği gibi, bağlayıcı tampon ve elüsyon tamponu herhangi bir işlem yapılmaksızın kullanıldı, diğer içerikler ise kit içeriğinde verilen uygulama talimatına göre aşağıda verilen şekilde hazırlandı.

Proteinaz K: Liyofilize halde oda sıcaklığında saklanan proteinaz K, 4,5 ml steril bidistile su ile sulandırıldıktan sonra 500 µL'lik porsiyonlara ayrılarak -20°C'de korundu.

İnhibitör Uzaklaştırıcı Tampon: 33 ml tampona 20 ml mutlak etil alkol eklendi.

Yıkama Tamponu: 20 ml yıkama tamponunun üzerine 80 ml mutlak etil alkol eklenerek hazırlandı.

Bunların dışında, DNA izolasyon kit içeriğinde yer almayan ancak uygulamada kullanılan 2-propandiol herhangi bir ön hazırlığa gerek duyulmaksızın, doğrudan stok çözültiden alınarak kullanıldı.

3.3. Çalışma Grubu ve Örnek Alımı

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniklerine göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde %70 ve daha fazla darlık belirlenen, yaşları 36 ile 78 arasında değişen, 23 kadın ve 57 erkekten oluşan 80 koroner arter hastası (hasta grubu) ve koroner anjiyografi sonucu koroner arterleri normal olarak belirlenen, yaşları 36 ile 79 arasında değişen, 32 kadın ve 48 erkekten oluşan 80 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 160 kişi dahil edildi.

Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapılan bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 31.07.2008 tarih ve 2008/69 karar sayılı onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamı alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, alkol tüketimi, ilaç kullanımı ve aile öyküsü verileri kaydedildi. Hastalar aterosklerotik risk faktörleri açısından sorgulandı. Çalışmamızda; diyabet öyküsü olanlar, insülin veya oral antidiyabetik ajan kullananlar, daha önce bu ajanları kullanmış ancak artık diyetle

kontrol altında olanlar ve önceden diyabet tanısı almadığı halde ardışık birden fazla ölçümde açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 mg/dl olanlar diyabet hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon öyküsü olanlar, antihipertansif ilaç alanlar, özgeçmişlerinde hipertansiyon öyküsü olmayıp ardışık yapılan üç ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar hipertansiyon hastası olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalları öğretim üyeleri tarafından yapıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin periferik venöz kan örnekleri, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere ve serumları ise ayrılmak üzere içeriksiz biyokimya tüplerine alındı.

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde, eritrosit sedimentasyon hızları (ESR) çalışıldıktan sonra DNA izolasyonu yapılmak üzere çalışma gününe kadar +4°C'de saklandı. Lipit profili, CRP, AKŞ düzeyleri için ise içeriksiz biyokimya tüplerine alınan periferik venöz kan örnekleri, 10 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve Cobas 501 otoanalizöründe çalışıldı.

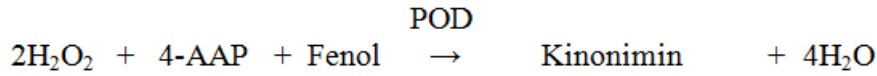
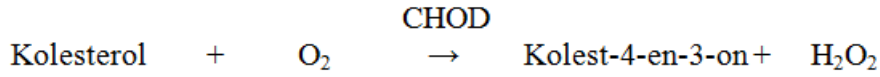
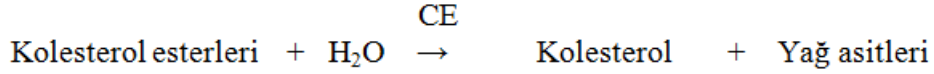
3.4. Yöntemler

3.4.1. Koroner Anjioplasti

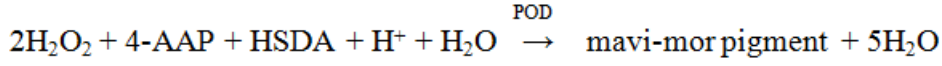
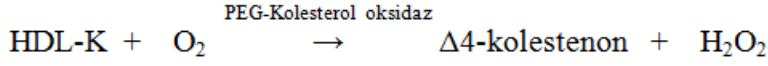
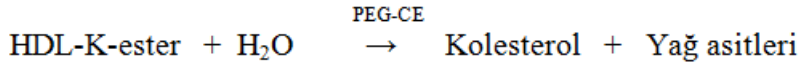
Koroner anjioplasti, standart Judkin tekniği kullanılarak femoral girişimle, kontrast ajan olarak Iopromide (Ultravist-370, Schering AG) kullanılarak, manuel olarak (her pozisyonda 6-8 ml kontrast ajanı) gerçekleştirilmiştir. Yatay ekseninde her iki sağ ve sol yerleşimli koroner arterlerin kranial ve kaudal açıları gösterilmiştir. Koroner anjioplasti işlemi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından gerçekleştirildi. Anjiyografi sonrası hastaların tıkalı damar sayıları, Anabilim Dalı Öğretim üyelerince hesaplandı ve değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner arterlerinden en az birinde \geq %70 darlık belirlenen hastalar, ateroskleroz tanısı almıştır.

3.4.2. Lipit Profili Ölçümleri

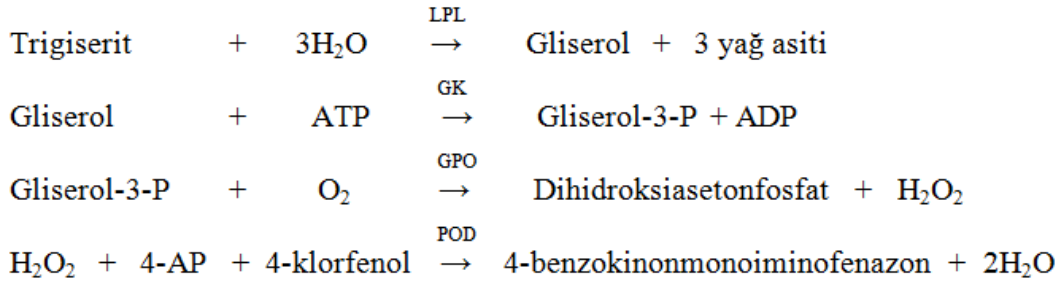
a) Total Kolesterol Ölçümü: Total kolesterol (TK) düzeyleri enzimatik kolorimetrik metotla (CHOD/PAP) çalışıldı. Yöntem, kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz (CE) enzimiyle açığa çıkan serbest kolesterolün, kolesterol oksidaz varlığında hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidasyonu ve oluşan H_2O_2 'nin ise peroksidaz (POD) ile fenol ve 4-aminoantiprin (4-AAP) varlığında, kinonimine dönüşümü ve oluşan kinoniminin 520 nm'de ölçülmesi prensibine dayanmaktadır.



b) HDL Kolesterol Ölçümü: HDL-Kolesterol (HDL-K) ölçümünde homojen enzimatik kolorimetrik yöntem kullanıldı. Yöntemde magnezyum sülfat ve dekstran sülfat varlığında, polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimlere dirençli, suda çözünen LDL, VLDL ve şilomikron kompleksleri oluşturulur. HDL-K kolesterol içeriği PEG ile modifiye edilmiş (%40 oranında) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz tarafından enzimatik kataliz ile belirlenir. Kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından serbest kolesterol ve yağ asitlerine yıkılır. Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından Δ^4 -kolestenon ve H_2O_2 'ye okside olur. Hidrojen peroksit, POD tarafından 4-AAP ve sodyum-N (2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HSDA) varlığında mavi-mor pigment oluşturur. Oluşan mavi-mor pigmentin 582 nm dalga boyundaki absorbansı spektrofotometrik olarak belirlenir.



c) Trigliserit Ölçümü: Trigliserit (TG) düzeyleri enzimatik kolorimetrik (gliserolfosfat oksidaz-peroksidaz) yöntemi ile ölçüldü. Yöntem, trigliseritlerin lipoprotein lipaz (LPL) tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizini, gliserolün gliserokinaz (GK) ile gliserol-3-fosfata katalizini, gliserol-3-fosfatın da gliserol fosfat oksidaz (GPO) tarafından dihidroksiaseton fosfata (DHAP) ve H₂O₂'e oksidasyonunu ve oluşan H₂O₂'in POD katalizi eşliğinde fenol ve 4-aminofenazon ile tepkimesi sonucu 4-benzokinonmonoiminofenazon oluşumuna dayanmaktadır. Oluşan kinon bileşiğinin 520 nm'de verdiği absorbans trigliserit ile doğru orantılıdır.



d) LDL ve VLDL Ölçümü

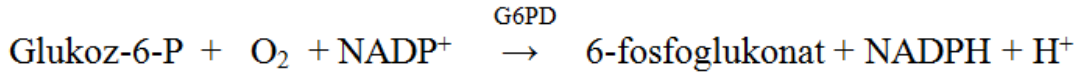
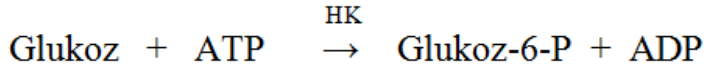
LDL ve VLDL düzeyleri oransal olarak Friedwald (174) eşitliğine göre hesaplandı.

$$VLDL = \frac{\text{Trigliserit}}{5}$$

$$LDL = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

3.4.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümü

Açlık kan şekeri düzeyleri enzimatik heksokinaz metoduyla çalışıldı. Yöntemde, heksokinaz (HK) ve Mg^{+2} varlığında glukoz ATP ile fosforile olur. Oluşan glukoz-6-P, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve $NADP^+$ varlığında okside olarak 6-fosfoglukonata dönüşür. Oluşan NADPH miktarı örnekteki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 340 nm'deki artan absorpsiyon değeri ölçülerek hesaplama yapılır (Eşitlik 3.5)



3.4.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızının Belirlenmesi

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fotometrik kapiller akış kinetik analiz metodu ile ölçüldü. Yöntemin prensibi, eritrosit agregasyon oluşumunun 20 saniye boyunca saniyede 50 defa ölçüm yapılarak belirlenmesine dayanmaktadır.

3.4.5. C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü

Serum CRP düzeyleri, partikülle güçlendirilmiş immünotürbidimetrik metot ile ölçüldü. Yöntemin prensibi, lateks partikülleriyle birlikte olan insan kaynaklı CRP'nin monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplanması ve oluşan presipitatın türbidimetrik olarak 552 nm'de ölçülmesine dayanmaktadır.

3.4.6. IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α Mutasyon Analizlerinin Belirlenmesi

3.4.6.1. DNA İzolasyonu:

Çalışma gruplarını oluşturan bireylere ait kan örneklerinden, aşağıdaki protokole uygun olarak DNA izolasyonları yapıldı ve çalışma anına kadar +4 °C’de saklandı.

a) Prensi: Hücreler, tüm nükleazları hızla inhibe eden kaotropik bir tuz (guanidin HCl) varlığında proteinaz K ile kısa süreli inkübasyon sonunda parçalanır. Hücresel nükleik asitler pürifikasyon filtre tüplerinde bulunan özel fiber cam yapıya seçici olarak bağlanır. Bağlı nükleik asitler kontamine edici hücresel elemanlardan hızlı yıkama ve çevirme işlemleri ile arındırılır. Bu işlemin gerçekleşmesinde Çizelge 3.1’de içeriği verilen inhibitör temizleyici tampon ve yıkama tamponu kullanılmaktadır. Son olarak düşük tuz elüsyonuyla nükleik asitlerin fiber cam yapıdan ayrılmaları sağlanır.

b) Protokol:

- ✓ 1,5 ml’lik kapaklı steril bir tüpe, 200 μ l tam kan alındı ve üzerine sırasıyla 200 μ l bağlayıcı tampon ve 40 μ l proteinaz K eklendi. Proteinaz K eklenmesini takiben tüplerin kapakları kapatılarak hemen karıştırıldı.
- ✓ Tüpler 10 dakika 72°C’de inkübe edildi.
- ✓ İnkübasyonun ardından 100 μ l izopropanol eklendi, iyice karıştırıldı ve karışım filtre tüpüne aktarıldı.
- ✓ Bir dakika 8000 rpm’de santrifüj edildi.
- ✓ Toplama tüpü değiştirildi ve tüpe 500 μ l inhibitör uzaklaştırıcı tampon eklendi. 1 dakika 8000 rpm’de santrifüj edildi ve toplama tüpü tekrar değiştirildi.
- ✓ Ardından tüpe 500 μ l yıkama tamponu eklendi ve 1 dakika 8000 rpm’de santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirildi.
- ✓ Bu yıkama işlemi bir kez daha tekrar edildi ve toplama tüpü değiştirildi.
- ✓ Tüpe herhangi bir çözelti eklenmeden 10 saniye 8000 rpm’de tekrar santrifüj edildi.

- ✓ Son olarak 1.5 ml'lik kapaklı DNA saklama tüplerine filtre tüpleri yerleştirilerek içerisine 72°C'de bekletilen elüsyon tamponundan 200 µl eklenerek 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edildi. Bu defa DNA elüsyon tamponunun yardımı ile 1.5 ml'lik kapaklı DNA saklama tüplerine geçtiği için filtre tüpleri uzaklaştırıldı ve DNA eldesi tamamlandı.

3.4.6.2. Mutasyon Analizlerine Ait PZR Koşulları

3.4.6. 2.1. IL-1α C-889T Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları

IL-1α C-889T mutasyon analizi için kullanılan materyallerin miktarları çizelge 3.2'de, C-889T analizi için PZR koşulları ise çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. IL-1α C-889T mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları.

Reaktif	Miktar (µL)
Oligo Tool IL1a-889-16 (çözünmüş)	2,8
Çözücü IL1a-889-16	10,4
MgCl ₂ 25mM	0,8 (final 2 mM)
Master hibridizasyon probu 10x	2,0
Toplam Reaksiyon Karışımı	16,0
Örnek DNA yada IL1a-889-16 kontrolü	4,0
Toplam Tepkime Hacmi	20,0

Çizelge 3.3. IL-1α C-889T mutasyon analizi için PZR koşulları

PZR aşamaları	Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı (%/sn)	Floresan okuma	
Denatürasyon	95	30	20	Yok	
Amplifikasyon (50 Döngü)	Denatürasyon	95	5	20	Yok
	Yapışma	55	10	20	Tek
	Uzama	72	7	5	Yok
Melting Curve	Dinlenme 1	95	30	20	Yok
	Dinlenme 2	40	60	20	Yok
	Okuma	85	0	0,2	Sürekli
Soğuma	40	30	20	Yok	

3.4.6. 2.2. IL-6 G-174C Mutasyonlarına Ait PZR Koşulları

IL-6 G-174C mutasyon analizi için kullanılan materyallerin miktarları çizelge 3.4'de, G-174C analizi için PZR koşulları ise çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. IL-6 G-174C mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları.

Reaktif	Miktar (μL)
Oligo Tool IL-6 G-174C (çözünmüş)	2,8
Çözücü IL-6 G-174C	9,6
MgCl ₂ 25mM	1,6
Master hibridizasyon probu 10x	2,0
Toplam Reaksiyon Karışımı	16,0
Örnek DNA yada IL-6 G-174C kontrolü	4,0
Toplam Tepkime Hacmi	20,0

Çizelge 3.5. IL-6 G-174C mutasyon analizi için PZR koşulları

PZR aşamaları	Hedef ısı ($^{\circ}\text{C}$)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı ($^{\circ}/\text{sn}$)	Floresan okuma	
Denatürasyon	95	120	20	Yok	
Amplifikasyon (45 Döngü)	Denatürasyon	95	1	20	Yok
	Yapışma	56	10	20	Tek
	Uzama	72	10	5	Yok
Melting Curve	Dinlenme 1	95	60	20	Yok
	Dinlenme 2	40	180	20	Yok
	Okuma	85	0	0,1	Sürekli
Soğuma	40	30	20	Yok	

3.4.6. 2.3. IL-10 G-1082A mutasyonlarına ait PZR koşulları

IL-10 G-1082A mutasyon analizi için kullanılan materyallerin miktarları çizelge 3.6'da, G-1082A analizi için PZR koşulları ise çizelge 3.7'de verilmiştir.

Çizelge 3.6. IL-10 G-1082A mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları

Reaktif	Miktar (μL)
Oligo Tool IL-10 G-1082A (çözünmüş)	2,8
Çözücü IL-10 G-1082A	10,4
MgCl ₂ 25mM	0,8
Master hibridizasyon probu 10x	2,0
Toplam Reaksiyon Karışımı	16,0
Örnek DNA yada IL-10 G-1082A kontrolü	4,0
Toplam Tepkime Hacmi	20,0

Çizelge 3.7. IL-10 G-1082A mutasyon analizi için PZR koşulları

PZR aşamaları	Hedef ısı ($^{\circ}\text{C}$)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı ($^{\circ}/\text{sn}$)	Floresan okuma	
Denatürasyon	95	60	20	Yok	
Amplifikasyon (50 Döngü)	Denatürasyon	95	1	20	Yok
	Yapışma	50	10	20	Tek
	Uzama	72	10	5	Yok
Melting Curve	Dinlenme 1	95	60	20	Yok
	Dinlenme 2	35	120	20	Yok
	Okuma	80	0	0,2	Sürekli
Soğuma	40	30	20	Yok	

3.4.6. 2.4. TNF α G-308A mutasyonlarına ait PZR koşulları

TNF α G-308A mutasyon analizi için kullanılan materyallerin miktarları çizelge 3.8'de, G-1082A analizi için PZR koşulları ise çizelge 3.9'da verilmiştir.

Çizelge 3.8. TNF α G-308A mutasyon analizinde kullanılan reaktiflerin miktarları.

Reaktif	Miktar (μL)
Oligo Tool TNF α G-308A (çözünmüş)	2,8
Çözücü TNF α G-308A	10,4
MgCl ₂ 25mM	0,8
Master hibridizasyon probu 10x	2,0
Toplam Reaksiyon Karışımı	16,0
Örnek DNA yada TNF α G-308A kontrolü	4,0
Toplam Tepkime Hacmi	20,0

Çizelge 3.9. TNF α G-308A mutasyon analizi için PZR koşulları

PZR aşamaları		Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı (°/sn)	Floresan okuma
Denatürasyon		95	120	20	Yok
Amplifikasyon (70 Döngü)	Denatürasyon	95	1	20	Yok
	Yapışma	50	10	20	Tek
	Uzama	72	10	5	Yok
Melting Curve	Dinlenme 1	95	60	20	Yok
	Dinlenme 2	45	120	20	Yok
	Okuma	85	0	0,1	Sürekli
Soğuma		40	30	20	Yok

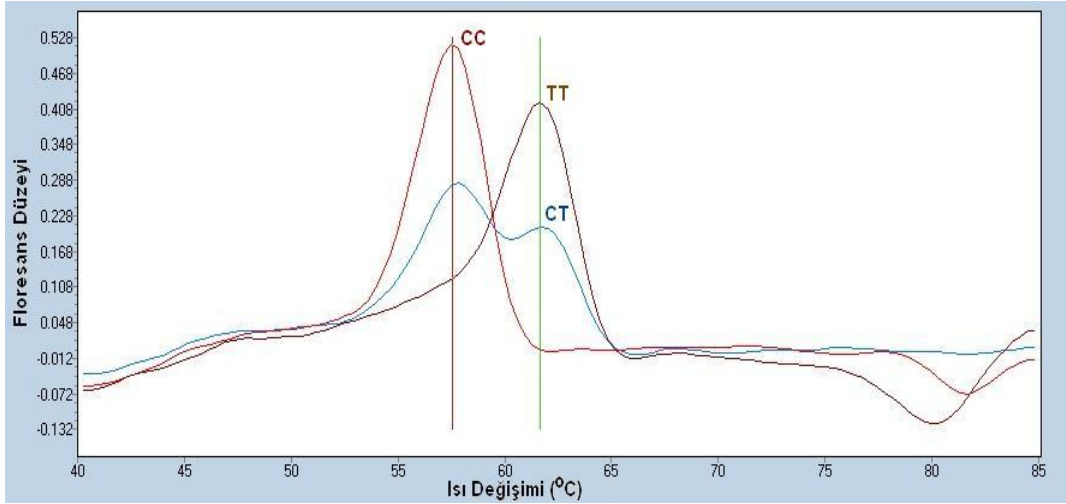
3.4.7. IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF α G-308A Mutasyonlarına Ait Erime Eğrisi (Melting Curve) Analizleri (Genotip Belirlenmesi)

Genotip belirleme, hibridizasyon problemlerinin erime ısıları farklarından yararlanılarak yapılır. Problemlerden birisi (çapa prob) mutasyonlu bölgeye bağlanırken, diğer prob ise çapa probdan en fazla iki baz uzaklıkta aynı dizinin devamına bağlanır. Mutasyonlu dizi ve doğal dizi arasındaki baz farkı, bağlanan problemlerin artan ısıyla birlikte farklı zamanlarda ayrılmalarına neden olur. Erime eğrisi analizi bu farktan yararlanarak doğal ve mutant tipleri birbirinden ayırır.

