



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
İSTANBUL BAKIRKÖY KAMU HASTANELERİ
BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA
İNTERLÖKİN-35 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. ERSAN OFLAR

TEZ DANIŞMANI

UZM. DR. BÜLENT DEMİR

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU**

PROF. DR. OSMAN KARAKAYA

İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

➤ TEŞEKKÜR	
➤ KISALTMALAR	
➤ ÖZET	
➤ ABSTRACT	
1. GİRİŞ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI.....	11
2.2 ATEROSKLEROZ.....	12
2.2.1 Tanım	
2.2.2 Epidemiyoloji	
2.2.3 Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar	
2.2.4 Aterogenezde Rol Alan Maddeler ve Aterogenezdeki Roller	
2.2.5 Aterogenezde Temel Basamaklar	
2.2.6 Ateroskleroz Gelişim Evreleri	
2.2.7 Ateroskleroz Risk Faktörleri	
2.3 ATEROSKLEROZ VE ENFLAMASYON.....	29
2.4 ATEROSKLEROZ VE İMMÜN SİSTEM.....	30
2.5 ATEROSKLEROZDA PRO/ANTIENFLAMATUAR SİTOKİNLER ARASINDAKİ DENGE	
2.6 İNTERLÖKİN-35.....	34
2.6.2 İL- 35 Yapısı ve Üretimi	
2.6.2 İL-35 Reseptör/Sinyal Yolu	
2.6.3 İL-35 ve Ateroskleroz	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	53
6. KAYNAKLAR.....	57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince gerek mesleki gerekse sosyal anlamda desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, iyi bir insan ve hekim olma konusunda devamlı örnek aldığım ve asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Osman KARAKAYA'ya,

Eğitim süresince mesleki ve sosyal anlamda desteğini hiç esirgemeyen, gerek tezimin hazırlanmasında, gerekse diğer akademik çalışmalarda devamlı yanımda olup destek veren sayın başasistanlarımız Uzm Dr. Bülent DEMİR'e ve Uzm. Dr. İlker Murat ÇAĞLAR'a,

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile devamlı bana destek olan, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sayın Uzm. Dr.Serkan ÇİFTÇİ'ye ve değerli eşi Uzm Dr. Rümeyza ÇİFTÇİ'ye

Bu süreçte içinde bulunduğum ve çalıştığım her konumda bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyen değerli uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimine başladığım günden beri gece gündüz beraber çalıştığım, her konumda bana destek olan asistan abi, abla ve kardeşlerime,

Dört yıl boyunca yoğun iş temposunda beraber çalıştığım teknisyen arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeli ekibine,

Her zaman yanımda olan, desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen sevgili aileme ve varlıkları ile hayatıma hayat katan, her zaman yanımda olan sevgili eşim Elif Kübra OFLAR'a ve biricik oğlum Emir Alp OFLAR'a sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACBG: Aortokoroner By-Pass Greftleme

ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim

AHA: Amerikan Kalp Derneği

AKS: Akut Koroner Sendrom

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

Bfgf: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

CASS: Coronary Artery Surgery Study

CRP: C-Reaktif Protein

DAB: Diyastolik Arter Basıncı

DKH: Düz Kas Hücresi

DM: Diyabetes Mellitus.

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

EBI3:B Lenfositlerde Tanımlanan EBV İlişkili Gen -3

EBV: Ebstein Barr Virüs

FATP-1: Yağ Asit Taşıyıcı Protein-1

HB-EGF: Heparin Bağlayan Epidermal Büyüme Faktörü

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoproteini

ICAM-1:İntraselüler Adezyon Molekülü-1

INF-γ:İnterferon Gama

IDL: Orta Yoğunlukta Lipoprotein

IMT: İntima Media Kalınlığı

İL: İnterlökin

IVUS: İntravasküler Ultrasonografi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LAD: Sol Ön İnen Arter

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LM: Ana Koroner Arter

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MCSF-1: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör-1

MI: Miyokard İnfarktüsü

Mmldl: Çok Az Değiştirilmiş LDL

Mmps: Metalloproteinazlar

MS: Metabolik Sendrom

NCEP: National Cholesterol Education Program

NK-Kb: Nükleer Faktör Kb

NO: Nitrik Oksit

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PECAM-1: Trombosit Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1

PCI: Perkütan Koroner Müdahale

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü PGE:

Prostaglandin E

PGI2: Prostaglandin I2

Ppars: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptörler

PTCA: Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti

RAS: Renin Anjiotensin Sistemi

RCA: Sağ Koroner Arter

SAB: Sistolik Arter Basıncı

SR-A: Sınıf A Makrofaj öpü Reseptörü

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

TG: Trigliserit

TGF-B1: Transforming Büyüme Faktörü-B1

TKD: Türk Kardiyoloji Derneğı

TNF-A: Tümör Nekrotizan Faktör-A

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda İL-35 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması, Gensini ve Syntax skoru kullanılarak İL-35 düzeylerinin lezyon tipi ve lezyon yaygınlığı ile ilişkisi araştırılmıştır

Metod:

Çalışmaya, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne göğüs ağrısı ile başvuran ve myokard iskemisi açısından noninvaziv kardiyak stres testleri (myokard perfüzyon sintigrafisi ve efor testi) pozitif olan, koroner anjiyografi yapıldıktan sonra koroner arter hastalığı saptanan 60 (18 kadın, 42 erkek) hasta ile normal koroner lümenogram saptanan 46 (18 kadın, 28 erkek) hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, risk faktörleri, kullandığı ilaçlar, rutin kan tetkikleri ve hs-CRP düzeyleri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum İL-35 düzeyleri ELİSA kiti kullanarak değerlendirildi

Bulgular:

Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler ve diğer kan tetkikleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. Koroner arter hastalığı saptanan grupta İL-35 düzeyleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($33,2 \pm 13,2$ ng/ml, $36,9 \pm 63,9$ ng/ml $p < 0,008$). KAH grubunun İL-35 değerleri Gensini (< 20 vs ≥ 20) ve Syntax (< 22 vs ≥ 22) skorlarına göre ele alındığında Syntax skoruna göre İL-35 düzeyinin farklı olmadığı, Gensini skoru yüksek (≥ 20) olan hastaların İL-35 değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü

Sonuç:

İL-35 düzeylerinin koroner arter hastalığı için yeni bir biomarkır olabileceği ve düşük İL-35 düzeylerinin KAH yaygınlığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca İL-35 ekspresyonunun düzenlenmesi, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı tedavisinde yeni bir hedef olarak görülebilir

Anahtar kelimeler: koroner arter hastalığı, ateroskleroz, İnterlökin-35, Gensini skoru

ABSTRACT

Purpose:

In this study, IL-35 levels were compared with the control group in patients with stable coronary artery disease and the relationship of IL-35 levels with lesion type and lesion prevalence was investigated by using Gensini and Syntax score.

Method:

60 patients (18 female and 42 male) coming to Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital Cardiology Department with chest pain complaint, whose noninvasive cardiac stress tests (myocardial perfusion scintigraphy and stress tests) were positive in terms of myocardial ischemia, in whom coronary artery diseases were detected after coronary angiography and 46 patients (18 female and 28 male) with normal coronary lumenogram were included in this study. The age, sex, risk factors, use of the drugs, routine blood tests, and hs-CRP levels of all patients were recorded. Serum IL-35 levels of the patients included in the study were evaluated by using ELISA kit.

Results:

No significant differences were seen between patients and the control group in terms of demographic characteristics and blood tests. Compared to the control group, IL-35 levels of the group with coronary artery disease were considerably lower ($33,2 \pm 13,2$ ng/ml, $36,9 \pm 63,9$ ng/ml $p < 0,008$). When IL-35 values of the KAH group were taken into consideration according to the scores of Gensini (<20 vs ≥ 20) and Syntax (<22 vs ≥ 22), IL-35 levels were not different according to Syntax score and it was seen that IL-35 values of the patients with high Gensini score were significantly lower.

Conclusion:

It has been shown that IL-35 levels can be a new biomarker for coronary artery disease and low IL-35 levels can be related to KAH prevalence. Also the regulation of IL-35 expression can be seen as a new target in the treatment of atherosclerosis and coronary artery disease.

Key Words: Coronary artery disease, Atherosclerosis, Interleukin-35, Gensini score

1.GİRİŞ

Koroner Arter Hastalığı (KAH) son yıllarda gerek gelişmiş batı ülkelerinde, gerekse de ülkemizde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedeni olarak dikkat çekmektedir. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' inde KAH mortalitesinde düşme olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. (1-2) Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişime yol açmıştır.