Ayrılma işleminde yani erime eğrisi analizinde ısı belirli bir alt seviyeden (genellikle 40°C) belirli bir üst seviyeye (genellikle 75-85°C) kadar saniyede yaklaşık

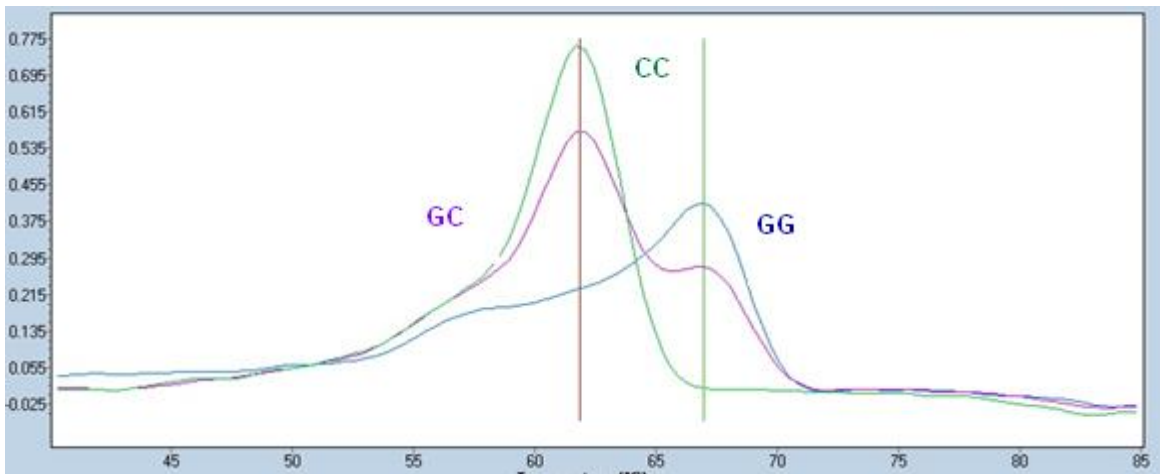
0,1°C artar. Problar bağılı buldukları diziden ayrıldıklarında iki prob arasındaki FRET kesilir ve sinyal üretimi olmaz.

Çalışmamızda genotip analizi yapılan IL-1 α C-889T mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri ve C-889T varyantlarının erime ısıları şekil 3.1’de verilmiş olup erime ısıları (T_M), CC (doğal tip) genotipi için 57,8°C ve TT (mutant tip) genotipi için ise 62,1°C’dir.



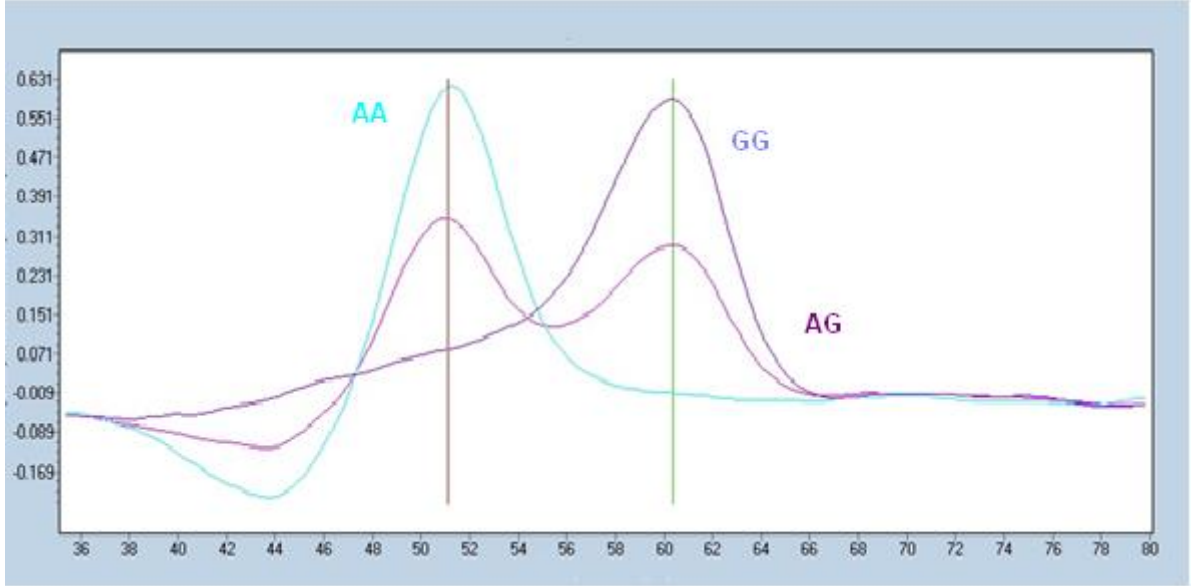
Şekil 3.1. IL-1 α C-889T mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri

IL-6 α G-174C mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri ve G-174C varyantlarının erime ısıları şekil 3.2’de verilmiş olup erime ısıları (T_M), GG (doğal tip) genotipi için 66,2°C ve CC (mutant tip) genotipi için ise 61,0°C’dir.



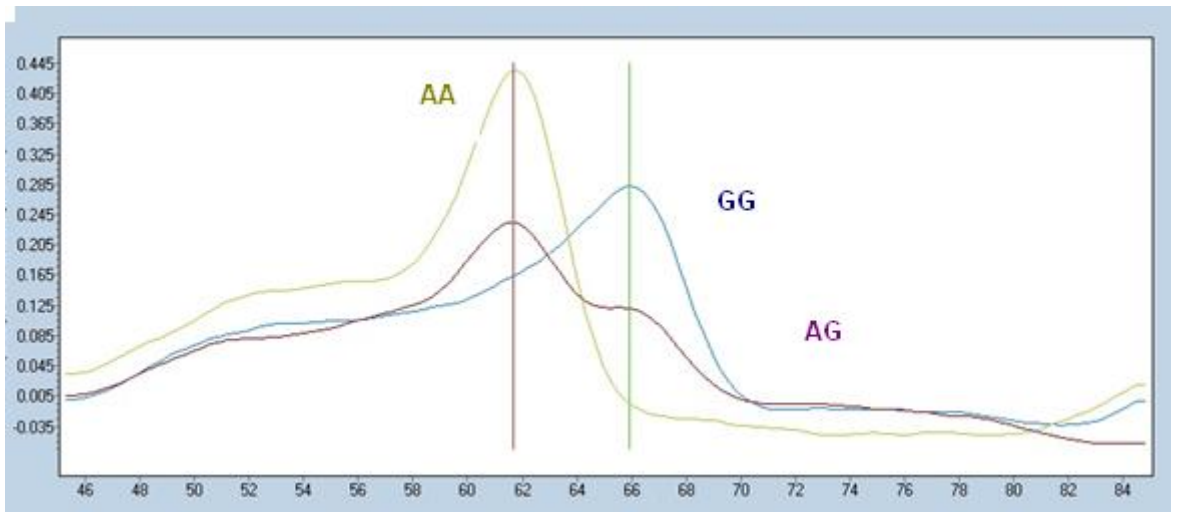
Şekil 3.2. IL-6 α G-174C mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri

IL-10 G-1082A mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri ve G-1082A varyantlarının erime ısıları şekil 3.3’de verilmiş olup erime ısıları (T_M), GG (doğal tip) genotipi için 60,2°C ve AA (mutant tip) genotipi için ise 51,1°C’dir.



Şekil 3.3. IL-10 G-1082A mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri

TNF α G-308A mutasyonunun erime eğrisi analiz görüntüleri ve G-308A varyantlarının erime ısıları ise şekil 3.4’de verilmiş olup erime ısıları (T_M), AA (doğal tip) genotipi için 61,4°C ve GG (mutant tip) genotipi için ise 65,9°C’dir.



Şekil 3.4. TNF α G-308A mutasyonunun Melting Curve analiz görüntüleri

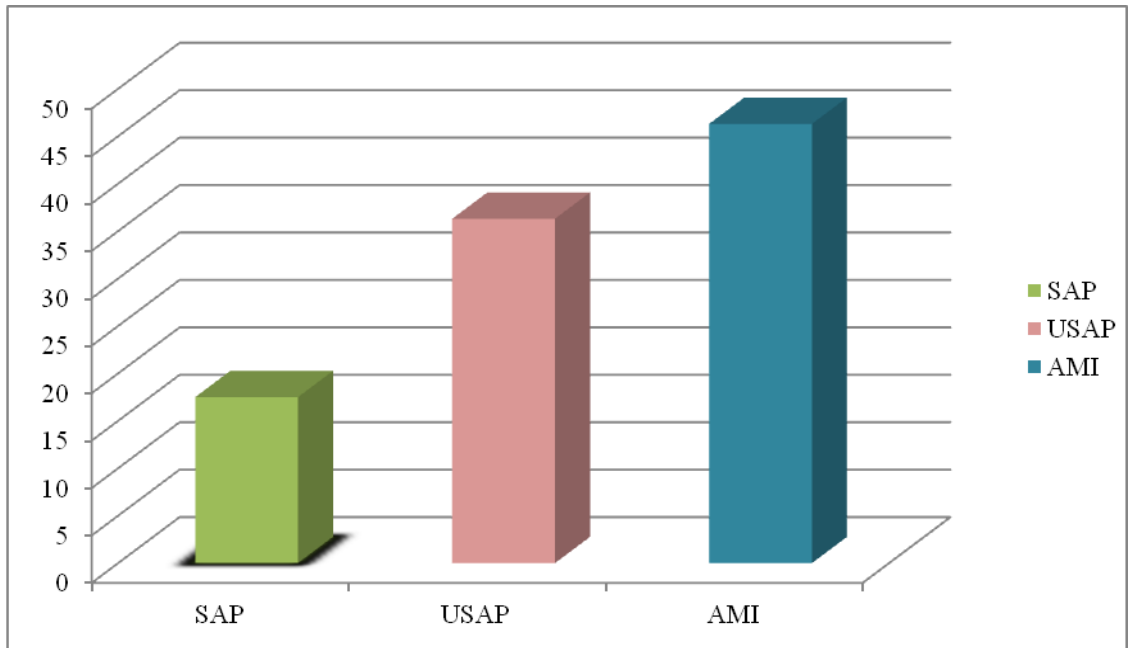
3.5. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için SPSS 11,5 (Statistical Package for Social Sciences version) paket programı kullanıldı. AKŞ, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL, trigliserit, CRP ve ESR'nin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösterenler bağımsız iki grup karşılaştırma testlerinden Independent sample t testi ile normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Allellerin genotiplere dağılımı ve bu dağılımın beklenen değerlerle uyumunun (Hardy-Weinberg dengesi) incelenmesinde tüm gruplarda tüm genotiplerin dengede olduğu saptandı. Genotiplerin diğer parametrelerle ilişkisini incelemek amacıyla Ki-kare veya Likelihood Ratio testi kullanıldı. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ ise sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Çalışma Grubuna Ait Tanımlayıcı Veriler

Çalışma grubunu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniklerine 2009-2010 yılları arasında göğüs ağrısı ile başvurmuş 71'i kadın, 89'u erkek olmak üzere toplam 160 birey oluşturdu. Koroner anjiyografi ile majör epikardiyal damarlarda veya dallarında çapa göre en az \geq %70 darlık belirlenerek hasta grubuna dahil edilen 80 bireyin tanılarına göre dağılımları Şekil 4.1'de verilmiştir. Tanılarına göre dağılımları verilen koroner arter hastalarının 14'ü stabil anjina pektoris (SAP), 29'u unstabil anjina pektoris (USAP) ve 37'si akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı almıştır.



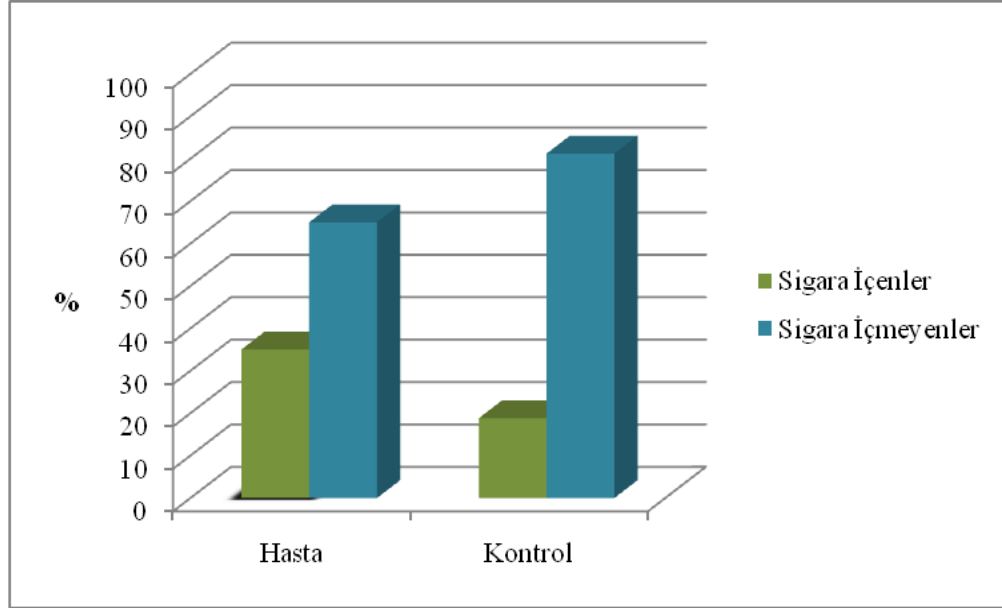
Şekil 4.1 Koroner arter hastalarının tanılarına göre % dağılımları (SAP; Stabil Anjina Pektoris, USAP; Unstabil Anjina Pektoris, AMI; Akut Miyokard İnfarktüsü)

Hasta ve kontrol gruplarında risk faktörlerinin dağılımı ve tanımlayıcı bilgileri çizelge 4.1’te verilmiştir. Her iki grubun yaş bakımından homojen olduğu saptandı (p=0,276). Koroner arter hastalığının erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü belirlendi (p=0,001). Tip 2 diyabet (p=0,081) ve hipertansiyon (p=0,999) varlığı gruplar arasında farklılık göstermezken, sigara tüketiminin KAH oluşumu açısından risk taşıdığı belirlendi (p=0,001). Şekil 4.2’de koroner arter hastaları ve kontrol grubunu oluşturan bireyler arasında sigara kullanan ve kullanmayanların dağılımı verilmiştir.

Çizelge 4.1. Koroner arter hastaları ile kontrol gruplarının risk faktörlerinin dağılımı ve tanımlayıcı bilgiler

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Yaş		59,66 ± 9,80	57,80 ± 11,66	0,276
VKI [#]		28,08 ± 2,93	28,34 ± 3,60	0,628
Cinsiyet	Kadın	23 (28,8)	32 (40)	0,001
	Erkek	57 (71,2)	48 (60)	
Diyabet (Tip 2)	Var	28 (35,0)	18 (22,5)	0,081
	Yok	52 (65,0)	62 (77,5)	
Hipertansiyon	Var	42 (52,5)	42 (52,5)	0,999
	Yok	38 (47,5)	38 (47,5)	
Sigara tüketimi	Var	28 (35,0)	15 (18,8)	0,020
	Yok	52 (65,0)	65 (81,2)	
Aile Öyküsü	Var	25 (31,2)	19 (23,8)	0,288
	Yok	55 (68,8)	61 (76,2)	
Alkol tüketimi	Var			
	Yok	80 (100)	80 (100)	
Tıkalı damar sayısı	0		80	
	1	25 (31,3)		
	2	22 (27,5)		
	3	29 (36,2)		
	4	4 (5,0)		

[#]VKI: vücut kitle indeksi (kg/m²) Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. p: gruplar arası anlamlılık derecesi



Şekil 4.2 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında sigara kullanım oranları

Koroner arter hastaları yaşam standartlarının artırılması ve olası MI riskinin azaltılması amacıyla kan lipit ve glukoz düzeyleri ile kan basıncını düzenleyecek ilaçları önerilen dozlarda kullanmışlardır. Çizelge 4.2’de koroner arter hastaları ve kontrol grubunun kullanmış olduğu ilaçlar verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında kullanılan ilaçlara göre gruplar arasında farklılık yoktu.

Çizelge 4.2. Koroner arter hastaları ve kontrol grubunun kullanmış olduğu ilaçlar *

Kullanılan İlaçlar	Çalışma Grupları		
	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
Statinler	19 (23,8)	10 (12,5)	0,101
Fenofibrat	2 (2,5)	3 (3,8)	0,999
Antihipertansifler	42 (52,5)	42 (52,5)	0,999
Antidiyabetikler	28 (35,0)	18 (22,5)	0,116
Antiiskemikler	37 (46,3)	–	-

* Birden fazla ilaç kullanan bireyler herbir ilaç grunda ayrı ayrı belirtilmiştir.

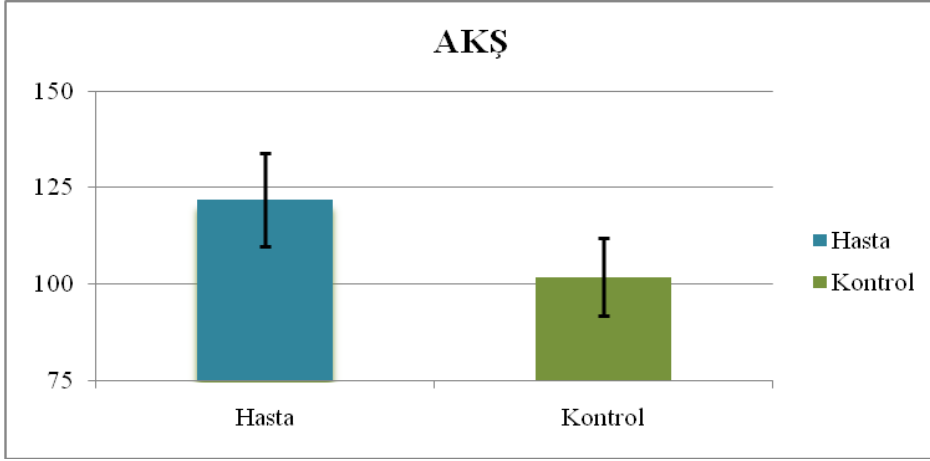
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum AKŞ, Lipit Profili, CRP ve ESR Düzeylerine Ait Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan tüm bireylerin serum AKŞ, lipit profili, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları çizelge 4.3’de verilmiştir. Koroner arter hastalarının oluşturduğu hasta grubunda, serum AKŞ (p=0,005) ve CRP (p=0,001) düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarına ait AKŞ düzeyleri şekil 4.3’te, CRP düzeyleri ise şekil 4.5’te verilmiştir. Hasta grubunda serum total kolesterol (p=0.248), LDL-K (p=0,406), VLDL-K (p=0,433) ve trigliserit (p=0,433) düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek olmakla birlikte anlamlılık taşımazken, serum HDL-K (p=0,040) ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarına ait HDL-K düzeyleri şekil 4.4’te verilmiştir.