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre ise halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir.(3)

KAH, etiyojide sıklıkla aterosklerozun rol oynadığı progresif ve sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ise patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı ve büyük arterlerde fibröz elemanların ve lipitlerin birikimi ile karakterize bir hastalıktır.(4)

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre - gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan kişilerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar da sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolleri kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir.(5)

Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanıp sanılmıştır. Ancak arterler, kanı ileten basit bir boru olmaktan çok uzak olup bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerin de bulunduğu görülür. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar.(6-7)

Aterosklerotik plakta, risk faktörlerinin sürmesi halinde enflamasyon devam eder ve subendotelial birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtı bizzat artırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adhezyon molekül birikimini artırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelial bölgede biriken monositler makrofaj hücrelerine dönüşerek çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese etmeye başlar. Böylece lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan enflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimule eden faktor (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır. M-CSF aynı zamanda immün sistemi uyarır. CD40 ligand isimli proenflamatuvar sitokin de progresyona katkıda bulunan enflamatuvar mediatörlerdendir. T lenfositleri de intimada birikip proenflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. İmmün sistem bir yandan enflamasyonu artırıcı sitokinler salgılamakla beraber bir yandan da enflamasyonu azaltıcı sitokinler de salgılar. İşte bu antiinflamatuvar ve proenflamatuvar sitokinler arasındaki denge plak stabilizasyonu belirleyici ana unsurdur. Antiinflamatuvar sitokinlerle ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik yani dengenin proinflamatuvar sitokinlerin lehine kayması aterosklerozun ilerlemesi plak instabilitesi ve bunları takiben akut koroner sendrom gelişmesi gibi bir çok olayın başlıca sorumlusudur. Aterosklerotik plakta bulunan ve enflamasyon ile ilişkili olan sitokin ve belirteçlerle ilgili birçok çalışma yapılmasına karşın, plakta antiinflamatuvar etki gösteren antiaterosklerotik etki gösteren mediatörle ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde immün sisteminin öneminin anlaşılması ile bu alandaki çalışmalara hız verilmiş ve plaktaki enflamasyonu azaltıcı ve aterosklerozu geriletken sitokinler üzerine yoğunlaşan çalışmalar yapılmıştır.

İnterlökin-10 (IL-10) and Transforming Büyüme Faktörü- β 1 (TGF- β 1) gibi kritik antiinflamatuvar sitokinler aterosklerozda yaygın olarak incelenmiştir. Artmış kanıtlar göstermektedir ki düşük IL-10 and TGF- β 1 düzeyleri aterosklerozun ilerlemesi ve akut koroner sendrom başlangıcı ile ilişkili iken yüksek IL-10 and TGF- β 1 düzeyleri KAH'da prognozu iyileştirir. (8-14)

İnterlökin-35(İL-35), 2007 yılında tanımlanmış olan yeni bir antiinflamatuvar sitokindir. İL-35, İL-12'nin alt birimi olan p35 ve EBV infeksiyonunu takiben B lenfositlerde tanımlanan EBİ3 (EBV induced gene 3) alt birimini içeren heterodimer bir sitokindir(15-18) Son yıllarda yapılan pek çok çalışma İL-35'in CD4 + efektör T hücrelerinin aktivitelerini etkili bir şekilde baskılayan, T reg hücrelerinin üretimini indükleyen, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların progresyonu azaltan, önemli bir antiinflamatuvar sitokin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak İL-35'in aterosklerotik süreçte de yer aldığı gösterilmiştir.(15-18)

Biz çalışmamızda stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde plazma İL-35 düzeyinin, koroner arter hastalığı yaygınlığı ve lezyon tipi ile ilişkisini, ayrıca KAH ile ilişkili diğer (hsCRP) faktörlerle olan durumunu değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI

Aterosklerotik hastalığın en ciddi tutulum yeri koroner arterler olup yine en ciddi klinik yansıması koroner arter hastalığıdır. Koroner arter hastalığının subklinik formu çok defa gençlik yıllarında başlayıp, orta ve ileri yaşlarda klinik forma dönüşür. Klinik belirti vermesi için çeşitli klinik yöntemlerle saptanan miyokard iskemisinin ve/veya disfonksiyonunun varlığı gereklidir.

Klinik KAH kendini dört biçimde gösterir:

- A) Ani ölüm,
- B) Kronik koroner kalp hastalığı (KKH),
- C) Akut miyokard iskemisi sendromları ve
- D) Konjestif kalp yetersizliği.