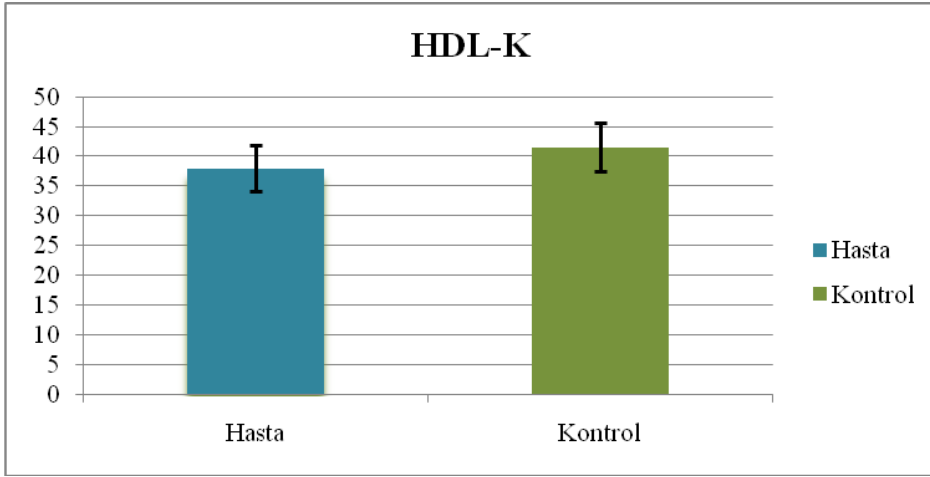
Çizelge 4.3. Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarının serum AKŞ, lipit profili, CRP ve ESR düzeyleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Açlık Kan Şekeri*	121.91 ± 54.01	101.84 ± 31.62	0.005
Total Kolesterol*	170.67 ± 43.45	178.77 ± 44.70	0.248
HDL-Kolesterol*	37.99 ± 11.99	41.54 ± 10.30	0.040
LDL-Kolesterol*	100.75 ± 37.64	105.34 ± 35.56	0.406
VLDL-Kolesterol*	30,42 ± 13.51	28.79 ± 12.78	0.433
Trigliserit *	152,12 ± 67,51	143,95 ± 63,93	0.433
CRP#	33,77 ± 15,21	7,09 ± 3,86	0.001
ESR^ψ	14,70 ± 12,70	12,19 ± 10,56	0.184

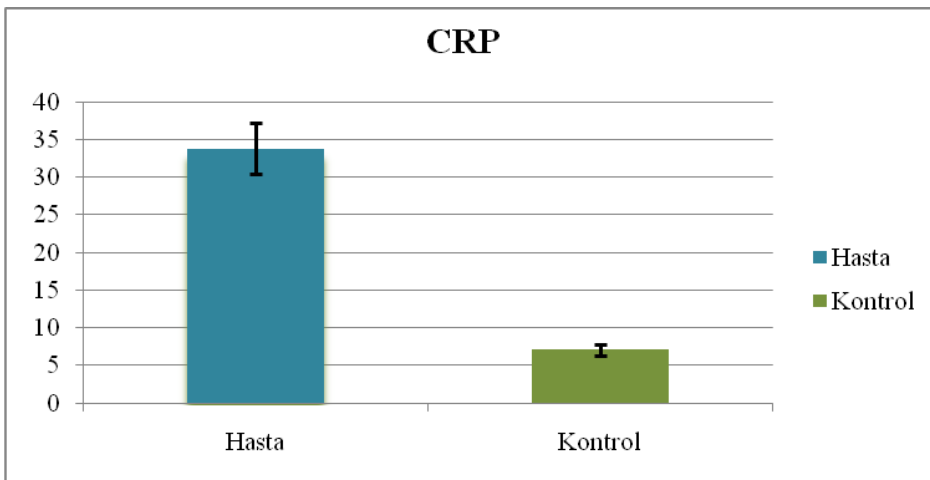
* Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verilmiş olup konsantrasyon birimleri mg/dl’dir #mg/L, ^ψ mm/saat, p: gruplar arası anlamlılık derecesi



Şekil 4.3 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri (mg/dL)



Şekil 4.4 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-K) düzeyleri



Şekil 4.5 Koroner arter hastaları ve kontrol gruplarında C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri (mg/L)

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Mutasyon Analizlerinin Genotipler Arasındaki Dağılımına Ait Bulgular

KAH ve kontrol gruplarında IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizlerinin genotipler arasındaki % dağılımları çizelge 4.4'de verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,841), IL-6 G-174C (p=0,787), IL-10 G-1082A (p=0,968) ve TNF α G-308A (p=0,753) genotip oranlarının hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

IL-1 α C-889T: Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de doğal (CC) genotip oranı % 50 iken, heterozigot (CT) genotip oranının hasta grubunda % 42,5 ve kontrol grubunda % 40 olduğu saptandı. Mutant (TT) genotip oranı ise hasta grubunda % 7,5 oranında saptanırken, kontrol grubunda %10 olarak bulundu.

IL-6 G-174C: Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de mutant (CC) genotip oranı % 8,8 olarak bulundu. Doğal (GG) genotip oranı hasta grubunda % 61,2 ve kontrol grubunda % 56,2 olarak bulunurken, heterozigot (GC) genotip oranı ise hasta grubunda % 30 ve kontrol grubunda % 35 olarak bulundu.

IL-10 G-1082A: Çalışmayı oluşturan her iki grupta mutant (AA) genotip oranı % 41,2 olarak bulundu. Heterozigot (GA) genotip oranı hasta grubunda % 46,3 ve kontrol grubunda ise % 47,5 iken, doğal (GG) genotip oranıysa hasta grubunda % 12,5 ve kontrol grubunda % 11,3 olarak bulundu.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının hasta grubunda % 78,7 ve kontrol grubunda % 81,2 olduğu saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı hasta grubunda % 18,8 ve kontrol grubunda % 15,0 iken, mutant (AA) genotip oranının ise hasta grubunda % 2 ve kontrol grubunda % 3 olarak bulundu.

Çizelge 4.4. KAH ve kontrol gruplarında mutasyon analizlerinin genotipler arasındaki dağılımı

Mutasyon	Genotip	Hasta	Kontrol	p
IL-1α C-889T	CC	40 (%50,0)	40 (%50,0)	0,841
	CT	32 (%40,0)	34 (%42,5)	
	TT	8 (%10,0)	6 (%7,5)	
IL-6 G-174C	GG	49 (%61,2)	45 (%56,2)	0,787
	GC	24 (%30,0)	28 (%35,0)	
	CC	7 (%8,8)	7 (%8,8)	
IL-10 G-1082A	GG	10 (%12,5)	9 (%11,3)	0,968
	GA	37 (%46,3)	38 (%47,5)	
	AA	33 (%41,2)	33 (%41,2)	
TNF α G-308A	GG	63 (%78,7)	65 (%81,2)	0,753
	GA	15 (%18,8)	12 (%15)	
	AA	2 (%2,5)	3 (%3,8)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4. Hasta Grubunda Mutasyon Analizlerinin Genotipler Arasındaki Dağılımına Ait Bulgular

4.4.1. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Cinsiyete Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının cinsiyete göre dağılımına ait veriler çizelge 4.5’de verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,560), IL-6 G-174C (p=0,235), IL-10 G-1082A (p=0,603) ve TNF α G-308A (p=0,588) genotip oranlarının cinsiyete göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı erkeklerde % 49,1 iken, kadınlarda % 52,2 olarak bulundu. Heterozigot (CT) genotip oranının erkeklerde % 38,6 ve kadınlarda % 43,5 olarak saptandı. Mutant (TT) genotip erkeklerde % 12,3, kadınlarda ise % 4,3 oranında saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı erkeklerde % 64,9 ve kadınlarda % 52,2 olarak, heterozigot (GC) genotip oranı ise erkeklerde % 29,8 ve kadınlarda % 30,4 olarak bulundu. Mutant genotip (CC) erkeklerde % 5,3 lük oranla en az rastlanan genotip olarak saptanırken, kadınlarda ise bu oranın % 17,4 seviyesinde olduğu saptandı.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) genotip oranı erkeklerde % 49,1 oranı ile en sık görülen genotip olarak saptandı, kadınlarda ise bu genotip % 39,1 olarak bulundu. Mutant (AA) genotip oranı % 43,5'lük oranla kadınlarda en sık görülen genotip olarak bulunurken, erkeklerde de % 40,4 oranında olduğu saptandı. Her iki cinsiyette de en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken , oranları erkeklerde % 10,5 ve kadınlarda % 17,4 olarak bulundu. İstatistiksel olarak farklılık bulunmasa da, her iki cinstede A allelinin daha fazla olduğu gözlemlendi.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının erkeklerde % 77,2 ve kadınlarda % 82,6 olarak saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı erkeklerde % 21,1 ve kadınlarda % 13,0 iken, mutant (AA) genotip oranının ise her iki cinstede en az rastlanan genotip olduğu ve erkeklerde % 1,8 ve kadınlarda % 3 oranında olduğu bulundu.

Çizelge 4.5. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının cinsiyete göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	Erkek	Kadın	p
IL-1α C-889T	CC	28 (%49,1)	12 (%52,2)	0,560
	CT	22 (%38,6)	10 (%43,5)	
	TT	7 (%12,3)	1 (%4,3)	
IL-6 G-174C	GG	37 (%64,9)	12 (%52,2)	0,235
	GC	17 (%29,8)	7 (%30,4)	
	CC	3 (%5,3)	4 (%17,4)	
IL-10 G-1082A	GG	6 (%10,5)	4 (%17,4)	0,603
	GA	28 (%49,1)	9 (%39,1)	
	AA	23 (%40,4)	10 (%43,5)	
TNF α G-308A	GG	44 (%77,2)	19 (%82,6)	0,588
	GA	12 (%21,1)	3 (%13)	
	AA	1 (%1,8)	1 (%4,3)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.2 Hasta Grubunda Genotip Oranlarının MI Öyküsüne Göre Dağılımı Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının MI öyküsüne göre dağılımına ait veriler çizelge 4.6'da verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,870) ve IL-10 G-1082A (p=0,676) genotip oranlarının MI göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. IL-6 G-174C için, CC genotipi ve TNF α G-308A için AA genotipi MI öyküsü olan grupta hiç bulunmadığından bu gruplar için p değeri hesaplanamadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı MI öyküsü olanlarda % 53,3 ve MI öyküsü olmayanlarda % 48,4 olarak bulundu. Heterozigot (CT) genotip oranının MI öyküsü olanlarda % 40 ve olmayanlarda % 40,7'lik oranlarla birbirine çok yakın olduğu saptandı. Mutant (TT) genotip MI öyküsü olanlarda % 6,7 oranında gözlenirken, MI öyküsü olmayanlarda ise % 10,9 oranında saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı MI öyküsü olan grupta % 60,0 ve MI öyküsü olmayan grupta % 62,5 olarak, heterozigot (GC) genotip oranı ise MI öyküsü olan grupta % 64 ve olmayan grupta % 26,5 olarak bulundu. Mutant genotipe (CC) MI öyküsü olan grupta hiç rastlanmazken, MI öyküsü olmayan grupta ise % 10,9 oranında bulundu.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) genotip oranı her iki grupta en sık görülen genotip olarak saptandı ve MI öyküsü olanlarda % 53,3 ve MI öyküsü olmayanlarda %43,8 olarak belirlendi. Mutant (AA) genotip oranı MI öyküsü olanlarda % 40,0 ve olmayanlarda ise % 43,8 olarak saptandı. Her iki grupta da en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken, oranları MI öyküsü olanlarda % 6,7 ve MI öyküsü olmayanlarda % 42,2 olarak bulundu.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının MI öyküsü olanlarda % 86,7 ve MI öyküsü olmayanlarda % 76,6 olduğu saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı MI öyküsü olanlarda % 13,3 ve MI öyküsü olmayanlarda % 20,3 idi. Mutant (AA) genotipe

MI öyküsü olanlarda hiç rastlanmazken, MI öyküsü olmayanlarda ise % 3,1 oranında bulundu.

Çizelge 4.6. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının MI öyküsüne göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	MI öyküsü olanlar	MI öyküsü olmayanlar	p
IL-1α C-889T	CC	8 (%53,3)	31 (%48,4)	0,870
	CT	6 (%40)	26 (%40,7)	
	TT	1 (%6,7)	7 (%10,9)	
IL-6 G-174C	GG	9 (%60,0)	40 (%62,5)	----
	GC	6 (%40,0)	17 (%26,5)	
	CC	0 (%0)	7 (%10,9)	
IL-10 G-1082A	GG	1 (%6,7)	9 (%14,0)	0,676
	GA	8 (%53,3)	28 (%43,8)	
	AA	6 (%40,0)	27 (%42,2)	
TNF α G-308A	GG	13 (%86,7)	49 (%76,6)	----
	GA	2 (%13,3)	13 (%20,3)	
	AA	0 (%0)	2 (%3,1)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.3. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Diyabet Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının diyabet öyküsüne göre dağılımına ait veriler çizelge 4.7'de verilmiştir IL-6 G-174C (p=0,370), IL-10 G-1082A (p=0,885) ve TNF α G-308A (p=0,354) genotip oranları diyabet öyküsüne göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanamazken, IL-1 α C-889T genotip oranlarının diyabet öyküsüne göre dağılımında anlamlı farklılık saptandı (p=0,041).

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı diyabet öyküsü olanlarda % 46,4 ve diyabet öyküsü olmayanlarda % 51,9 olarak, heterozigot (CT) genotip oranı ise diyabet öyküsü olanlarda % 53,6 ve diyabet öyküsü olmayanlarda % 32,7 olarak bulundu. Mutant (TT) genotipe diyabet öyküsü olanlarda hiç rastlanmazken, diyabet öyküsü olmayanlarda ise % 15,4 oranında saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı diyabet öyküsü olan grupta % 60,7 ve diyabet öyküsü olmayan grupta % 61,5 oranlarıyla en sık rastlanan genotip oranı olarak bulundu. Heterozigot (GC) genotip oranı ise diyabet öyküsü olan grupta % 35,7 ve diyabet öyküsü olmayan grupta ise % 26,9 olarak saptandı. Mutant genotip (CC) diyabet öyküsü olan grupta % 3,6 oranında ve diyabet öyküsü olmayan grupta ise % 11,5 oranında bulundu.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) ve mutant (AA) genotip oranları diyabet öyküsü olan grupta % 42,9 oranıyla eşit olarak bulunurken, diyabet öyküsü olmayan grupta bu oranlar sırasıyla % 48,1 ve % 40,4 olarak bulundu. Her iki grupta da en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken, oranları diyabet öyküsü olanlarda % 14,2 ve diyabet öyküsü olmayanlarda % 11,5 olarak bulundu.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının diyabet öyküsü olanlarda % 86,7 ve diyabet öyküsü olmayanlarda % 75,0 olduğu saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı diyabet öyküsü olanlarda % 10,7 ve diyabet öyküsü olmayanlarda % 23,1 idi. Mutant (AA) genotip oranı ise diyabet öyküsü olanlarda % 3,6 ve diyabet öyküsü olmayanlarda ise % 1,9'luk oranlarla en az görülen genotip oranı olarak bulundu.

Çizelge 4.7 Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının diyabet öyküsüne göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	Diyabet öyküsü olanlar	Diyabet öyküsü olmayanlar	p
IL-1α C-889T	CC	13 (%46,4)	27 (%51,9)	0,041
	CT	15 (%53,6)	17 (%32,7)	
	TT	0 (%0)	8 (%15,4)	
IL-6 G-174C	GG	17 (%60,7)	32 (%61,5)	0,370
	GC	10 (%35,7)	14 (%26,9)	
	CC	1 (%3,6)	6 (%11,5)	
IL-10 G-1082A	GG	4 (%14,2)	6 (%11,5)	0,885
	GA	12 (%42,9)	25 (%48,1)	
	AA	12 (%42,9)	21 (%40,4)	
TNF α G-308A	GG	24 (%85,7)	39 (%75,0)	0,354
	GA	3 (%10,7)	12 (%23,1)	
	AA	1 (%3,6)	1 (%1,9)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.4. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Hipertansiyon Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının hipertansiyon öyküsüne göre dağılımına ait veriler çizelge 4.8’de verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,425), IL-6 G-174C (p=0,405), IL-10 G-1082A (p=0,789) ve TNF α G-308A (p=876) genotip oranlarının hipertansiyon öyküsüne göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı hipertansiyon öyküsü olanlarda % 54,8 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda % 44,7, heterozigot (CT) genotip oranı ise hipertansiyon öyküsü olanlarda % 33,3 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda % 47,4 olarak bulundu. Mutant (TT) genotip her iki grupta da en az rastlanan genotip oranı olarak bulunurken, oranları hipertansiyon öyküsü olanlarda % 11,9 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda ise % 7,9 olarak saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı hipertansiyon öyküsü olan grupta % 64,2 ve hipertansiyon öyküsü olmayan grupta % 57,9 oranlarıyla en sık rastlanan genotip oranı olarak bulundu. Heterozigot (GC) genotip oranı ise hipertansiyon öyküsü olan grupta % 31 ve hipertansiyon öyküsü olmayan grupta ise % 28,9’luk oranlarda saptandı. Mutant genotip (CC) hipertansiyon öyküsü olan grupta % 4,8 oranında ve hipertansiyon öyküsü olmayan grupta ise % 13,2 oranında bulundu.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) ve mutant (AA) genotip oranları hipertansiyon öyküsü olmayan grupta % 44,7 oranıyla eşit olarak bulunurken, hipertansiyon öyküsü olmayan grupta bu oranlar sırasıyla % 47,6 ve % 38,1 olarak bulundu. Her iki grupta da en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken, oranları hipertansiyon öyküsü olanlarda % 14,3 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda % 10,6 olarak bulundu.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının hipertansiyon öyküsü olanlarda % 81,0 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda % 76,3 olduğu gözlemlendi. Heterozigot (GA) genotip oranı hipertansiyon öyküsü olanlarda % 16,7 ve hipertansiyon öyküsü

olmayanlarda % 21,1 olarak saptandı. Mutant (AA) genotip oranı ise hipertansiyon öyküsü olanlarda % 2,4 ve hipertansiyon öyküsü olmayanlarda ise % 2,6'lık oranlarla en az görülen genotip oranı olarak bulundu.

Çizelge 4.8. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının hipertansiyon öyküsüne göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	Hipertansiyon öyküsü olanlar	Hipertansiyon öyküsü olmayanlar	p
IL-1α C-889T	CC	23 (%54,8)	17 (%44,7)	0,425
	CT	14 (%33,3)	18 (%47,4)	
	TT	5 (%11,9)	3 (%7,9)	
IL-6 G-174C	GG	27 (%64,2)	22 (%57,9)	0,405
	GC	13 (%31)	11 (%28,9)	
	CC	2 (%4,8)	5(%13,2)	
IL-10 G-1082A	GG	6 (%14,3)	4 (%10,6)	0,789
	GA	20 (%47,6)	17 (%44,7)	
	AA	16 (%38,1)	17 (%44,7)	
TNF α G-308A	GG	34 (%81,0)	29 (%76,3)	0,876
	GA	7 (%16,7)	8 (%21,1)	
	AA	1 (%2,4)	1 (%2,6)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.5. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Sigara Kullanımına Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının sigara kullanımına göre dağılımına ait veriler çizelge 4.9'da verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,172), IL-6 G-174C (p=0,271) ve IL-10 G-1082A (p=0,466) genotip oranlarının sigara kullanımına göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmaz iken, sigara içenlerde TNF α G-308A için AA genotipine sahip birey bulunmadığından p değeri hesaplanamadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı sigara içenlerde % 64,3 ve sigara içmeyenlerde % 42,3 olarak, heterozigot (CT) genotip oranı ise sigara içenlerde % 28,6 ve sigara içmeyenlerde % 46,2 olarak bulundu. Mutant (TT) genotip oranı her iki grupta da en az rastlanan genotip oranı olarak görülürken, oranları sigara içenlerde % 7,1 ve sigara içmeyenlerde % 11,5 olarak saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı sigara içenlerde % 71,4 ve sigara içmeyenlerde % 55,8 oranlarıyla en sık rastlanan genotip oranı olarak bulundu. Heterozigot (GC) genotip oranı ise sigara içenlerde % 25 ve sigara içmeyenlerde ise % 32,7'lik oranlarda saptandı. Mutant genotip (CC) sigara içenlerde % 3,6 oranında ve sigara içmeyenlerde ise % 11,5 oranında bulundu.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) ve mutant (AA) genotip oranları sigara içmeyenlerde % 42,3 oranıyla eşit olarak bulunurken, sigara içenlerde bu oranlar sırasıyla % 53,6 ve % 39,3 olarak bulundu. Her iki grupta da en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken, oranları sigara içenlerde % 7,1 ve sigara içmeyenlerde % 15,4 olarak bulundu.

TNF- α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının sigara içenlerde % 75,0 ve sigara içmeyenlerde % 80,8'lik oranlarla en sık rastlanan genotip olduğu saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı sigara içenlerde % 25 ve sigara içmeyenlerde % 15,4 olarak saptandı. Sadece sigara içmeyen grupta gördüğümüz mutant (AA) genotip oranı ise % 3,8 olarak bulundu.

Çizelge 4.9. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının sigara kullanımına göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	Sigara içenler	Sigara içmeyenler	p
IL-1α C-889T	CC	18 (%64,3)	22 (%42,3)	0,172
	CT	8 (%28,6)	24 (%46,2)	
	TT	2 (%7,1)	6 (%11,5)	
IL-6 G-174C	GG	20 (%71,4)	29 (%55,8)	0,271
	GC	7 (%25,0)	17 (%32,7)	
	CC	1 (%3,6)	6 (%11,5)	
IL-10 G-1082A	GG	2 (%7,1)	8 (%15,4)	0,466
	GA	15 (%53,6)	22 (%42,3)	
	AA	11 (%39,3)	22 (%42,3)	
TNF α G-308A	GG	21 (%75,0)	42 (%80,8)	----
	GA	7 (%25,0)	8 (%15,4)	
	AA	0 (%0)	2 (%3,8)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.6. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Aile Öyküsüne Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının aile öyküsüne göre dağılımına ait veriler çizelge 4.10'da verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,916) ve IL-10 G-1082A (p=0,454) genotip oranlarının aile öyküsüne göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık saptanmaz iken, TNF α G-308A için AA genotipine, IL-6 G-174C için ise CC genotipine sahip birey bulunmadığından, bu iki parametre için aile öyküsüne göre p değeri hesaplanamadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı aile öyküsü olanlarda % 52 ve aile öyküsü olmayanlarda % 49,1 olarak saptandı. Heterozigot (CT) genotip oranı ise aile öyküsü olanlarda ve aile öyküsü olmayanlarda eşitti ve % 40,0 oranında bulundu. Mutant (TT) genotip oranı her iki grupta da en az rastlanan genotip oranı olarak bulunurken, oranları aile öyküsü olanlarda % 8,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 10,9 olarak saptandı.

IL-6 G-174C: Doğal (GG) genotip oranı aile öyküsü olanlarda % 68,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 58,2 oranlarıyla en sık rastlanan genotip oranı olarak bulundu. Heterozigot (GC) genotip oranı ise aile öyküsü olanlarda % 32,0 ve aile öyküsü olmayanlarda ise % 29,1'lik oranlarda saptandı. Aile öyküsü olan grupta mutant genotip (CC) hiç bulunmazken, aile öyküsü olanlarda ise bu oran % 12,7 olarak saptandı.

IL-10 G-1082A: Heterozigot (GA) genotip oranları aile öyküsü olanlarda % 56,0 ve olmayanlarda % 41,8 olarak bulunurken, mutant (AA) genotip oranları ise aile öyküsü olanlarda % 36,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 43,6 olarak bulundu. Her iki grupta da en az rastlanan genotip doğal (GG) genotip olarak saptanırken, oranları aile öyküsü olanlarda % 8,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 14,5 olarak bulundu.

TNF α G-308A: Doğal (GG) genotip oranının aile öyküsü olanlarda % 80,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 78,2'lik oranlarla en sık rastlanan genotip olduğu saptandı. Heterozigot (GA) genotip oranı aile öyküsü olanlarda % 20,0 ve aile öyküsü olmayanlarda % 18,2 olarak saptandı. Sadece aile öyküsü olmayan grupta gördüğümüz mutant (AA) genotip oranı ise % 3,6 olarak bulundu.

Çizelge 4.10. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının aile öyküsüne göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	Aile öyküsü olanlar	Aile öyküsü olmayanlar	p
IL-1α C-889T	CC	13 (%52,0)	27 (%49,1)	0,916
	CT	10 (%40,0)	22 (%40,0)	
	TT	2 (%8,0)	6 (%10,9)	
IL-6 G-174C	GG	17 (%68,0)	32 (%58,2)	----
	GC	8 (%32,0)	16 (%29,1)	
	CC	0 (%0)	6 (%12,7)	
IL-10 G-1082A	GG	2 (%8,0)	8 (%14,5)	0,454
	GA	14 (%56,0)	23 (%41,8)	
	AA	9 (%36,0)	24 (%43,6)	
TNF α G-308A	GG	20 (%80,0)	43 (%78,2)	----
	GA	5 (%20,0)	10 (%18,2)	
	AA	0 (%0)	2 (%3,6)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.7. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının SAP, USAP, AMI Tanılarına Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının SAP, USAP, AMI tanılarına göre dağılımına ait veriler çizelge 4.11’de verilmiştir. IL-1 α C-889T (p=0,093), IL-6 G-174C (p=0,807) ve IL-10 G-1082A (p=0,120) genotip oranlarının SAP, USAP ve AMI’ne göre dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı. TNF α G-308A genotip oranları için ise SAP olan grupta AA genotipi hiç bulunmadığı için p değeri hesaplanamadı.

IL-1 α C-889T: Doğal (CC) genotip oranı SAP, USAP ve AMI hasta gruplarında sırasıyla % 57,1; 62,1 ve 37,8 olarak bulundu. SAP grubunda heterozigot (CT) ve mutant (TT) genotipler % 21,4 oranında birbirine eşit olarak saptandı. Heterozigot (CT) genotip oranı USAP grubunda % 34,5 ve AMI grubunda % 51,4 olarak bulunurken, mutant (TT) genotip oranı ise USAP grubunda % 3,4 ve AMI grubunda % 10,8 olarak bulundu.

IL-6 G-174C: SAP, USAP ve AMI hasta gruplarında doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 64,3; 55,2 ve 64,9 olarak, heterozigot (GC) genotip oranı sırasıyla % 28,6; 37,9 ve 24,3 olarak ve mutant (CC) genotip oranı yine sırasıyla % 7,1; % 6,9 ve % 10,8 olarak bulundu.

IL-10 G-1082A: SAP, USAP ve AMI hasta gruplarında en az görülen genotip olan doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 21,4; 3,4 ve 16,2 olarak, heterozigot (GA) genotip oranı sırasıyla % 35,7; 41,4 ve 54,1 ve mutant (GG) genotip oranı da sırasıyla % 42,9; % 55,2 ve % 29,7 olarak bulundu.

TNF α G-308A: SAP, USAP ve AMI hasta gruplarında en çok görülen genotip olan doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 85,7; 75,9 ve 78,4 olarak bulunurken, heterozigot (GA) genotip oranı da sırasıyla % 14,3; 20,7 ve 18,9 olarak bulundu. Mutant (GG)

genotip SAP grubunda bulunamazken, USAP grubunda % 3,4 ve AMI grubunda % 2,7 oranında bulundu.

Çizelge 4.11. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının SAP, USAP, AMI'ne göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	SAP	USAP	AMI	p
IL-1α C-889T	CC	8 (%57,1)	18 (%62,1)	14 (%37,8)	0,093
	CT	3 (%21,4)	10 (%34,5)	19 (%51,4)	
	TT	3 (%21,4)	1 (%3,4)	4 (%10,8)	
IL-6 G-174C	GG	9 (%64,3)	16 (%55,2)	24 (%64,9)	0,807
	GC	4 (%28,6)	11 (%37,9)	9 (%24,3)	
	CC	1 (%7,1)	2 (%6,9)	4 (%10,8)	
IL-10 G-1082A	GG	3 (%21,4)	1 (%3,4)	6 (%16,2)	0,120
	GA	5 (%35,7)	12 (%41,4)	20 (%54,1)	
	AA	6 (%42,9)	16(%55,2)	11 (%29,7)	
TNF α G-308A	GG	12 (%85,7)	22 (%75,9)	29 (%78,4)	----
	GA	2 (%14,3)	6 (%20,7)	7 (%18,9)	
	AA	0 (%0)	1(%3,4)	1 (%2,7)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.4.8. Hasta Grubunda Genotip Oranlarının Tıkalı Damar Sayısına Göre Dağılımına Ait Bulgular

Koroner arter hastalarını oluşturan grupta IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α genlerine ait mutasyon analizleri sonucunda genotip oranlarının tıkalı damar sayısına göre dağılımına ait veriler çizelge 4.12'de verilmiştir. Genotip oranlarının tıkalı damar sayısına göre dağılımları IL-1 α C-889T için mutant (TT), IL-6 G-174C için mutant (CC), IL-10 G-1082A için mutant (GG) genotiplerde tıkalı damar sayısı 4 olan hasta bulunmadığından, TNF α G-308A için ise mutant (AA) ve heterozigot (GA) genotipte tıkalı damar sayısı 4 olan, ayrıca mutant (AA) genotipte tıkalı damar sayısı 1 olan hasta bulunmadığından p değeri hesaplanamadı.

IL-1 α C-889T: Tıkalı damar sayısı 1, 2, 3 ve 4 olan gruplarda doğal (CC) genotip oranı sırasıyla % 48,0; %54,5; %48,3 ve %50,0 olarak ve heterozigot (CT) genotip oranı da sırasıyla % 40,0; %31,8; %44,8 ve % 50,0 olarak bulundu. Mutant (TT) genotip oranı

ise tıkalı damar sayısı 1 olanlarda %12, 2; olanlarda %13,6; 3 olanlarda % 6,9 olarak bulunurken 4 damarı tıkalı mutant hasta gözlenmedi.

IL-6 G-174C: Tıkalı damar sayısı 1, 2, 3 ve 4 olan gruplarda doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 60,0; %59,1; %62,1 ve %75,0 ve heterozigot (GC) genotip oranı da sırasıyla % 28,0;%27,3; %34,5 ve % 25,0 olarak bulundu. Mutant (CC) genotip oranı ise tıkalı damar sayısı 1 olanlarda %12, 2; olanlarda %13,6; 3 olanlarda % 3,4 olarak bulunurken 4 damarı tıkalı mutant hasta saptanmadı.

IL-10 G-1082A: Tıkalı damar sayısı 1, 2, 3 ve 4 olan gruplarda doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 16,0; %13,6; %6,9 ve %25,0 ve heterozigot (GA) genotip oranı da sırasıyla % 44,0; %31,8; %55,2 ve % 75,0 olarak bulundu. Mutant (AA) genotip oranı ise tıkalı damar sayısı 1 olanlarda %40,0; 2 olanlarda %54,6; 3 olanlarda % 37,9 olarak bulunurken 4 damarı tıkalı mutant hasta bulunmadı.

TNF α G-308A: Tıkalı damar sayısı 1, 2, 3 ve 4 olan gruplarda doğal (GG) genotip oranı sırasıyla % 72,0; %81,9; %79,3 ve %100 olarak bulundu. Tıkalı damar sayısı 1, 2 ve 3 olan gruplarda heterozigot (GA) genotip oranı sırasıyla % 28,0; %13,6 ve %17,2 olarak bulundu. Mutant (AA) genotip oranı ise tıkalı damar sayısı 2 olanlarda %4,5 ve 3 olanlarda %3,5 oranlarında saptandı.

Çizelge 4.12. Koroner arter hastaları grubunda genotip oranlarının tıkalı damar sayısına göre dağılımı

Mutasyon	Genotip	1 damar	2 damar	3 damar	4 damar	p
IL-1α C-889T	CC	12 (%48,0)	12 (%54,5)	14 (%48,3)	2 (%50,0)	----
	CT	10 (%40,0)	7 (31,8)	13 (%44,8)	2 (%50,0)	
	TT	3 (%12,0)	3 (%13,6)	2 (%6,9)	0 (%0)	
IL-6 G-174C	GG	15 (%60,0)	13 (%59,1)	18 (%62,1)	3 (%75,0)	----
	GC	7 (%28,0)	6 (%27,3)	10 (%34,5)	1 (%25,0)	
	CC	3 (%12,0)	3 (%13,6)	1(%3,4)	0(%0)	
IL-10 G-1082A	GG	4 (%16,0)	3 (%13,6)	2(%6,9)	1 (%25,0)	----
	GA	11 (%44,0)	7(%31,8)	16 (%55,2)	3 (%75,0)	
	AA	10(%40,0)	12(%54,6)	11 (%37,9)	0 (%0)	
TNF α G-308A	GG	18 (%72,0)	18 (%81,9)	23 (%79,3)	4 (%100)	----
	GA	7 (%28,0)	3 (%13,6)	5 (%17,2)	0 (%0)	
	AA	0 (%0)	1(%4,5)	1 (%3,5)	0 (%0)	

n: hasta sayısı, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.5. Hasta Grubunda Mutasyon Analizlerinin Biyokimyasal Parametrelere Göre Genotipler Arasındaki Düzeylerine Ait Bulgular

4.5.1. Hasta Grubunda IL-1 α C-889T Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular

KAH grubunu oluşturan bireylerin CC, CT ve TT genotipleri arasında serum AKŞ, lipit profili, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları çizelge 4.13’de verilmiştir. Serum AKŞ (p=0,228), total kolesterol (p=0,617), HDL-K (p=0,104), LDL-K (p=0,326), VLDL-K (0,518), trigliserit (p=0,518) düzeyleri ve ESR (p=0,547) genotipler arasında benzerlik gösterirken, serum CRP (p=0,031) düzeyleri farklılık gösterdi. CRP düzeyleri CC genotipinde anlamlı şekilde diğer iki genotipten de düşük bulunurken, CT ve TT genotiplerinde birbirine yakın seviyelerdeydi. Ayrıca anlamlı olmasa da CT genotipinde AKŞ ve trigliserit düzeylerinin, CC genotipinde total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Çizelge 4.13. KAH grubunda IL-1 α C-889T genotip dağılımına göre biyokimyasal parametre düzeyleri

IL-1 α C-889T	CC	CT	TT	p
AKŞ*	116,93 \pm 51,34	133,58 \pm 61,27	101,03 \pm 20,93	0,228
Total kolesterol*	175,47 \pm 45,32	166,09 \pm 42,84	164,89 \pm 38,31	0,617
HDL-K*	39,01 \pm 9,78	35,23 \pm 11,72	44,01 \pm 14,68	0.104
LDL-K*	107,08 \pm 39,56	94,53 \pm 37,33	93,95 \pm 25,28	0.326
VLDL-K*	29,56 \pm 13,79	32,36 \pm 14,37	26,99 \pm 6,83	0.518
Trigliserit*	147,80 \pm 68,99	161,81 \pm 71,88	134,97 \pm 34,17	0.518
CRP#	18,93 \pm 16,38	47,02 \pm 18,61	53,13 \pm 21,03	0.031
ESR ^Ψ	13,10 \pm 11,98	16,13 \pm 13,04	16,75 \pm 15,41	0.547

* Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş olup konsantrasyon birimleri mg/dl’dir #mg/L, ^Ψ mm/saat, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.5.2. Hasta Grubunda IL-6 G-174C Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular

KAH grubunu oluşturan bireylerin GG, GC ve CC genotipleri arasında serum AKŞ, lipit profilleri, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları çizelge 4.14'de verilmiştir. Serum AKŞ (p=0,829), total kolesterol (p=0,315), HDL-K (p=0,117), LDL-K (p=0,471), VLDL-K (0,756), trigliserit (p=0,756), CRP (p=0,771) düzeyleri ve ESR (p=0,409) genotipler arasında benzerlik gösterdi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte GC genotipinde AKŞ ve trigliserit düzeylerinin, CC genotipinde total kolesterol, LDL-K, CRP düzeylerinin ve ESR'nin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Çizelge 4.14. KAH grubunda IL-6 G-174C genotip dağılımına göre biyokimyasal parametre düzeyleri

IL-6 G-174C	GG	GC	CC	p
AKŞ*	118,88 ± 45,74	127,06 ± 61,19	124,66 ± 82,69	0,829
Total kolesterol*	167,26 ± 40,70	170,76 ± 47,33	194,10 ± 47,69	0,315
HDL-K*	37,15 ± 10,47	37,26 ± 10,87	46,42 ± 16,00	0,117
LDL-K*	97,83 ± 36,94	102,13 ± 41,38	116,36 ± 28,44	0,471
VLDL-K*	30,32 ± 14,39	31,56 ± 12,47	27,21 ± 11,33	0,756
Trigliserit*	151,62 ± 71,99	157,84 ± 62,36	136,02 ± 56,63	0,756
CRP#	34,32 ± 17,56	29,06 ± 16,83	46,16 ± 15,89	0,771
ESR ^ψ	14,02 ± 12,23	14,25 ± 13,18	20,86 ± 14,54	0,409

* Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verilmiş olup konsantrasyon birimleri mg/dl'dir #mg/L, ^ψ mm/saat, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.5.3. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametrelerin IL-10 G-1082A Genotiplerine Göre Düzeylerine Ait Bulgular

KAH grubunu oluşturan bireylerin GG, GA ve AA genotipleri arasında serum AKŞ, lipit profilleri, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları çizelge 4.15’de verilmiştir. Serum AKŞ (p=0,603), total kolesterol (p=0,271), HDL-K (p=0,629), LDL-K (p=0,664), VLDL-K (p=0,107), trigliserit (p=0,107) düzeyleri ve ESR (p=0,609) genotipler arasında benzerlik gösterirken, serum CRP (p=0,018) düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi. CRP düzeyleri GG genotipinde anlamlı şekilde diğer iki genotipten de yüksek bulunurken, GA ve AA genotiplerinde birbirine benzer seviyelerdeydi. Ayrıca anlamlı olmasa da GA genotipinde AKŞ düzeylerinin, GG genotipinde ise total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Çizelge 4.15. KAH grubunda IL-10 G-1082A genotip dağılımına göre biyokimyasal parametre düzeyleri

IL-10 G-1082A	GG	GA	AA	p
AKŞ*	119,34 ± 71,06	128,50 ± 54,37	115,42 ± 49,25	0,603
Total kolesterol*	185,49 ± 44,26	162,94 ± 43,87	174,81 ± 42,28	0,271
HDL-K*	37,61 ± 14,27	36,81 ± 9,66	39,42 ± 12,18	0,629
LDL-K*	109,14 ± 28,18	97,34 ± 39,86	102,01 ± 38,07	0,664
VLDL-K*	38,82 ± 17,60	28,90 ± 13,18	29,58 ± 11,91	0,107
Trigliserit*	194,08 ± 88,04	144,52 ± 65,92	147,91 ± 59,56	0,107
CRP#	78,36 ± 19,33	31,16 ± 16,98	23,09 ± 16,64	0,018
ESR ^ψ	18,20 ± 9,83	13,64 ± 11,07	14,79 ± 15,06	0,609

* Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verilmiş olup konsantrasyon birimleri mg/dl’dir #mg/L, ^ψ mm/saat, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

4.5.4. Hasta Grubunda TNF- α G-308A Genotip Dağılımına Göre Biyokimyasal Parametre Düzeylerine Ait Bulgular

KAH grubunu oluşturan bireylerin GG, GA ve AA genotipleri arasında serum AKŞ, lipit profilleri, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları çizelge 4.16'da verilmiştir. Serum AKŞ (p=0,841), total kolesterol (p=0,277), HDL-K (p=0,236), LDL-K (p=0,278), VLDL-K (0,372), trigliserit (p=0,372), CRP (p=0,588) düzeyleri ve ESR (p=0,439) genotipler arasında benzerlik gösterdi. Anlamlı olmamakla birlikte GA genotipinde AKŞ ve total kolesterol, LDL-K düzeylerinin yüksek, CRP düzeyleri ve ESR'nin düşük olduğu saptandı. AA genotipinde ise AKŞ, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K düzeyleri daha düşük, CRP düzeyi daha yüksek olarak bulundu.

Çizelge 4.16. KAH grubunda TNF α G-308A genotip dağılımına göre biyokimyasal parametre düzeyleri

TNF α G-308A	GG	GA	AA	p
AKŞ*	120,65 \pm 53,63	128,58 \pm 58,59	110,28 \pm 53,34	0,841
Total kolesterol*	168,49 \pm 42,82	183,92 \pm 46,51	139,34 \pm 14,62	0,277
HDL-K*	36,92 \pm 11,46	42,44 \pm 10,49	38,55 \pm 0,62	0.236
LDL-K*	98,31 \pm 35,87	113,62 \pm 44,96	80,72 \pm 13,74	0.278
VLDL-K*	31,33 \pm 14,58	28,03 \pm 7,79	19,76 \pm 1,93	0.372
Trigliserit*	156,66 \pm 72,91	140,16 \pm 38,98	98,82 \pm 9,65	0.372
CRP#	33,12 \pm 17,38	30,97 \pm 17,42	73,57 \pm 20,12	0.588
ESR ^Ψ	15,66 \pm 13,53	11,07 \pm 8,98	12,00 \pm 4,24	0.439

* Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş olup konsantrasyon birimleri mg/dl'dir #mg/L, ^Ψ mm/saat, p: gruplar arası anlamlılık derecesi

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, koroner arterlerin ateromatöz bir plakla daralması veya tıkanması sonucunda kalp kaslarına kan akışının azalması nedeniyle oluşan miyokard iskemisi ile sonuçlanan bir hastalıktır (142). KAH'ın başlıca nedeni olan ateroskleroz, uzun yıllar boyunca damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olarak düşünülmüş, zaman içinde birikimin artmasıyla damarların tamamen tıkanıp sanılmıştır. Günümüzde, gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli roller oynadığı, multifaktöriyel, başlangıcından ileri evrelere kadar her basamağında kronik inflamasyonun yer aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (172,175-179).

Endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla başlayan ve değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerleyen dejeneratif aterosklerotik süreç, sonuçta ciddi klinik olaylara ve hatta ölüme neden olur. Risk faktörlerinin birlikte bulunması KAH riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Bu progresif sürecin önlenmesi amacıyla bireylerde risk faktörlerinin tanımlanması ve bunlara yönelik tedavi uygulanması sadece asemptomatik kişilerde KAH tanımlanması açısından değil, ayrıca hastalık tanısı konulan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi açısından da gereklidir (11,12). NCEP 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinin (ATP III) yanı sıra Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzuna göre yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, sigara kullanımı, hiperlipidemi gibi etkenler KAH'ın günümüzde kabul edilen önemli risk faktörleri arasında sayılmıştır (143).

Önemli bir ekonomik yükü de beraberinde getiren kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yüklü harcamalar yapılmakta ve bunun büyük kısmını KAH oluşturmaktadır (152).

KAH ve AMI, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde olduğu kadar Türkiye'de de mortalite ve morbiditenin en büyük nedenidir. TEKHARF 2009 raporuna göre, ülkemizdeki 35 yaş ve üzeri 29,5 milyonluk nüfusta 3,1 milyon kişi KAH hastasıdır. Ayrıca raporda 1990 yılından bu yana KAH artış hızı % 6,4 olarak

belirtilmektedir. Ülkemizde KAH, nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzına bağlı değişiklikler sonucu, yılda ortalama %3 artmaktadır. 2008 yılında, erişkinlerimizde ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner vaka meydana gelmekte, bunların derhal fatal seyreden 90 bini çıkarılınca, geriye tedaviye aday 300 bin nonfatal KAH'lı hasta kalmaktadır. Ülkemizdeki KAH prevalansı 45-54 yaş grubunda %6 ve 55-64 yaş grubunda %17 olarak verilirken, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran %28 düzeyine yükselmektedir. Prevalanslar 1990 yılı raporunda bildirilen sonuçlarla kıyaslandığında 50 yaş ve üzeri bireylerde %80 oranında artış görülmektedir (180).