Klinik KAH'a yakalanmış kişinin ömür beklentisi ortalama 10-12 yıldır. Bu süre hastalığın stabilite derecesine, diğer bir deyimle, akut iskemik olayların gelişip gelişmemesine bağlıdır.

Miyokard iskemisine bağlı semptomları tanımlamak için "Angina pektoris" terimi kullanılmaktadır. Anginanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı karakterde ortaya çıkması durumunda bu tablo "stabil angina = kararlı angina" olarak adlandırılır. Bu durum koroner arter hastalığı ortaya konulmuş bireylerde ise stabil koroner arter hastalığı adını alır. Özellikle miyokard oksijen tüketiminin arttığı durumlarda ortaya çıkar.

Çevresel ve emosyonel faktörlere bağlı olarak stabil anginada da bazen semptom karakterinde değişiklik olabilir. Miyokard iskemisi atakları bazan ağrısız olabilir. Bu durum "sessiz iskemi" olarak adlandırılır. Bazı kişilerde iskemi atakları her zaman sessiz olabilirken, aynı kişide anginalı ve sessiz iskemi atakları birlikte de bulunabilir.

Angina pectoris miyokard perfüzyonu ve miyokardın oksijen gereksinimi arasında denge bozulduğunda ortaya çıkar. Buna çoğu kez koroner arterlerin ateromatöz daralmaları neden olur. Koroner kan akımının miyokardın egzersiz veya stresle artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması için koroner arterlerdeki daralmanın en az %50-%70 arasında olması gerektiği kabul edilmektedir. Bununla beraber darlığın klinik önemi, lümen çapı yanında darlık sayısı ve uzunluğu ile de ilişkilidir. Ayrıca özellikle egzantrik darlıklarda lümen çapı sabit olmayıp, koroner tonusundaki değişikliklerden etkilenebilir.

2.2 ATEROSKLEROZ

2.2.1 Tanım

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar / fibroproliferatif yanıttır. Hastalık; Aort, iliofemoraller, epikardiyal koronerler, karotisler ve daha az oranda da intrakranial arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (19).

2.2.2 Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür.(20,21)

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13.7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebini oluştururlar (22). "Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)"nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (23).

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir. (24)

2.2.3 Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar

Normal Arter Duvarı:

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki, lümeni çevreleyen tabakaya “*intima*” denir. Tek sıra biçimde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelial matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi (DKH) intimayı oluşturur. (25)

İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya *Media* adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş DKH’lardan oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabakaya ise “*adventisya*” denir. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollojen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur. (23)

Endotel Hücresi:

Endotel, arter duvarı ve kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel, oldukça seçici geçirgen bir bariyer, nontrombojenik bir yüzey, pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Lipoproteinler, albüminden çok daha büyük olduklarından endotel bariyerini ancak transsitoz ile geçebilir. Bu mekanizma lipoprotein reseptöründen bağımsızdır ve kan lipoprotein düzeyi ile ilişkilidir. (26)

Düz Kas Hücreleri (DKH):

Media tabakasındaki DKH’ların esas görevi arter tonüsünü sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında mediadan intimaya göçen bu hücreler, lezyonun proliferatif sürecinde görev alır. Düz kas hücrelerinde iki fenotip vardır.

Kontraktıl Fenotip; Media tabakasında yerleşiktir, endotelin, katekolamin, anjiyotensin II gibi vazokonstriktörlere ve prostoglandin E (PGE), prostoglandin I2 (PGI2), nitrik oksit (NO), nöropeptidler, lökotrienler gibi vazodilatörlere yanıt verir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenlere kayıtsız kalır.

Sentetik Fenotip; Kontraktıl fenotip uyarıldığında oluşur. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan tiptir ve vazoaktif maddelere yanıtsız kalırken PDGF gibi mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludurlar. Düz kas hücresi de, makrofaj gibi lipoproteinleri fagosite edip, kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluştururlar (26).