Koroner arter hastaları ve kontrol grubunu risk faktörleri açısından da karşılaştırmak istediğimiz bu çalışmamıza, ülkemizdeki KAH hastaları için verilen 35 yaş ve üzeri aralığı göz önünde bulundurarak yaşları 36 ile 78 arasında değişen koroner arter hastaları ve yaşları 36 ile 79 arasında değişen kontrol grubu bireyleri dahil edildi.

Hasta grubunun % 71,2'sini erkekler oluştururken, kontrol grubunda erkek oranı % 40 düzeyinde idi. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar erkeklerde kadınlardan yaklaşık 20 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (166). Erkeklerin major risk faktörlerine daha ağır ve uzun süreler maruz kalmaları KAH'daki cinsiyet farkını kısmen açıklayabilir. Erkeklerde puberte ile birlikte LDL kolesterol yükselip HDL kolesterol düşerken, kadınlarda bu değişim gözlenmez. Cinsiyet farkının bu yönü hormonal farklılıklarla ilgilidir (181). Bununla birlikte TEKHARF 2009 raporunda Avrupa ülkelerinde KAH'la ilişkili yıllık mortalite oranı 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 8, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilirken, aynı yaş kesiminde bu oran ülkemizde erkeklerde binde 7.6, kadınlarda ise binde 3,8 olarak bildirilmiştir (180). Türk kadınında bu oranın Avrupaya göre daha yüksek bulunmasının olası nedeni, risk faktörleri arasında sayılan hipertansiyon, total (ya da LDL) kolesterol düzeyleri ve obezitenin, erkeklerden daha fazla olmasıdır. Bu veriler ülkemiz erişkinlerinin KAH prevalansının her iki cinsiyette de ama özellikle kadınlarda diğer ülkelerden daha yüksek olduğunu (180) ve ülkemizde koroner hastalıklarla ilgili koruyucu önlemlerin daha fazla etkinleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında bulunan cinsiyet açısından baktığımızda, çalışmamıza dahil edilen bireyler arasında da literatürle örtüşür biçimde erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Erkek cinsiyetin başlı başına

bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi, geride bıraktığımız 30 yıl süresince kardiyovasküler hastalıklarla ilgili önlemlerin öncelikle erkek popülasyona yönelik alınmasına yol açtığından, koroner risk faktörleri prevalansı ve kardiyovasküler ölüm sayısı erkeklerde azalma gösterirken, kadınlarda ise böyle bir azalmadan henüz söz edilememektedir (182).

Modifiye edilebilir risk faktörlerinden biri olan obezitenin, kompleks multifaktöriyel kronik bir hastalık olduğu bilinmektedir ve sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (183). TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür (184). Sadece ülkemize ait bir sorun olmanın ötesinde dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada 1,1 milyar yetişkin ile çocuk nüfusun %10'u aşırı kilolu ya da obez olarak kabul edilmektedir (176). Obezite ve santral obezite genel mortalitede artışa neden olurken, özellikle santral obezite, KAH bakımından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (185,186). Obezitenin değişik tanımlarından ölçüt olarak en çok vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle elde edilen VKİ kullanılır. Fazla kilo (pre-obezite), VKİ'nin 25- 29 kg/m^2 arasında olması; obezite ise VKİ'nin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. VKİ 30 kg/m^2 'den yüksek olan erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (187).

Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi, metabolik sendrom gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açsa da, Framingham Kalp çalışması, Nurses Kalp çalışması ve ülkemizdeki TEKHARF çalışması gibi prospektif çalışmalarla, bu faktörler kontrol altına alındığında bile, kardiyovasküler olay riskinin halen yüksek kalması, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (176,184,188). Buna rağmen He, 2011 tarihli bildirisinde Framingham Kalp çalışmasında VKİ ve mortalite modellemesinin gözden geçirilmesi gerektiğini yeniden dile getirmiştir (141).

TEKHARF çalışmasının 2009 yılında yayınlanan 12 yıllık izlem verilerine göre, obezite ve abdominal obezite, ülkemizde her iki cinsiyette de artmaktadır. Son 10 yıl içinde VKİ ülkemizde kadınlarda 1.26 kg/m^2 , erkeklerde 1.29 kg/m^2 artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu

göstermektedir (184). Gomes ve arkadaşları, yetişkinlerde KAH için relatif risk, VKİ <25 kg/m²'den 25-29,9 kg/m²'ye çıktığında 1,39 kat, 30-34,9 kg/m²'ye çıktığında ise 1,86 kat arttığını belirtmişlerdir (176). TEKHARF 2009 verilerine göre, kardiyovasküler bir risk faktörü olan obezite prevalansının Türk kadınlarında yüksek, her iki cinsiyette de artmakta olması bu risk faktörünün toplumumuzdaki önemini vurgulamaktadır (184). Çalışmamızda VKİ ortalamaları, bu sonuçlarla uyumlu şekilde hasta grubunda 28,08 ± 2,93 kg/m², kontrol grubunda ise 28,34 ± 3,60 kg/m² olarak bulundu. Obezitenin önlenmesi kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın temel ilkelerinden biridir. Kilo almayı genç yetişkinlik döneminden itibaren önleyerek, fiziksel aktiviteyi arttırarak, beslenme alışkanlıkları açısından kitleleri bilinçlendirerek KAH'a bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü engellemek mümkün olacaktır (184).

Aşırı yağ dokusu, artmış proinflamatuvar adipokin düzeylerine neden olur ve bunun sonucunda inflamatuvar uyarı ile azalmış anti-inflamatuvar mekanizma arasında dengesizlik oluşur. Yağ dokudan üretilen adipokin düzeyi yağ dokudaki immün hücre popülasyonundan kuvvetli olarak etkilenir. Obez kişilerdeki yağ dokusuna makrofajlar infiltre olur ve makrofaj sayısı adipozitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Periferel dolaşımdaki monositler, MCP-1 ve TNF- α tarafından alınarak, aktive monositlere farklılaşırlar. Pre-adipozitlerin de makrofajlara farklılaşabilme yetenekleri vardır. Aktive makrofaj ürünleri adipozit fonksiyonu üzerine etki ederek insülin direncine katkıda bulunabilecek yağ dokudaki glukoz işlenmesini değiştirebilir (187,189,190). Bassol ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile kültür ortamında makrofaj ile koşullandırılmış adipozitlerden artmış adipokin ve inflamatuvar sitokin üretiminin gösterilmesiyle bu hipotez daha da desteklenmiştir (191).

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) tarafından giderilmesine yönelik girişimlerin KAH riskini azaltması muhtemel etmenler arasında sayılan, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca etkenlerinden biri olan ve fatal olay riskini 2 kata kadar artırabilen diyabet, toplum sağlığı açısından artan öneminden ötürü, Amerikan Kalp Birliği tarafından 10 yıl önce majör risk faktörleri arasına alınmıştır (192,193). Diyabet prevalansı sadece toplumumuzda değil, Amerika gibi gelişmiş toplumların yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde de hızla artmaktadır. Dünyada diyabetli erişkin sayısının 2025 yılında 300 milyona yükseleceği, artışın büyük kısmının gelişmekte olan ülkelere oluşacağı bildirilmiştir (192). Huxley ve arkadaşları 37 prospektif kohort çalışmasını

inceledikleri meta-analiz çalışmasında diyabetle ilişkili artmış koroner ölüm riskinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (193). Genellikle diyabete obezite eşlik ediyorsa da, Murakami ve arkadaşları diyabet, VKİ ve KAH ilişkisini inceledikleri Asya-Pasifik Kohort Çalışması sonuçlarına göre, VKİ'nin diyabet etkisiyle oluşan majör kardiyovasküler sonuçları değiştirmedini gösterilmişlerdir (194). TEKHARF 2009 çalışmasında, diyabetin yaş, kan basıncı ve santral obeziteden bağımsız olarak kardiyak olayları %80 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir (192).

Hiperinsülinemi endotel hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Vasküler endotelin çoklu fonksiyonu (vasküler tonus regülasyonu, trombosit adezyonu, koagülasyon ve fibrinoliz) olan dinamik bir doku olarak kabul görmesiyle insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasındaki bağlantı daha da çok dikkat çekmiştir (183). Diyabette aterosklerozun etiyojisi çok faktörlüdür. Kronik hiperglisemi, aminoasit rezidülerinin nonenzimatik glikolizasyonuna bağlı olarak protein fonksiyon ve yapısında önemli değişimlere yol açar ve hipergliseminin boyutları protein glikolizasyonunun derecesini belirler. Tip-2 diyabetteki veya iyi kontrol edilemeyen Tip-1 diyabetteki insülin direncine eşlik eden hiperinsülinemi insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi, dolaşımdaki insüline bağlı büyüme faktörlerinin artmasına yol açar. Glikolize proteinler ve çeşitli yerel büyüme faktörleri, olgun aterosklerotik plağın fibromüsküler komponentinin proliferasyonunu uyarabilirler (181). Tip 2 diyabette, adipoz doku tarafından üretilen TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi sitokinlerin yüksek ve adiponektinin düşük konsantrasyonlarının glukoz homeostazı üzerine, kronik hiperinsülinemi ve insülin direnci gelişmesine yol açacak yönde zararlı etkileri vardır (187,195).

KAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olan Tip 2 diyabette sıkı kan şekeri kontrolü ile mikrovasküler komplikasyonları önlemenin mümkün olduğu bilinmektedir (181). Özellikle dünyada yıllık %2.7'lik artış hızına rağmen ülkemizde bunun iki katı hızında seyretmesi, yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olması, toplumumuzda korunma için halk sağlığı stratejisinin merkezinde yer alması gereken yaşam tarzı değişikliklerine fazlaca önem verilmesi gerektiğinin altını çizmektedir (192). Bu verilerle örtüşür biçimde çalışmamızda hasta grubunda %35 oranında, kontrol grubunda ise % 22,5 oranında diyabet sıklığı gözlemlendi ancak gruplar arasında Tip 2

diyabet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,081$). Grupların her ikisinin VKİ'lerinin aşırı kiloluluğu işaret ettiği göz önünde bulundurulursa, Tip 2 diyabet sıklığı olağan karşılanmalıdır.

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite için en önemli risk faktörü hipertansiyondur ve ileriye dönük öngörüler 2025'de dünyada 1,56 milyar kişinin hipertansiyon hastası olacağı yönündedir (151). Lopez ve arkadaşları, global ve bölgesel toplum sağlığı verilerinin sistematik analizini yaptıkları çalışmada bir risk faktörü olarak hipertansiyonun tüm dünyada mortalite açısından ilk sırada, hastalık yükü olarak da ikinci sırada bulunduğunu göstermişlerdir (197).

TKD'nin giderilmesine yönelik işlemlerin koroner arter hastalığı riskini kesin olarak azalttığı kanıtlanmış etmenler arasında gösterdiği hipertansiyon, aterogeneze birbiriyle bağlantılı birkaç mekanizma üzerinden katkıda bulunur. Hipertansiyonun erken evrelerinden itibaren ortaya çıkan endotel disfonksiyonuna bağlı, endotele bağımlı vazodilatatörlere yanıtın azalması, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğinin artması, endotelin üretimi ve artmış lökosit yapışabilirliği, endotel disfonksiyonunun aterogenezi destekleyen olumsuz etkileridir. Vasküler hücre büyümesi ve proliferasyonu da hipertansiyon tarafından uyarılabilir (181). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik, diastolik kan basıncında her 10 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, KAH ile ölüm oranını iki kattan fazla artırmaktadır (196).

Hipertansiyonun ülkemiz erişkinlerindeki koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koyan TEKHARF çalışması sonuçlarına göre, 33 yaşı aşkın erişkinlerde hipertansiyon insidansı erkeklerde % 38, kadınlarda % 46 olarak saptanmıştır. Buna göre, ülkemizde halen 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadında hipertansiyonun var olduğu tahmin edilmektedir (198). Bizim çalışmamızda, hem kontrol grubunu hem de hasta grubunu oluşturan bireyler arasında hipertansiyon % 52,5 oranında bulundu. Her iki çalışma grubumuzu oluşturan bireylerin yarısı antihipertansif tedavi görmekteydi.

Klinik, deneysel ve epidemiyolojik kanıtlarla gösterilmiş biçimde, ileri yaşın dışında, KAH için en önemli risk faktörü sigara tüketimidir (199). Kan basıncı üzerine akut istenmeyen etkiler, miyokardiyal oksijen desteğinde azalma, LDL kolesterol oksidasyonunda artış ve endotel bağımlı koroner arter vazodilatasyonunda bozukluk gibi aterotrombotik etkilerinin yanı sıra sigara tüketiminin CRP, çözünebilir ICAM-1,

fibrinojen ve homosistein düzeylerini artırmak gibi istenmeyen hemostatik ve inflamatuvar etkileri de vardır (11).

Bermudez ve arkadaşları, Rohde ve arkadaşları gibi grupların yanı sıra Bazzano ve arkadaşlarının 4187 düzenli içici, 4791 eski içici ve 8375 yeni içiciyi kapsayan çalışmalarında gösterdikleri gibi birçok çalışma grubu düzenli sigara tüketenlerde, yeni başlayanlar ve geçmişte sigara içenlere oranla hem erkek, hem de kadınlarda anlamlı olarak yüksek CRP düzeylerini göstermişlerdir (200-202). Ülkemizde ise TEKHARF verilerine göre, sigara tüketimi erkek ve kadınlarda kilo alımını engeller bulunurken, erkeklerde anlamlı biçimde artmış CRP riskini yükseltmektedir. Sigaranın özellikle CRP üzerine önemli olumsuz etkileri nedeniyle, yeni koroner hastalık gelişmesi yaklaşık 1.8 kat yükselmektedir (203). Çalışmamızı oluşturan hasta ve kontrol gruplarında ise CRP düzeyleri sigara içen ve içmeyenler ($p=0,970$) arasında farklılık göstermediği gibi hasta grubunda sigara içen ve içmeyenler ($p=0,450$) ile kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenler ($p=0,905$) arasında da CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

En önemli önlenebilir risk faktörlerinden biri olan sigara, TEKHARF çalışması izlemlerinde de görüldüğü gibi ülkemizdeki yaygın kullanımı nedeniyle özel bir önem taşımaktadır. Yine TEKHARF verilerine göre, sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarda ise artma eğilimindedir. Ülkemiz kadınlarının KAH mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alırsak, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (203). Critchley ve Capewell, sistematik derlemelerinde, sigara tüketiminin sonlandırılmasının KAH hastalarında mortalite ve ileri kardiyak olay riskini %50 oranında azalttığına ve bu azalmanın yaş, cinsiyet, kardiyak olay indeksi, yaşanan bölge gibi faktörlerden bağımsız olduğuna işaret etmişlerdir (204). Çalışmamızda biz de hasta ve kontrol gruplarında sigara tüketimi açısından literatürle uyumlu şekilde anlamlı fark saptadık ($p=0,020$). Sigara tüketiminin KAH oluşumu açısından bir risk faktörü olduğuna bir kez daha dikkat çekmek isteriz.

Bir diğer değiştirilemez risk faktörü, aile öyküsüdür. Vaka kontrollü ve ileriye dönük 35'in üzerindeki çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH öyküsü arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Erken yaşta koroner kalp

hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (205). Pozitif aile öyküsü olanlar, özellikle erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taramayı gerektirir. Taramalar, bilinen fenotipik ekspresyonları, kalıtsal paternleri olan monogenik ve poligenik faktörleri ya da daha az bilinen ekspresyonlarını da içerir (165). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda aile öyküsü açısından anlamlı farklılık saptamasak da, aile öyküsü varlığının hasta grubunda %31,2 düzeyinde iken, kontrol grubunda %23,8 olması dikkat çekicidir.

Çalışma gruplarımızda diğer risk faktörleri olan AKŞ, lipit paneli, CRP düzeylerine baktığımızda AKŞ ($p=0,005$) ve CRP ($P=0,001$) düzeylerini hasta grubunda, HDL-K ($p=0,040$) düzeylerini ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulduk.

Hiperglisemi doğrudan ve serbest yağ asiti yükünü artırarak dolaylı yoldan serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu da birçok olumsuz metabolik yolu tetikleyen, vasküler geçirgenliği artıran, fibrinolitik aktiviteyi azaltan ve inflamasyonu tetikleyen bir sürecin başlatıcısı olarak bilinmektedir (206).

Biz Mersin bölgesi KAH hastalarında (36-78 yaş aralığında 80 birey) AKŞ düzeyini $121,91\pm 54,01$ mg/dL olarak saptarken, Ceylan ve arkadaşları ise Van bölgesi akut koroner sendromlu hastalarda (18-100 yaş aralığında 431 birey) KAH risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada AKŞ düzeyini $142,3\pm 77,8$ mg/dL olarak bulmuşlardır. Bulgular arasındaki farklılığın gruplar arasındaki yaş farklılığı, tedavi durumları, coğrafi etkenler ve çalışmaya dahil edilen birey sayısı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çok sayıdaki prospektif kohort çalışma ile, HDL-K ile vasküler risk arasındaki güçlü ters ilişki gösterilmiştir. HDL-K'daki her 1 mg/dL artış, total kardiyovasküler hastalık riskinde %2-3 azalma ile ilişkilidir (158). Bu çalışmalarla uyumlu biçimde hasta grubumuzda HDL-K düzeyleri, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Toplumumuzda HDL-K düzeyleri ile sigara tüketimi, bel çevresi, fiziksel aktivite yetersizliği, serum insülin ve CRP konsantrasyonları arasında da ters bir ilişki söz konusudur (203) ve bu ilişki çalışmamızda da gözlenmiştir.

Farklı popülasyonlarda KAH riski total serum kolesterol seviyeleri ile pozitif ilişkilidir. Toplam serum kolesterol seviyelerinde çevre ile uyarılan artış ve KAH ölüm oranları izlenir. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusaldır (11). Total kolesterol seviyeleri de büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (143).

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlara oranla daha düşük olduğunu ortaya koysa da, total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadınları erişkin yaşama iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerlerini zaman içinde koruyamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. 20-29 yaş arası ortalama total kolesterol değeri ABD, Avrupa ve Japonya'da ortalama 180 mg/dl iken, ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl olarak bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında ise her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. Yaşla görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise özellikle yaşla birlikte daha sedanter yaşam tarzı eğilimi, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmede etkili olabilir (207,208). Çalışmamızda, hasta grubunda 170,67±43,45 mg/dl düzeyinde total kolesterol ve 100,75±37,64 mg/dl düzeyinde LDL-K düzeyleri saptanırken, kontrol grubunda ise sırasıyla 178,77±44,70 mg/dl ve 105,34±35,56 mg/dl olarak saptandı.

İnsanda LDL reseptöründeki mutasyonların (ailesel hiperkolesterolemi) varlığının yaşamın ilk dekadında ateroskleroza artırması ve LDL-K düzeylerini farklı yollarla azaltan müdahalelerin varlığının (safra asidi bağlayıcı reçineler, intestinal bypass, güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)) kardiyovasküler olayları azaltması kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır. Kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır (11,12). Hasta ve kontrol gruplarımızda statin ve fibrat kullanan bireylerin varlığı ve hasta grubunda sayılarının daha fazla olması, anlamlı olmasa da kontrol grubundaki total ve LDL-K düzeyleri fazlalığına açıklık getirmektedir.

KVH'daki mortalite ve morbidite azalmasının yaklaşık %30'u hiperlipidemisinin tedavi edilmesine, % 24'ü sigara kullanımının bırakılmasına ve % 9,5'u hipertansiyonun kontrol altına alınmasına bağlı olduğu için risk faktörlerinin modifikasyonu ve hayat tarzı değişikliklerinin önemi büyüktür (156,166). Rankin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir aylık süreçte bile yaşam tarzı değişikliğinin toplum ve bireyin KAH riskini azaltmada ucuz, etkili ve yan etkisi olmayan bir yöntem olduğunu göstermelerine rağmen, Kuçer ve arkadaşlarının KAH hastalarına uygulanan yaşam tarzı eğitim ve danışmanlığının yaşam kalitesine etkisini araştırdıkları çalışmada gösterdikleri gibi bir o kadar da zor bir basamaktır (209,210).

Aterosklerotik sürecin her fazında merkezi roller üstlenen inflamasyon, plak oluşumu ve akut rüptürlerden, oklüzyon ve infarktüse uzanan yolda kritik bir patofizyolojik bağlantıdır. Sürecin erken döneminde, aktive endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasıyla (özellikle VCAM1) endotele monosit adezyonu başlar. Ardından, kimyasal gradiyent nedeniyle subendotelial alana (intimaya) yerleştikten sonra aktive olarak yüzeylerinde, okside LDL fagositozundan sorumlu olacak çöpçü reseptörler eksprese eden lökositler köpük hücrelerine dönüşürler ve yağlı çizgilenme başlar. Plak rüptürünün ara bölgesindeki tüm hücrelerin yaklaşık yarısı makrofajlardır. Aktive T lenfosit ve mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler, endotele bağlanırlar. Bölgedeki T-lenfositler, köpük hücreleri ve endotelial hücrelerden IL-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler salgılanmaya başlar. Bu primer proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu diğer inflamatuvar hücrelerin yanı sıra IL-6 gibi lokal inflamasyon alanından karaciğere hareket ederek, akut faz yanıtını tetikleyecek mesajcı sitokinlerin ekspresyonuna yol açar (11,12). Bu aracı maddelere yanıt olarak kanda inflamasyona duyarlı proteinlerin düzeyleri yükselmeye başlar (211).

Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerindeki yükselmenin farklı hızlarda gerçekleştiği bildirilmiştir. İlk olarak CRP ve alfa1-antikimotripsin yükselir. Bunları alfa 1-antitripsin, haptoglobulin, C4 ve fibrinojen izler. C3 ve seruloplazmin düzeylerindeki yükselme daha geç oluşur. Bununla birlikte tüm akut faz proteinleri 2-5 gün içinde en yüksek düzeylerine erişirler (212). Basit bir inflamasyon belirteci gibi görülen CRP, bugün artık majör bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (11,12).

Bunların yanı sıra ateroskleroz gelişimine endotelyumu strese sokarak vasküler duvarda inflamatuvar/proliferatif reaksiyonları tetikleyen yaşlanma, yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, diyabet (insülin direnci), sigara kullanımı ve obezite (yağ dokusu) gibi faktörlerin de fazla miktarda CRP salınımına yol açabilecek IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımı ile ilişkili olduğunu da unutmamak gerekir. Bu sitokinler ICAM-1, P ve E selektin, MCP-1 ve CSF gibi inflamatuvar kaskatı çoğaltacak moleküllerin ekspresyonundan sorumludurlar (176,213,214).

Biz de literatürdeki bilgilere uyumlu biçimde hasta grubundaki serum CRP düzeyleriyle ($33,77 \pm 15,21$ mg/L), kontrol grubu serum CRP düzeyleri ($7,09 \pm 3,86$ mg/L) arasında anlamlı farklılık ($p=0,001$) tespit ettik. Kontrol grubunda referans aralığına yakın bir değerde gördüğümüz CRP düzeyleri, hasta grubunda 5 kata yakın daha fazla idi.

Çalışma gruplarımızın verileri KAH için öngörülen risk faktörleri ile oldukça uyumlu idiye de, popülasyondaki koroner hastalık olaylarının %50'sinde ateroskleroz için klasik risk faktörlerinin hiçbiri gözlenmez. Önceleri aterosklerotik plak patogenezi nerdeyse sadece yüksek total kolesterol seviyeleriyle ilişkilendirilirken, son 15 yıl içinde stabil bir plak tanımından uzaklaşıp unstabil plak tanımına yaklaşılmıştır. Aterosklerotik sürecin başlangıcından ilerlemesine her adımında inflamasyonun oynadığı merkezi rol tanımlanmış ve hatta bazı yazarlar terminolojik olarak "ateroskleroz" yerine "aterosklerit" sözcüğünün kullanılmasının daha doğru olacağını önermişlerdir (4,13,215).

Aterosklerozda adaptif immün yanıt T hücrelerce sağlanırken, innat immünite ise makrofajlar ve diğer hücreler tarafından sağlanır (216).

Tip 1 CD4+ T-helper hücreler (Th1 hücreler) tarafından salınan IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β 'nin proinflamatuvar oldukları ve aterosklerotik hastalığı artırdıkları düşünülürken, IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin ateroprotektif olduğu ve Th1 sitokinleri aktivitesi/üretimine karşı yönde oldukları düşünülmektedir (117,217-219). Yine de plak oluşumunda, ateroskleroz gelişimini kontrol eden Th1 ve Th2 yanıtlarının, her zaman siyah-beyaz karşıtlığı olarak tanımlayabileceğimiz zıtlıktaki bir konseptte olmayabileceğini unutmamak gerekir (220).

KAH'ın, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerle karakterize multifaktöriyel bir temeli vardır. Bu etkileşimler bireyin KAH'a yatkınlığının derecesini büyük ölçüde belirler (221).

Son zamanlarda KAH ile ilişkili olabilecek birçok aday gen ve kromozomal lokus tanımlanmıştır ve bu genlerin büyük çoğunluğu inflamasyon sürecinin etyopatogenezinde yer almaktadır (222). İnflamatuar belirteçler kardiyovasküler olaylarda ileriye dönük riski önlemede kullanılabilirler. Bu belirteçlerin tek ya da kombine halde kullanılması kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu olabilir. Dolayısıyla inflamatuvar sitokinleri kodlayan genler KAH riskini belirlemede aday genlerdir. Biz de çalışmamıza proinflamatuvar (IL-1, IL-6, TNF- α) ve antiinflamatuvar (IL-10) sitokinleri dahil ederek, Mersin bölgesi populasyonunda bu sitokinlerin aterosklerozdaki olası rollerine her iki açıdan bakarak biraz daha açıklık getirmeyi amaçladık.

IL-1 α (-889 C/T), IL-6 (-174 G/C) ve TNF α (-308G/A) tek nükleoit polimorfizmleri (SNPs) farklı populasyonlarda artmış KVH riskiyle birlikte bulunmuştur (223-226). Bu sitokinler vasküler endotelial duvar hasarı, arteriyal duvarda monositler için adezyon moleküllerinin ekspresyonu da dahil olmak üzere çeşitli süreçler aracılığıyla inflamasyon ve aterogeneze katkıda bulunurlar (121). IL-10 (-1082G/A) tek nükleotit polimorfizmi ise KAH'lı hastalarda gösterilen azalmış düzeyleriyle proinflamatuvar yanıtı dengelemek üzere antiinflamasyonda önemli roller üstlenir (227). Pasqui ve arkadaşları akut koroner sendromu olan hastalarda artmış TNF- α ve azalmış IL-10 düzeylerini göstermişlerdir (228).

Çalışmamızda farklı toplumlarda artmış KVH ile ilişkili bulunan bu gen varyantlarının Mersin ve çevresinde yaşayanlardan oluşan çalışma grubumuzda da KAH için bağımsız birer risk faktörü olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Çalışmayı planladığımız polimorfizmler için seçtiğimiz hasta grubu, metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan bir profil sergilemekteydiler ve iyi bir inflamasyon belirteci olan CRP yukarıda incelediğimiz gibi bu grupta yüksek düzeyde tespit edilmişti.

Sitokin üretimi genetik kontrol altındadır ve sitokin genlerindeki birçok tek nükleotit polimorfizmi, azalmış ya da artmış sitokin üretimiyle ilişkili olarak gen transkripsiyonunu ve sitokin fonksiyonunu etkiler (227). IL-1 α (-889 C/T) ve TNF α (-308G/A) polimorfizmlerinin artmış IL-1 α ve TNF α düzeylerine yol açtığı birçok

yayınla belgelenmiştir (229, 230). IL-6 (-174 G/C) polimorfizmi ise azalmış IL-6 düzeylerine neden olur (231). IL-10 (-1082G/A) polimorfizminin IL-10 düzeyleri üzerine olan etkisi de azalmaya neden olduğu yönünde açıklanmıştır (232).

Sitokinler ve reseptörlerine ait gen polimorfizmlerinin büyük çoğunluğu promotör, intron ve 3' translyasyona uğramayan bölgelerde yer almaktadırlar. Genin translyasyona uğramayan bölgelerindeki bu dizi değişiklikleri yine de gen ifadenmesi ve işlevini, transkripsiyon düzenleyici elementleri bozarak veya durdurarak etkileyebilir. Ayrıca, sitokin polimorfizmleri sadece hastalığa yatkınlıkla ilişkilendirilmemeli, polimorfizmlerin hastalığın etiyolojisini etkileyebileceği de unutulmamalıdır. Belirli bir polimorfizm, özgül belirtiler, sonuçlar veya tedavi sürecine özel reaksiyonlar ile karakterize olan bir hasta alt grubunu tanımlayabilir. Sitokinlerin pleiotropik etkileri ve etkili oldukları geniş ağ sistemi göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı değildir (15). Çalışmaya dahil edilen IL-1, -6, -10 ve TNF α 'da gösterilen bu polimorfizmlerin dördü de promotör bölgededir (226,229,231,232).

IL-1 α (-889 C/T), IL-6 (-174 G/C), TNF α (-308G/A) ve IL-10 (-1082G/A) polimorfizmlerini incelediğimizde genotipler arasındaki dağılımın her bir polimorfizm için hasta ve kontrol gruplarında anlamlı bir farklılık göstermediğini saptadık. İlk üç polimorfizm için hem hasta hem de kontrol gruplarında mutant genotipe sahip bireyler daha az iken, IL-10 için mutant ve heterozigot birey sayısının doğal genotipe sahip birey sayısından daha fazla olduğunu belirledik. Bizim verilerimiz IL-1 α , IL-6, TNF α ve IL-10 genlerindeki polimorfizmlerle KAH gelişimi arasında ilişki olabileceği hipotezini desteklemese de, negatif bulgularımız çalışma gruplarındaki birey sayımızın az oluşu gibi çalışmamızı kısıtlayan faktörlerle ilişkili olabilir.

Banarje ve arkadaşları, Kuzey Hindistan bölgesinde 442 kişiyi dahil ettikleri çalışmada IL-1 α (-889 C/T), IL-6 (-174 G/C), TNF α (-308G/A) polimorfizmlerini araştırdıkları çalışmada bulgularımızda olduğu gibi KAH hastaları için farklılık bulmamışlardır (233). Francis ve arkadaşları 674 kişiyi dahil ettikleri çalışmada IL-1 α (-889 C/T) ve TNF α (-308G/A) ile Keso ve arkadaşları ise 700 kişiyi dahil ettikleri çalışmada TNF α (-308G/A) ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır (234,235.). Manginas ve arkadaşları Yunan popülasyonunda yaptıkları çalışmada TNF α (-308G/A) ve IL-10 (-1082G/A) polimorfizmleri ile KAH arasında ilişki bulmaz iken, IL-6 (-174 G/C) için anlamlı bir farklılık olduğunu göstermişlerdir (227). Sekuri ve arkadaşları ise

Ege Bölgesinden 225 kişiyi dahil ettikleri çalışmada bizim bulgularımızda olduğu gibi IL-6 (-174 G/C) için anlamlı bir farklılık bulmamışlardır (231). Yine Ege bölgesinden bir başka çalışmada Karaca ve arkadaşları, da bulgularımıza paralel şekilde IL-10 (-1082G/A) polimorfizmleri ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır (236). Yukarıda saydığımız çalışma gruplarının verilerinde de görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen birey sayısı ve bölgesel farklılıklar, sonuçlar üzerinde oldukça etkili olmaktadır. Daha fazla sayıda ve daha fazla bireyin katılımıyla yapılacak çalışmalarla daha net sonuçlara ulaşılabileceği gibi, farklı populasyonların dahil edildiği farklı bölgelerden gelen sonuçların toplu olarak değerlendirilmesi de daha doğru sonuçlara ulaşmada yol gösterici olabilir. Ayrıca polimorfizmlerin farklı populasyonlardaki etkilerinin benzer ya da farklı olup olmadığı incelenebilir.

Çalışmamızda, aile öyküsü, hipertansiyon öyküsü, sigara tüketimi, serum lipit düzeyleri gibi konvansiyonel risk faktörleri ve açlık kan şekeri düzeyleri hasta grubunda araştırdığımız bu dört polimorfizm için genotipler arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Mutasyon analizlerini hasta grubumuzu oluşturan bireylere ait demografik verilerle karşılaştırdığımızda inflamatuvar reaksiyonlarda anahtar rolü olan IL-1 (p=0,031) yolağı ve onun dengeleyicisi IL-10'un (p=0,018), iyi bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri ile olan ilişkisinde ve yine IL-1 ile diyabet öyküsü olanlar arasında (p=0,041) anlamlı farklılıklar saptadık.

IL-1 α TT homozigot (artmış IL-1 α düzeyi) ve CT heterozigot genotiplerde, doğal tipte karşılaştırıldığında iyi bir inflamatuvar belirteç olan CRP'nin yüksek düzeyleriyle ilişkilendirildi. IL-1 için CRP düzeyleri CC genotipinde anlamlı şekilde diğer iki genotipten de düşük bulunurken, CT ve TT genotiplerinde birbirine yakın seviyelerdeydi. VKİ'leri pre-obez aralıkta olan çalışma grubumuzdaki bireylerden TT ve CT genotip taşıyanlarda zaten kendisi de pro-inflamatuvar olan obeziteye ek olarak polimorfizmlere dayalı inflamatuvar süreç de ekleneceği için bu durum olasılıkla obezitede artışa yol açacaktır. Ters biçimde bu bireylerde belirlediğimiz obezitenin nedeni IL-1 gen polimorfizmleri de olabilir. Diyabet öyküsündeki anlamlı IL-1 varlığını da eklediğimizde, bulgularımız olası nedensel ilişkileri tam olarak açıklayamıyorsa da IL-1'in inflamatuvar yolda ve sonrasında obezite ve metabolik hastalıkların gelişiminde oynadığı anahtar rolü destekler biçimdedir. Bu grupta statin kullanan hastaların varlığını ve statinlerin CRP düzeylerini azaltıcı etkilerini de göz önünde bulundurursak, buna

rağmen CRP düzeylerindeki anlamlı yükseklik anahtar rolün anlamını daha da kuvvetlendirecektir.

IL-1 inflamatuvar hastalıklarda oynadığı kilit role rağmen, bu yolaktaki tek sitokin değildir. IL-1'i inhibe edebilen ilaçların varlığı, hastalıklara çözüm üretebilmede IL-1 üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmaktadır (237).

IL-1 α 'nın aterosklerotik süreçte oynadığı rollerle ilgili yayın eksikliğine rağmen son dönemde önemli araştırma sonuçları literatüre eklenmiştir. Kamari ve arkadaşları, IL-1 α 'nın aterogeneze olan etkilerini araştırdıkları ve IL-1 α eksikliği olan C57BL/6 fareleri kullandıkları çalışmada IL-1 α eksikliğinin aterogeneze karşı koruyucu etkisinin olduğunu, kemik iliğinden türevlenen hücrelerde IL-1 α ekspresyonunun aterosklerozun başlamasında merkezi bir rol oynadığını, ancak vücut ağırlığının kontrolünde ve lipit metabolizmasında herhangi bir etkisinin olmadığını, proaterojenik lipoprotein düzeylerine rağmen IL-1 eksikliğinin aterogenezi inhibe ettiğini göstermişlerdir (238).

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ateroskleroza da içine alan birçok inflamatuvar hastalığın gelişimi için önemlidir (239). IL-10 AA homozigot (azalmış IL-10 düzeyi) ve GA heterozigot genotiplerde, doğal tipte karşılaştırıldığımızda KAH grubumuzda bu kez azalmış CRP düzeyleriyle karşılaşmaktayız. IL-1 verileriyle çelişki oluşturan bu durum için hemen akla gelen iki alternatif söz konusu olabilir. İlki, IL-10 düzeylerinin, Matsumoto ve arkadaşlarının bildirdiği gibi homozigot genotipte azalmıyor olabilmesidir (232). Bu alternatif bulgularımızı IL-1 ve IL-10'un proinflamatuvar-antiinflamatuvar denge durumu ile tamamen uyumlu hale getirecektir. Kingo ve arkadaşları da bu çelişkiye dikkat çekerek farklı gruplarca verilen farklı sonuçlar bulunduğunu bildirmişlerdir (240). İkinci alternatif ise önceden belirttiğimiz gibi Th1/Th2 sitokinlerinin siyah-beyaz konsepti kadar net olamayan durumu ve yanı sıra statin kullanımı, sigara tüketimi, yağ dokunun kendisinden kaynaklanan nedenlerle CRP'nin yüksek düzeyleri olabilir. Heterozigot genotip düzeyleri de göz önüne alındığında ilk alternatif daha geçerli görünmektedir. Bu çelişkiyi açıklayacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Ateroskleroz ve IL-1 α ilişkisi ile ilgili yapılmış fazla çalışma bulunmamasına rağmen, Kamari ve arkadaşlarının aterogeneze ve lipit metabolizmasında IL-1 α gen ekspresyonunu incelediği çalışmada, oluşumunda makrofajların önemli roller oynadığı yağlı çizgi lezyonlarının başlamasında IL-1 α 'nın kritik önemi, makrofajda membrana

bağlı IL-1 α 'nın diğer hücelere bağlanma için adezyon molekülü gibi davranarak, onları pro-inflamatuar sitokinleri üretmek için aktive ettikleri gösterilmiştir. Aynı grup, aterogenez esnasında nekrotizan makrofajlardan salınan sitozolik IL-1 α 'nın lokal pro-inflamatuar sitokin konsantrasyonuna da önemli katkıda bulunabileceğini düşünmektedir (238). Waehre ve arkadaşları KAH hastalarında artmış IL-1 α ve IL-1 β ekspresyonu olduğunu ve 6 aylık statin tedavisi ile IL-1 düzeylerinde anlamlı azalmalar saptadıklarını bildirmişlerdir (239). Bu çalışmaları birlikte değerlendirirsek, makrofajdaki IL-1 α 'nın selektif inhibisyonunun aterogenez oluşumunu tedavide potansiyel bir terapötik hedef olduğunu söyleyebiliriz.

Matsuki ve arkadaşları, IL-1'in insülin düzeylerini ve lipaz aktivitesini düzenleyebilmeleriyle lipit metabolizmasında etkin rolleri olduğunu bildirmişlerdir (241). Yine Chida ve arkadaşları ile Jager ve arkadaşları IL-1'in insülin direncini indüklediğini, Garcia ve arkadaşları ise IL-1'in yağ kütlesi, yağ metabolizması ve VKİ üzerine olan etkilerini göstermişlerdir (242-244). IL-1 düzeylerinin düzenlenmesi, sıklıkla aterosklerotik öyküye eşlik eden diyabet, obezite ve hiperlipidemilerde de iyileşmelere neden olacak gibi görünmektedir. Ateroskleroz gelişiminin inflamatuvar kısmında kilit bir rolü olan IL-1 α 'nın rolünün daha iyi anlaşılması, yeni terapötik hedeflerin aranmasına ve ateroskleroza karşı koruyucu stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir.

Ancak buna karşıt yönde, Mazurek ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada KAH hastalarında, IL-1 α , IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokin düzeylerinin epikardiyal dokuda, subkütanöz yağ dokusunda olduğundan çok daha fazla olduğunu, lokal inflamatuvar yükün dolaşımdaki sitokin konsantrasyonlarıyla korele olmayabileceğini ve epikardiyal adipoz doku inflamasyonunun obezite, diyabet, statinler veya ACE inhibitörleriyle kronik tedavi gibi birçok klinik değişkenden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (245).

Kamari ve arkadaşları, bu yıl yayınladıkları bir diğer çalışmada ise, IL-1 α ve IL-1 β eksikliğinin ateroskleroza inhiye ettiğini belirtmişlerdir. IL-1 α eksikliğı olan lezyon bölgesindeki makrofajlarda proinflamatuvar IL-1 β düzeyinin azaldığı, anti-inflamatuar IL-10 düzeyinin ise arttığını gösterdikleri çalışmada, IL-1 α 'nın endotelial hücrelerin göçünü düzenlediklerini ve bu hücrelerin yaşlanmasını teşvik ettiklerini, nekrotik düz kas hücrelerinden açığa çıkan IL-1 α 'nın arteriyal duvardaki pro-inflamatuar sitokin

üretimini indüklediğini, bu haliyle de IL-1 α 'nın aterogenezdeki önemli rolüne işaret etmişlerdir. Okside lipitlerle uyarılan makrofajlar pro-inflamatuar sitokinleri salgısını artırmaktadır. Kamari ve arkadaşları okside-LDL ile aktive olan IL-1 α eksikliği olan makrofajların IL-1 α eksikliği olmayan makrofajla kıyaslandığında, benzer düzeylerde IL-6, TNF- α ve IL-12 ürettiğini, eksiklik olan bu hücrelerin, eksiklik olmayan hücrelere oranla daha az IL-1 β salgılamalarına rağmen, IL-1 α seviyelerinin ise IL-1 β eksikliğinden etkilenmediğini, IL-1 α eksikliği olan farelerin aterosklerozdan korunmuş olmasında IL-1 β 'nin düşük düzeylerinin neden olduğu anti-aterojenik etkinin de katkısı olabileceğini bildirmişlerdir. IL-1 α eksikliği olan bu farelerdeki artmış IL-10 düzeylerinin ise, IL-10'un düzenlenmesinde IL-1 α ve IL-1 β 'nin olası rolleri olabileceğine ve bu artışın da ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesine karşı koruyucu etkiye katkıda bulunduğuna dikkat çekmişlerdir (246). Bu çalışmalarıyla Kamari ve arkadaşları aterogenezde IL-1 α 'nın az bilinen rollerine büyük ölçüde açıklıklar getirmişlerdir.

Aterosklerotik süreçle ilgili bilgiler her yeni gün hızla değişmektedir. 2008'de Pereira ve Borba aterosklerozda hücresele bağışıklık ile ilgili olarak aterosklerotik hayvan modellerinde ısı-şok proteinlerine, oksideLDL'ye ve beta2glikoprotein1'e spesifik bir hücresele immün yanıtın bulunduğunu ve T hücrelerin doğal LDL bileşenleri ile değil sadece okside LDL ile reaksiyona girdiğini, okside LDL ile reaksiyona giren birçok CD4 hücresinin Th1 hücre fenotipi olduğunu ve bu Th1 hücrelerin IFN- γ , IL-1, -12, -15, -18 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinleri eksprese ettikleri gibi bilgileri derledikleri yayında durum özeti yapmışlardır (4). Hermansson ve arkadaşları ise daha önce kendilerinin de hemfikir olduğu bu bilgiye rağmen, 2010'da aterosklerozda okside LDL'ye yanıtın çok önemli olduğunu, ancak klonotipik T hücre reseptörü (TRBV31) olanlarda CD4⁺ T hücrelerin doğal ApoB100 proteinini de tanıdıklarını, bu hücrelerce TCR-bağımlı antijen tanınmasının ateroskleroza karşı koruyucu oldukları bilgisini literatüre eklemişlerdir (216). Bu konuda çalışmalar arttıkça daha çok nokta aydınlığa kavuşturulacaktır.

Erken koroner kalp hastalığı ile mücadele girişimlerinde KAH'nin etiyolojisindeki genetik faktörlerin kullanımı şimdiye kadar yeterli olmamıştır. Aile-odaklı koruyucu hekimlik çerçevesinde genetik bilgiyi kullanmak için doğru zaman gelmektedir. Prediktif genetik testlerin kullanılması ve en çok ihtiyacı olanlara

danışmanlık hizmetlerinin verilmesini içeren bu yaklaşım, koruyucu-önleyici çalışmalarda büyük ölçüde verimliliği artıracaktır. Şimdiye kadar üzerinde çalışılan genetik varyasyonların çok azı düşük HDL, artmış LDL, kan basıncı ve diyabet gibi geleneksel risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar geleneksel risk faktörlerinden bağımsız KAH şüphesine katkıda bulunan genetik faktörlerin varlığını ortaya koymaktadır. Yakın gelecekte teknik gelişmeler genotipleme maliyetlerinin düşmesine yol açtıkça, maliyet-yarar oranındaki eşik de geçilecek hale gelecektir. KAH'ın farklı formlarının tanımlanması, bireysel tedavide (farmakogenetik) önemli bir adım olacaktır. KAH riski olan bireyleri belirleyebilmek için toplumun multilokus genotiplemesinin yapılması bir diğer adımdır. En önemlisi de artan genetik çalışmalar, hastalığın mekanizmasına yeni bakış açıları getirecek, yeni biyokimyasal yaklaşımlarla birlikte yeni terapötik kavramlar ve tedavilere yol açacaktır (247).

Pro ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin kaybolmasının ateroskleroz ilerlemesinde katkısı bildirilmiştir (43). Plak gelişimi ve ilerlemesinin önlenmesine yönelik toplumumuzda daha fazla sayıdaki örnekle yapılacak sitokin gen ekspresyonu çalışmaları hastalığın daha iyi anlaşılmasında ve riskli bireylerin tanımlanmasında yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda;

- ✓ Çalışmaya katılan KAH ve kontrol grubu bireyleri arasında yaş dağılımının homojen olduğu görüldü.
- ✓ Koroner arter hastalığının erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü belirlendi.
- ✓ Koroner arter hastalığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, Tip 2 DM ve hipertansiyon varlığı gruplar arasında farklılık göstermezken, sigara kullanımının KAH oluşumu açısından risk taşıdığı belirlendi.
- ✓ Açlık kan şekeri düzeyleri KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- ✓ HDL-K düzeyleri KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.
- ✓ CRP düzeyleri KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının KAH ve kontrol gruplarında farklılık göstermediği, gruplar arasında farklılık olmasa da, IL-1 için doğal (CC) ve heterozigot (CT) genotip oranlarının mutant (TT) genotipten fazla olduğu, IL-6 için doğal (GG) ve heterozigot (GC) genotip oranlarının mutant (CC) genotipten fazla olduğu, TNF- α için doğal (GG) genotipin en fazla, heterozigot (GA) ve mutant (AA) genotipin daha az olduğu, IL-10 için ise mutant (AA) ve heterozigot (GA) genotipin doğal (GG) genotipten daha fazla olduğu saptandı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımının hasta grubunda cinsiyete göre farklılık göstermediği belirlendi.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda MI öyküsüne göre farklılık göstermediği saptandı. MI öyküsü olanlarda IL-6 için mutant (CC) genotipe, TNF- α için yine mutant (AA) genotipe hiç rastlanmadı.

- ✓ IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda Tip 2 diyabeti öyküsüne göre, diyabetik olanlarla olmayanlar arasında farklılık göstermediği belirlendi. IL-1 α C-889T için ise hasta grubunda diyabetik olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık vardı. IL-1 için diyabetik olanlarda mutant (TT) genotipe hiç rastlanmadı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda hipertansiyon öyküsüne göre hipertansif olanlarla olmayanlar arasında farklılık olmadığı saptandı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda sigara kullanımına göre sigara içenlerle içmeyenler arasında farklılık göstermediği saptandı. TNF- α için sigara içenlerde mutant (AA) genotipe hiç rastlanmadı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda aile öyküsüne göre aile öyküsü olanlarla olmayanlar arasında farklılık göstermediği belirlendi. Aile öyküsü olanlarda IL-6 ve TNF- α için mutant (AA) genotipe hiç rastlanmadı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda SAP, USAP, AMI tanısına göre farklılık göstermedi. SAP tanısına göre TNF- α için mutant (AA) genotipe hiç rastlanmadı.
- ✓ IL-1 α C-889T, IL-6 G-174C, IL-10 G-1082A, TNF- α G-380A genotip oranlarının dağılımı hasta grubunda tıkalı damar sayısına göre herbir mutasyon için 4 damarı tıkalı olan mutant geneotipe sahip bireyler olmadığı için hesaplanamadı.
- ✓ Koroner arter hastalarında IL-1 α C-889T için AKŞ, lipit profili ve ESR genotipler arasında benzerlik gösterirken, CRP düzeyleri farklılık gösterdi. CRP düzeyleri doğal (CC) genotipte düşük seviyede iken, heterozigot (CT) genotipte artmış ve mutant (TT) genotipte ise en fazla seviyede bulundu.
- ✓ Koroner arter hastalarında IL-6 G-174C için AKŞ, lipit profili, CRP düzeyleri ve ESR genotipler arasında benzerlik gösterdi.
- ✓ Koroner arter hastalarında IL-10 G-1082A için AKŞ, lipit profili ve ESR genotipler arasında benzerlik gösterirken, CRP düzeyleri farklılık gösterdi. CRP

düzeyleri mutant (AA) genotipte düşük seviyede iken, heterozigot (GA) genotipte hafif artmış ve doğal (GG) genotipte ise en fazla seviyede bulundu.

- ✓ Koroner arter hastalarında TNF- α G-380A için AKŞ, lipit profili, CRP düzeyleri ve ESR genotipler arasında benzerlik gösterdi.

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada mortalite ve morbiditenin ana nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Böylesi bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından öte primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmelidir.

Geniş epidemiyolojik çalışmalarla hastalığa yol açan risk faktörleri belirlenmiş olsa da koroner arter hastalığı prevalansını açıklamada ve bazı hastalarda gelişen prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Bu durum bilim insanlarını ateroskleroz hakkındaki bilgileri daha çok aydınlatacak, tamamlayacak, aterosklerotik riski daha net belirleyerek erken teşhiste önemli adımların atılmasına yardımcı olabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasına yönlendirmiştir. Bireylerin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu konuda literatüre eklenen her yeni bilgi ve bireylere yönelik yapılmış genetik çalışmalar, hem genetik yatkınlığı olan bireylerde erken dönemde yaşam biçimi değişikliklerini de kapsayan tedavide yeni yaklaşımların oluşturulmasına, hem de bireye özel tedavi protokollerinin (farmakogenetik) oluşturulmasına katkıda bulunacaktır.

Yukarıda sıraladığımız çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, geleneksel risk faktörleri arasında belirtilen sigara tüketimi, erkek cinsiyet ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri çalışma gruplarımızı oluşturan bireyler için de KAH açısından birer risk faktörü olduğu görüldü.

Aday risk faktörü olarak gösterilen CRP düzeyi çalışmamızın sonuçlarına göre de KAH için bir belirteç olarak kullanılabilir görünmektedir.

Aterosklerozun temelinde inflamasyonun çok önemli roller oynadığı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmalara paralel şekilde, biz de çalışmamızda aterosklerozda proinflamatuvar-antiinflamatuvar sitokin dengesinin çok önemli olduğunu, bu sitokinlere ait mutasyonlar söz konusu olduğunda CRP düzeylerindeki değişiklikleri belirledik.

İnflamasyon-ateroskleroz ilişkisindeki karmaşık hücrelerarası etkileşim açıklığı kavuştukça bulunacak yeni belirteçler, birer risk faktörü olarak kullanılabileceği gibi, tedavi hedefinin ya da tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde de kullanılabilir. Daha çok katılımcı ve daha fazla parametre ile yapılacak yeni çalışmalarla, erken tanı profili oluşturulmasına yönelik koroner olaylarla anlamlı paralellik gösteren belirteçlerin belirlenmesiyle genetik yatkınlığı olan bireylerin erken dönemde saptanabilmesi ve böylece bu bireylerde KAH oluşumunu engellemeye ait önlemlerin alınabilmesi mümkün olacaktır. Genetik profilin belirlenmesiyle moleküler düzeyde inflamasyona müdahale edilmesi ateroskleroz ve ona bağlı hastalıkların tedavi stratejisinde yeni bir dönem açabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Berkalp B, Oral D.** Ateroskleroz. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Eds. *İç hastalıkları*, 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2005**: 449-460.
2. **Gotlieb A.I.** Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol*, **2005**; 14:181-184.
3. **Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S, Küçükduymaz Z, Kaya Z.** TEKHARF çalışması 2007 taraması: Mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor. *Türk Kardiyol Dern Arş*, **2008**;36:77-81.
4. **Pereira IA, Borba EF.** The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*, **2008**; 138(37-38): 534-539.
5. **George J.** Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, **2008**; 5(9):531-540.
6. **Hansson GK, Libby P.** The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, **2006**; 6(7):508-519.
7. **Libby P.** The vascular biology of atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Eds. *Braunwald's heart disease, a textbook of cardiovascular medicine*, 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, **2008**: 985-1026.
8. **Rudd JHF, Davies JR, Weissberg PL.** Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. Eds. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, **2007**: 2-12.
9. **Libby P.** Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*, **2000**; 247:349-58.
10. **Eo HS, Lee KB, Kim AK, Kim MH, Kim DH, Kim DI.** Association with inflammatory cells and apolipoproteins to the progression of atherosclerosis. *J Korean Surg Soc*, **2011**; 80(4):289-96.
11. **Ridker PM, Libby P.** Risk factors for atherothrombotic disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Eds. *Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, **2008**: 1003-1025.
12. **Klein L, Greenland P.** Other risk factors for coronary artery disease. In: Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. Eds. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, **2007**: 141-152.
13. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, **2002**; 420: 868-874.

14. **Roitt IM, Delves PJ.** Roitt's Essential Immunology, 10th ed., London: Blackwell Science, **2001**: The Production of Effectors 226-262.
15. **Keen LJ.** The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol*, **2002**; 10: 143-146.
16. **Hansson GK, Libby P.** The role of lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ. Eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; **1996**:557-568.
17. **Larionov S, Dedek O, Birkenmeier G, Thal DR.** Expression of alpha2 macroglobulin, neutrophil elastase, and interleukin-1alpha differs in early-stage and late-stage atherosclerotic lesions in the arteries of the circle of Willis. *Acta Neuropathol*, **2007**;113(1):33-43.
18. **Durán MC, Martín-Ventura JL, Mas S, Barderas MG, Dardé VM, Jensen ON, Egido J, Vivanco F.** Characterization of the human atheroma plaque secretome by proteomic analysis. *Methods Mol Biol*, **2007**; 357:141-150.
19. **Steppich BA, Moog P, Matissek C, Wisniowski N, Kühle J, Joghetaei N, Neumann FJ, Schomig A, Ott I.** Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*, **2007**; 190(2):443-451.
20. **Napoleão P, Santos MC, Selas M, Viegas Crespo AM, Pinheiro T, Ferreira RC.** Variations in inflammatory markers in acute myocardial infarction: a longitudinal study. *Rev Port Cardiol*, **2007**; 26(12):1357-1363.
21. **Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, Vandenbroucke JP.** Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*, **1997**; 349: 170-173.
22. **Reuss E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Hohler T.** Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors-a twin study. *Genes Immunity*, **2002**; 3: 407-413.
23. **Warlé MC, Farhan A, Metselaar HJ, Hop WC, Perrey C, Zondervan PE, Kap M, Kwekkeboom J, Ijzermans JN, Tilanus HW, Pravica V, Hutchinson IV, Bouma GJ.** Are cytokine gene polymorphisms related to in vitro cytokine production profiles? *Liver Transpl*, **2003**; 9:170-181.
24. **Yilmaz V, Yentur SP, Saruhan-Direskeneli G.** IL-12 and IL-10 polymorphisms and their effects on cytokine production. *Cytokine*, **2005**; 30: 188-194.
25. **Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, McDermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, D'Alfonso S.** Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun*, **1999**; 1(1): 3-19.
26. **Dinarello CA.** Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, **1991**; 77(8): 1627-1652.

27. **Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE.** Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*, **2000**; 21(19): 1574-83.
28. **Tone M, Powell MJ, Tone Y, Thompson SA, Waldmann H.** IL-10 Gene Expression Is Controlled by the Transcription Factors Sp1 and Sp3. *J Immunol*, **2000**; 165(1):286-291.
29. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, **2001**; 19:683-765.
30. **D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G.** Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med*, **1993**; 178: 1041-1048.
31. **Azzawi M, Hasleton P.** Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res*, **1999**; 43(4): 850-859.
32. **Libby P, Ridker PM, Hansson GK.** Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, **2011**; 473: 317-325.
33. **Tabas I, Williams KJ, Boren J.** Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, **2007**; 116: 1832-1844.
34. **Majesky MW.** Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**; 27:1248-1258.
35. **Swirski FK, Libby P, Aikawa E, Alcaide P, Luscinskas FW, Weissleder R, Pittet MJ.** Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest*, **2007**; 117:195-205.
36. **Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, Jakubzick C, Spanbroek R, Llodra J, Garin A, Liu J, Mack M, van Rooijen N, Lira SA, Habenicht AJ, Randolph GJ.** Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, **2007**; 117: 185-194.
37. **Bouhlef MA, Derudas B, Rigamonti E, Dièvert R, Brozek J, Haulon S, Zawadzki C, Jude B, Torpier G, Marx N, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G.** PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab.* **2007**; 6: 137-143.
38. **Tabas, I.** Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Rev Immunol*, **2010**; 10:36-46.
39. **Libby P.** Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complication of atherosclerosis. *J. Lipid Res.* **2009**; 50: S352-S357.

40. **Nathan C.** Points of control in inflammation. *Nature*, **2002**; 420: 846–852.
41. **Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, **2005**; 352: 1685–1695.
42. **Libby P, Theroux P.** Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, **2005**; 111: 3481–3488.
43. **Tedgui A, Mallat Z.** Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev*, **2006**; 86: 515-581.
44. **Boulay JL, O’Shea JJ, Paul WE.** Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. *Immunity*, **2003**; 19: 159–163.
45. **Mehra VC, Ramgolam VS, Bender JR.** Cytokines and cardiovascular disease. *J Leukoc Biol*, **2005**; 78: 805-818.
46. **De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA.** The transcription factor NF- κ B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2000**; 20: E83–E88.
47. **Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, Whiteside ST, Weil R, Agou F, Kirk HE, Kay RJ, Israel A.** Complementation cloning of NEMO, a component of the I κ B kinase complex essential for NF- κ B activation. *Cell* 1998; 93: 1231–1240.
48. **Zandi E, Chen Y, Karin M.** Direct phosphorylation of I κ B by IKK α and IKK β : discrimination between free and NF- κ B-bound substrate. *Science*, **1998**; 281: 1360–1363.
49. **Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Baeuerle PA.** Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor κ B. *Free Radic Biol Med* **2000**; 28: 1317–1327.
50. **Monaco C, Andreakos E, Kiriakidis S, Mauri C, Bicknell C, Foxwell B, Cheshire N, Paleolog E, Feldmann M.** Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **2004**; 101: 5634–5639.
51. **Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch A, Brandl R, Knuechel R, Page M, Kaltschmidt C, Baeuerle PA, Neumeier D.** Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996; 97: 1715–1722.
52. **Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, Vergouwe MN, Par-touns-Hendriks I, Fijneman RJ, Clausen BE, Forster I, Kockx MM, Rajewsky K, Kraal G, Hofker MH, de Winther MP.** Inhibition of NF-kappaB activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* **2003**; 112:1176–1185.

53. **Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA.** Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nat Med* **2001**;7: 1291–1297.
54. **Kanters E, Gijbels MJ, van der Made I, Vergouwe MN, Heeringa P, Kraal G, Hofker MH, de Winther MP.** Hematopoietic NF-kappaB1 deficiency results in small atherosclerotic lesions with an inflammatory phenotype. *Blood*, 2004;103: 934 –940.
55. **Newby AC.** Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*, **2005**; 85: 1–31.
56. **Ricci R, Sumara G, Sumara I, Rozenberg I, Kurrer M, Akhmedov A, Hersberger M, Eriksson U, Eberli FR, Becher B, Boren J, Chen M, Cybulsky MI, Moore KJ, Freeman MW, Wagner EF, Matter CM, Luscher TF.** Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Science* **2004**; 306: 1558 –1561.
57. **O’Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS.** A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov* **2004**; 3: 555–564.
58. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O’Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, **2001**; 19: 683–765.
59. **Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, Takeda J, Kishimoto T, Akira S.** Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice. *J Immunol*, **1998**; 161:4652– 4660.
60. **Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F.** Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*, **2000**; 6: 1399 –1402.
61. **Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, Madhok R, Campbell C, Gracie JA, Liew FY, McInnes IB.** A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*, **2003**; 170: 1524 –1530.
62. **Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I.** Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol*, **2004**; 172: 1273–1286.
63. **Mallat Z, Tedgui A.** The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol*, **2002**; 13: 523–529.
64. **Mallat Z, Tedgui A.** Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cells. *Exp Opin Biol Ther*, **2004**; 4: 1387–1393.
65. **Grainger DJ.** Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**; 24: 399 – 404.

66. **Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, Ilyinskaya O, Smirnov V, Tararak E, Bobik A.** Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**; 24: 1391–1396.
67. **Imler JL, Zheng L.** Biology of Toll receptors: lessons from insects and mammals. *J Leukoc Biol*, **2004**; 75: 18–26.
68. **Takeda K, Kaisho T, Akira S.** Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*, 2003; 21: 335–376.
69. **Kawai T, Adachi O, Ogawa T, Takeda K, Akira S.** Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. *Immunity*, **1999**; 11:115–122.
70. **Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ.** Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, **2002**; 105: 1158 – 1161.
71. **Smiley ST, King JA, Hancock WW.** Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol*, **2001**; 167: 2887–2894.
72. **Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, Boullier A, Butler S, Witztum JL.** Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1213–1219.
73. **Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, Arditi M.** Role of Toll-like receptors in atherosclerosis. *Circ Res*, 2004; 95: e96 – e97.
74. **Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, Arditi M.** TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *J Immunol*, **2004**; 173: 5901–5907.
75. **Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC, Luthringer D, Xu XP, Rajavashisth TB, Yano J, Kaul S, Arditi M.** Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation*, **2001**; 104: 3103–3108.
76. **Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, Koehn S, Ordija CM, Lee MA, Means T, Halmen K, Luster AD, Golenbock DT, Freeman MW.** Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med*, **2004**; 10: 416–421.
77. **Steinberg D, Witztum JL.** Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2010**; 30: 2311–2316.
78. **Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W.** Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 1997; 100: 2680 –2690.

79. **Steinberg, D.** The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J Lipid Res*, **2009**; 50, S376–S381.
80. **Virella G, Atchley D, Koskinen S, Zheng D, Lopes-Virella MF.** Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL. *Clin Immunol*, **2002**; 105: 81–92.
81. **Anderrson J, Libby P, Hansson GK.** Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol*, **2010**;134, 33-46.
82. **Netea MG, Kullberg BJ, Jacobs LE, Verver-Jansen TJ, van der Ven-Jongekrijg J, Galama JM, Stalenhoef AF, Dinarello CA, Van der Meer JW.** Chlamydia pneumoniae stimulates IFN-gamma synthesis through MyD88-dependent, TLR2- and TLR4-independent induction of IL-18 release. *J Immunol*, **2004**; 173: 1477–1482.
83. **Netea MG, Kullberg BJ, Galama JM, Stalenhoef AF, Dinarello CA, Van der Meer JW.** Non-LPS components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production through Toll-like receptor 2-dependent pathways. *Eur J Immunol*, **2002**; 32: 1188-1195.
84. **Dhaunsi GS, Kaur J, Turner RB.** Role of NADPH oxidase in cytomegalovirus-induced proliferation of human coronary artery smooth muscle cells. *J Biomed Sci*, **2003**; 10: 505–509.
85. **Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C.** A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol*, **2002**; 2: 965–975.
86. **Andre P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, Phillips DR, Wagner DD.** CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med*, **2002**; 8: 247–252.
87. **Zheng Y, Saftig P, Hartmann D, Blobel C.** Evaluation of the contribution of different ADAMs to tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) shedding and of the function of the TNFalpha ectodomain in ensuring selective stimulated shedding by the TNFalpha convertase (TACE/ADAM17). *J Biol Chem*, **2004**; 279: 42898–42906.
88. **Martinon F, Tschopp J.** Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell*, **2004**; 117: 561–574.
89. **Tschopp J, Martinon F, and Burns K.** NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2003**; 4: 95–104.
90. **Griendling KK, FitzGerald GA.** Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*, **2003**; 108: 1912–1916.
91. **Esteban V, Ruperez M, Sanchez-Lopez E, Rodriguez-Vita J, Lorenzo O, Demaegdt H, Vanderheyden P, Egido J, Ruiz-Ortega M.** Angiotensin II activates the nuclear transcription factor- kappaB and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, **2005**; 96: 965–973.

92. **Yang X, Coriolan D, Murthy V, Schultz K, Golenbock DT, Beasley D.** Proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells: role of efficient toll-like receptor 4 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2005**; 289: H1069–H1076.
93. **Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, Graeber TG, Sieling PA, Liu YJ, Rea TH, Bloom BR, Modlin RL.** TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med*, **2005**; 11: 653–660.
94. **Cunningham KS, Gotlieb AI.** The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*, **2005**; 85: 9–23.
95. **Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ.** Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, **2005**; 111: 932–939.
96. **Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM.** Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*, **1998**; 12: 57–65.
97. **Hansson GK, Holm J, Jonasson L.** Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol*, **1989**; 135: 169–175.
98. **Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK.** Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*, **1999**; 145: 33–43.
99. **Jonasson L, Holm J, Skalli O, Gabbiani G, Hansson GK.** Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest*, **1985**; 76: 125–131.
100. **Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Lese`che G, Tedgui A.** Expression of interleukin-10 in human atherosclerotic plaques. Relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **1999**; 19: 611–616.
101. **Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T.** Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research*, **2008**; 79: 360–376.
102. **Mehra VC, Ramgolam VS, Bender JR.** Cytokines and cardiovascular disease. *J Leukoc Biol*, **2005**; 78(4):805-18.
103. **Taleb S, Tedgui A, Mallat Z.** Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Curr Opin Pharmacol*. **2010**; 10(2):197-202.
104. **Warner SJ, Auger KR, Libby P.** Human interleukin 1 induces interleukin 1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Exp Med*, **1987**; 165: 1316–1331.
105. **Warner SJ, Libby P.** Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol*, **1989**; 142: 100–109.

106. **Dewberry R, Holden H, Crossman D, Francis S.** Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2000**; 20: 2394–2400.
107. **Schleicher U, Hesse A, Bogdan C.** Minute numbers of contaminant CD8+ T cells or CD11b+ CD11c+ NK cells are the source of IFN-gamma in IL-12/IL-18-stimulated mouse macrophage populations. *Blood*, **2005**; 105: 1319–1328.
108. **Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA, Weyrich AS.** Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol*, **2001**;154: 485–490.
109. **Lindstedt KA, Kovanen PT.** Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol*, **2004**; 15: 567- 573.
110. **Bazzoni G, Dejana E.** Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev*, **2004**; 84: 869–901.
111. **Zhao XQ, Zhang MW, Wang F, Zhao YX, Li JJ, Wang XP, Bu PL, Yang JM, Liu XL, Zhang MX, Gao F, Zhang C, Zhang Y.** CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- α converting enzyme. *J Lipid Res*, **2011**; 52(5):923-33.
112. **Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J.** Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2005**; 25: 2054–2061.
113. **Mallat Z, Tedgui A.** Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res*, **2001**; 88: 998–1003.
114. **Littlewood TD, Bennett MR.** Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, **2003**; 14: 469–475.
115. **Geng YJ, Libby P.** Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2002**; 22: 1370–1380.
116. **Esmon CT.** The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*, **2004**; 114: 321–327.
117. **Ketelhuth DF, Hansson GK.** Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: Break of tolerance in the artery wall. *Thromb Haemos*, **2011**; 106(5):779-86.
118. **Bobryshev YV.** Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur Heart J*, **2005**; 26: 1700–1704.

119. **George J.** Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, **2008**;5(9):531-40.
120. **O'Garra A, Vieira P.** Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nat Med*, **2004**;10: 801–805.
121. **Rosa MS, Pinto AM.** Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4th Ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 645-744.
122. **Luo D, Luo Y, He Y, Zhang H, Zhang R, Li X, Dobrucki WL, Sinusas AJ, Sessa WC, Min W.** Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol*, **2006**; 169(5):1886-98.
123. **Hamid T, Gu Y, Ortines RV, Bhattacharya C, Wang G, Xuan YT, Prabhu SD.** Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*, **2009**;119(10):1386-97.
124. **Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S.** Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**; 24:2137–2142.
125. **Avouac J, Allanore Y.** Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother*, **2008**; 9:1121–1128.
126. **Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A.** Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J*, **2002**; 23: 376–383.
127. **Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, and Davalos A.** Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*, 2002; 33: 982–987.
128. **Feldmann M, Saklatvala J.** Proinflammatory cytokines. In: Durum SK, Oppenheim JJ, Feldmann M. Eds. *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense*. Boston: Academic Press, **2001**: 291–306.
129. **Libby P, Ridker PM, Hansson GK.** Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardio*, **2009**; 54(23): 2129–2138.
130. **Lamon BD, Hajjar DP.** Inflammation at the Molecular Interface of Atherogenesis: An Anthropological Journey. *Am J Pathol*, **2008**; 173(5): 1253–1264.
131. **Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, Chadjichristos C, Berti M, Pelli G, James RW, Mach F, Gabay C.** Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*, **2005**; 66: 583–593.

132. **Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F.** Principles of interleukin-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*, **2003**; 374 (1): 1–20.
133. **Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T.** Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent?. *Diabetes*, **2005**; 54 Suppl 2: S114–24.
134. **Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL.** A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, **2010**; 67(5): 446–457.
135. **Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N.** A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, **2010**; 68 (10): 930–941.
136. **Tackey E, Lipsky PE, Illei GG.** Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **2004**; 13 (5): 339–343.
137. **Nishimoto N.** Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, **2006**; 18 (3): 277–281.
138. **Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JPT, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Gordon D, Lowe O, Gudnason V.** Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLoS Med*, **2008**; 5(4): e78.
139. **Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H.** Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*, **2004**; 110: 3493–3500.
140. **Galkina E, Ley K.** Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*, **2009**; 27: 165–197.
141. **He J.** Modeling the Dynamic Association of BMI and Mortality in the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol*. **2011**; 21(7):517-25.
142. **Libby P** (Bölüm çevirisi: Karasu Ç.). Aterosklerozisin önlenmesi ve tedavisi. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Eds. (Çeviri Editörü: Sağlık Y). *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**: 1382-1386.
143. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002. Erişim:<http://www.lipidsonline.org/slides/NCEP-ATPIIIguidelines>. Erişim tarihi:08.08.2011.
144. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002. Erişim:<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.html> wbnun=1600. Erişim tarihi:08.08.2011.

145. **Centers for Disease Control and Prevention.** Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2002**;51:300–303.
146. **Centers for Disease Control and Prevention.** Cigarette smoking among adults—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2003**;52:953–956.
147. **Buttar HS, Li T, Ravi N.** Prevention of cardiovascular diseases: Role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation. *Exp Clin Cardiol*, **2005**; 10(4): 229–249.
148. **Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S.** Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells, *Circulation*.2003;107(18):2342-2347.
149. **Bazzano LA, He J, Muntner P.** Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, **2003**;138(11):891-897.
150. **Villalbí JR, Sánchez E, Benet J, Cabezas C, Castillo A, Guarga A, Saltó E, Tresserras R, for the Barcelona Group for Smoking Regulation Policies Evaluation.** The extension of smoke-free areas and acute myocardial infarction mortality: before and after study. *BMJ Open*. **2011**;1(1):e000067. doi: [10.1136/bmjopen-2011-000067](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000067).
151. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, **2005**;365(9455):217-223.
152. **Turhan S, Erol Ç.** Kardiyovasküler hastalıklarda epidemiyoloji. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Eds. *İç hastalıkları*, 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2005**: 241-243.
153. **Sharma AM.** Systolic Hypertension in Elderly Persons. *JAMA*, 2004; 292(20):2465-2466.
154. **Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.** Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-1297.
155. **Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators.** Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension*, **2006**;48(1):73-79.
156. **Kökoğlu E.** Koroner arter hastalıklarının lipid metabolizma bozuklukları ile ilişkisi. In: Onat T, Emerk K, Sözmén EY. Eds. *İnsan Biyokimyası*, 2. Baskı, Ankara:Palme Yayıncılık, **2006**: 385-393.
157. **Libby P.** The forgotten majority: Unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*, **2005**; 46:1221-1229.

158. **Rader DJ.** Lipid disorders. In: Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. Eds. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, **2007**: 55-75.
159. **Forrester JS, Makkar R, Shah PK.** Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition: An update for clinicians. *Circulation*, 2005; 111: 1847-1854.
160. **Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL.** Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm*, 2008; 14(8 Suppl):S3-28; S30-1.
161. **Sacks FM, Campos H.** Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**; 88 (10): 4525-4532.
162. **Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PWF, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ.** Increased small low-density lipoprotein particle number: A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006; 113:20-29.
163. **Sjoholm A, Nystrom T.** Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*, **2005**; 365:610-612.
164. **Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH.** Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, **2006**;113: 898-918.
165. **Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R.** Hurt's The Heart 10. Baskının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. **2002**: 1065-1109.
166. **Ornish D** (Bölüm çevireni: Altın AT). Koroner kalp hastalığı tedavisinde yoğun yaşam stili değişiklikleri. In: Braunwald E (Çeviri editörü: Kabakçı MG). Eds. *Harrison Kardiyolojide Gelişmeler*, 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, **2005**: 43-52.
167. **Macintyre SS.** C-reactive protein. *Methods Enzymol*, **1988**; 163: 383-399.
168. **Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B.** C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002 Nov;43(6):607-619.
169. **Ridker PM.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, **2003**; 107: 363-369.
170. **Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM.** Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy subjects, *Clin Chem*, **2001**; 47: 426-430.

171. **Woloshin S, Schwartz LM.** Distributions of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med*, **2005**; 352: 1611-1613.
172. **Mallika V, Goswami B, Rajappa M.** Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*, **2007**; 58 513-522.
173. **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N.** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*, **2003**; 107: 391-397.
174. **Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L.** Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem*, **1990**; 36:15-19.
175. **Libby P, Ridker PM, Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, **2002**; 105:1135-1143.
176. **Gomes F, Telo DF, Souza HF, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr.** Obesity and Coronary Artery Disease: Role of Vascular Inflammation. *Arq Bras Cardiol*, **2010**; 94(2): 255-261.
177. **Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ.** Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*, **2002**; 91:281-291.
178. **Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, Solano C, Chorro FJ, Llacer A.** Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. *Am Heart J*, **2008**;156:1065-1073.
179. **Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR.** Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep*, **2009**;11:61-69.
180. Erişim:<http://tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2011.
181. Erişim:<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06/207d6.htm?wbnum=1302> . Erişim tarihi: 11.11.2011.
182. **Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S.** Coronary Artery Disease Prevention: What's Different for Women? *Am Fam Physician*, **2001**; 63:7, 1393-400.
183. **İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M.** Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **2008**; 6 (3) :168-174.
184. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum9.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2011.
185. **Hossain P, Kavar B, El Nahas M.** Obesity and Diabetes in the Developing World —A Growing Challenge. *N Engl J Med*, **2007**; 356;3: 213-215.

186. **Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S.** Coronary Artery Disease Prevention: What's Different for Women? *Am Fam Physician*, **2001**; 63:7, 1393-1400.
187. **Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV.** Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **2011**; 3:1-13.
188. **Haslam DW, James WP.** Obesity. *Lancet*, **2005**; 366: 1197-209.
189. **Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumie A.** From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, **2004**; 53:1285-1292.
190. **Neels JG, Olefsky JM.** Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*, **2006**; 116:33-35.
191. **Bassols J, Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Peral B, Ricart W, Fernandez-Real JM.** Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes. *J Cell Biochem*, 2009; 107:1107-1117.
192. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum12.pdf>. Erişim tarihi:06.08.2011.
193. **Huxley R, Barzi F, Woodward M.** Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006; 14: 332(7533):73-78.
194. **Murakami Y, Huxley RR, Lam TH, Tsukinoki R, Fang X, Kim HC, Woodward M, On behalf of the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.** Diabetes, body mass index and the excess risk of coronary heart disease, ischemic and hemorrhagic stroke in the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Prev Med*. 2011, Erişim: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743511004282>. Erişim tarihi: 12.01.2012
195. **Greenberg AS, McDaniel ML.** Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, **2002**; 32(Suppl 3):24-34.
196. **Chiang CE, Wang TD, Li YH, Lin TH, Chien KL, Yeh HI, Shyu KG, Tsai WC, Chao TH, Hwang JJ, Chiang FT, Chen JH.** Hypertension Committee of the Taiwan Society of Cardiology. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc*, **2010** ;109(10):740-73.
197. **Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ.** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data., *Lancet*, **2006**; 27:367(9524):1747-57.
198. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum6.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2011.

199. **Ezzati M, Henley J, Thun MJ, Lopez AD.** Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation*, **2005**;112:489-497.
200. **Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM.** Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, **2002**; 89:1117-1119.
201. **Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM.** Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol*, **1999**; 84:1018-1022.
202. **Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK.** Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, **2003**;138:891-897.
203. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum7.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2008.
204. **Critchley JA, Capewell S.** Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*, **2003**; 290:86-97.
205. **Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer M.** Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Başvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri, *Van Tıp Dergisi*, **2011**; 18 (3):147-154.
206. Erişim: <http://www.turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80>. Erişim tarihi: 11.11.2011.
207. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum20.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2008.
208. Erişim: <http://tekharf.org/images/2009/bolum4.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2008.
209. **Rankin P, Morton DP, Diehl H, Gobble J, Morey P, Chang E.** Effectiveness of a Volunteer-Delivered Lifestyle Modification Program for Reducing Cardiovascular Disease Risk Factors. *Am J Cardiol*, **2011**; [Epub ahead of print]
210. **Kurçer MA, Özbay A.** Koroner arter hastalarında uygulanan yaşam tarzı eğitim ve danışmanlığının yaşam kalitesine etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2011**; 11: 107-13.
211. **McPearson R.A.** Specific Proteins. In: Henry, JB, Eds. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, **1996**: 237-252.
212. **Johnson AM.** Amino acids, peptides and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4th Ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 533-595.
213. **Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM.** Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance. *Diabetes*, **2005**;54(11):3140-3147.

214. **Davidson MH.** Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, **2005**; 22;96(4A):22E-25E.
215. **Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y.** Inflammation and accelerated atherosclerosis: Basic mechanisms. *Rheum Dis N Am*, **2005**; 31: 355-362.
216. **Hermansson A, Ketelhuth D.F.J, Strodtzoff D, Wurm M, Hansson EM, Nicoletti A, Paulsson-Berne G, Hansson GK.** Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis, *J Exp Med*, **2010**; 207(5): 1081-1093.
217. **Robertson AK, Hansson GK.** T cells in atherogenesis: for better or forworse? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2006**; 26:2421–2432.
218. **Calcagni E, Elenkov I.** Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*, **2006**;1069:62–76.
219. **McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP.** Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res*, 2011;50(4):331-47.
220. **Mallat Z, it-Oufella H, Tedgui A.** Regulatory T cell responses: potential role in the control of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, **2005**; 16:518–524.
221. **Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA.** Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, **2005**; 39:667–679.
222. **Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T.** A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat Genet*, **2006**; 38:921–925.
223. **Um JY, Moon KS, Lee KM, Yun JM, Cho KH, Moon BS, Kim HM.** Association of interleukin-1 alpha gene polymorphism with cerebral infarction. *Brain Res Mol Brain Res*, **2003**; 115:50–54.
224. **Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D, Ruidavets JB, Cambien F, Tiret L.** Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde. *J Mol Med*, **2001**;79:300–305.
225. **Bernard V, Pillois X, Dubus I, Benchimol D, Labouyrie JP, Couffinhal T, Coste P, Bonnet J.** The -308 G/A tumor necrosis factor-alpha gene dimorphism: a risk factor for unstable angina. *Clin Chem Lab Med*, **2003**; 41:511–516.
226. **Déniz-Naranjo MC, Muñoz-Fernandez C, Alemany-Rodríguez MJ, Pérez-Vieitez MC, Aladro-Benito Y, Irurita-Latasa J, Sánchez-García F.** Cytokine IL-1 beta but not IL-1 alpha

promoter polymorphism is associated with Alzheimer disease in a population from the Canary Islands, Spain. *Eur J Neurol*, **2008**;15(10):1080-1084.

227. **Manginas A, Tsiavou A, Chaidaroglou A.** Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coronary Artery Disease*, **2008**; 19:575–582.
228. **Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, Maffei S, Pompella G, Auteri A, Puccetti L.** Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes. *Clin Exp Med*, **2006**;6(1):38-44.
229. **Berrahmoune H, Herbeth B, Lamont JV.** Association between TNF and IL-1 bloc polymorphisms and plasma MCP-1 concentration. *Atherosclerosis*, **2007**; 192:348-353.
230. **Carter KW, Hung J, Powell BL, Wiltshire S, Foo BT, Leow YC, McQuillan BM, Jennens M, McCaskie PA, Thompson PL, Beilby JP, Palmer LJ.** Association of Interleukin-1 gene polymorphisms with central obesity and metabolic syndrome in a coronary heart disease population, *Hum Genet*, **2008**; 124:199–206.
231. **Sekuri C, Cam FS, Sagcan A, Ercan E, Tengiz I, Alioglu E, Berdeli A.** No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with premature coronary artery disease in a Turkish cohort. *Coronary Artery Disease*, 2007; 18:333–337.
232. **Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Okada S, Minaguchi T, Onuki M, Ochi H, Nakao S, Sakurai M, Abe A, Hamada H, Yoshikawa H.** Interleukin-10 -1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*, **2010**;40(11):1113-1116.
233. **Banerjee I, Pandey U, Hasan OM, Parihar R, Tripathi V, Ganesh S.** Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population. *J Thromb Thrombolysis*, 2009; 27:88–94.
234. **Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND, Jeffery S, Kaski JC, Cumberland DC, Duff GW, Crossman DC.** Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation*, **1999**; 99:861–866.
235. **Keso T, Perola M, Laippala P, Ilveskoski E, Kunnas TA, Mikkelsen J, Penttilä A, Hurme M, Karhunen PJ.** Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis*, **2001**; 154:691–697.
236. **Karaca E, Meral Kayikçioğlu M, Onay H.** The effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on early-onset coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2011**; 11: 285-289.
237. **Goldbach-Mansky R, Kastner DL.** Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*, **2009**; 124(6): 1141–1151.

238. **Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, Werman A, Harari A, Gonen A, Voronov E, Grosskopf I, Sharabi Y, Grossman E, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN, Harats D.** Differential role and tissue specificity of interleukin-1 α gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, **2007**; 195: 31–38.
239. **Wæhre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, Frøland SS, Semb AG, Aukrust P, Damås JK.** Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*, **2004**; 109:1966-1972.
240. **Kingo K, Kōks S, Silm H, Vasar E.** IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun*, **2003**;4(6):455-457.
241. **Matsuki T, Horai R, Sudo K, Iwakura Y.** IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J Exp Med*, **2003**;198:877–888.
242. **Chida D, Osaka T, Hashimoto O, Iwakura Y.** Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes*, **2006**; 55:971–977.
243. **Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF.** Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*, **2007**;148:241–251. *Diabetes*. 2006;55(5):1205-13.
244. **García MC, Wernstedt I, Berndtsson A, Enge M, Bell M, Hultgren O, Horn M, Ahrén B, Enerback S, Ohlsson C, Wallenius V, Jansson JO.** Mature-onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice. *Diabetes*, **2006**; 55(5):1205-1213.
245. **Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A.** Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators, *Circulation*, **2003**;108:r122–r128.
246. **Kamari Y, Shaish A, Shemesh S, Vax E, Grosskopf I, Dotan S, White M, Voronov E, Dinarello CA, Apte RN, Harats D.** Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1- α . *Biochem Biophys Res Commun*, **2011**; 405: 197–203.
247. **Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC.** Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation*, **2004** ;110(14):2066-2071.

ÖZGEÇMİŞ

Nil Doğruer Ünal, 1969 yılında Antalya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Antalya Kolejinde tamamladıktan sonra 1992 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. 2002 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya AnaBilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı ve araştırma görevlisi kadrosuna atandı. 2005 yılında “Ginkgo Biloba Ekstresinin Lipit Profili Ve Leptin Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Diyetle İndüklenen Obez Sıçanlarda Araştırılması” adlı yüksek lisans tezini tamamlayarak biyokimya bilim uzmanı ünvanını aldı. Aynı yıl Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında doktora eğitimine başlayan Doğruer Ünal, iki kız çocuk annesidir ve halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.