Makrofajlar:

Dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin uyarıcılığı ile endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) monositleri intimaya çeker.(27) Dokuya geçen monosit, monosit koloni stimüle edici faktör-1 (M-CSF-1) etkisi ile makrofaja dönüşür. Makrofajlar bir kez lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini, DKH'lar, fibroblastlar ile monositlerin çoğalmalarını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri asıl oluşturan makrofajlardır. (26)

Trombositler:

Trombositler içerdikleri α granüllerinde çok sayıda değişik mitojenler ve sitokinler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyon ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. İçerdikleri maddeler arasında en fazla dikkati çeken PDGF, olağanüstü güçlü bir mitojendir. (28)

T-Lenfositleri ve immünite:

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ t-lenfositlerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sisteminin, hatta belki de otoimmünitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar, bağışıklık sistemini aktive eden temel antijenlerden birinin okside LDL olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur. B-lenfositlerin okside LDL'ye karşı ürettiği antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir.

2.2.4 Aterogenezde Rol Alan Maddeler ve Aterogenezdeki Roller

Nitrik Oksit (NO):

Endotelial NO sentaz tarafından salgılanır ve bilinen en güçlü vazodilatatördür. Endotel disfonksiyonunda asimetrik dimetilargininin yıkımının azalması ve düzeyinin artması, NO sentezini inhibe eder. Nitrik oksit sentezinin azalması ve karşılığında anjiotensin II ve endotelin gibi vazokonstriktörlerin artması sonucu endotele bağlı vazodilatasyon bozulur. Vazokonstriksiyon gelişir. Trombosit agregasyonu kolaylaşır. Prostaglandin I₂ üretiminin azalması, tromboplastin ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) üretiminin artması da tromboza katkıda bulunur. Ayrıca NO, güçlü antiinflamatuvar etkisi ile aterosklerozun her aşamasında engelleyici rol oynar.

Adezyon Molekülleri:

Normal endotel kaygan bir yüzeydir ve kan elemanlarının tutunmasına karşı direnç gösterir. Ancak endotel disfonksiyonu olduğunda, endotel inflamatuvar hücreler için yapışkan hale gelir. Bu durumdan 3 grup adezyon molekülü sorumludur. Selektinler (lökositlerde L-selektin, trombositlerde P-selektin, endotelde E-selektin), hücrelerin erken dönemde endotele zayıf bağlarla tutunmasında rol oynar. Daha sonra immüoglobülin yapısındaki adezyon molekülleri olan ve endotel üzerinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) sayesinde lökositler endotele sıkıca tutunur. Bu moleküllerin ekspresyonunun artmasında transkripsiyon faktörlerinin rolü vardır. Lökositlerin üzerinde bulunan ve bu hücrelerin ICAM-1 ve VCAM-1'e bağlanmasını sağlayan adezyon molekülleri ise integrinlerdir. (23)

Sitokinler:

Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. interlökin-1 β , interlökin-4 ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler, endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plakın oluşumuna yol açarlar. Ateroskleroz plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositleri plağın bulunduğu bölgeye çeker.

Lezyonda bulunan T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ 'nın ise DKH'ların apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol oynadığına inanılmaktadır. İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek matriks metalloproteinazlarının (MMPs) salgılamalarını uyarırlar ki, bu maddenin akut koroner sendromların (AKS) oluşumundaki yeri bilinmektedir. Sitokinlerin bir başka önemide AKS'nin prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır. (26,29)

Büyüme Faktörleri:

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF):

Trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerinde aynı zamanda kemotaktik etkide gösterir. DKH reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak deoksiribonükleik asit (DNA) yapımına neden olur. Bunun sonucu hücrelerin bölünüp çoğalmasındır. Bu etkilerinin yanında PDGF, DKH'ların pinositoz yapmasını, protein ve ribonükleik asit (RNA) sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir başka deyişle bu mitojen ile karşılaşan DKH'lar, hem proliferer olur hem de bağ dokusu sentezini artırırlar (26).

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF):

Endotel hücreleri, DKH'lar ve makrofajlardan hücre zarı hasarı oluştuğunda salgılanır ve gerek DKH'ların gerekse endotel hücrelerinin proliferer olmasını uyarır. *Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β)*, endotel hücreleri, trombositler bağ dokusu hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda DKH'ların sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca TGF- β ; kollojen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır (30).

Heparin Bağlayan Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF):

DKH'lar ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. DKH, için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir. Aterosklerozdaki rolü halen araştırılmaktadır (26).

Nükleer transkripsiyon faktörler:

Nükleer faktör κB ve Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs) aterogenezde önemli rolleri olduğu artık bilinmektedir. *Nükleer faktör κB (NK- κB)*, immun ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Normalde aktivasyonu NO varlığı ile inhibe edilir. NO'nun azaldığı koşullarda ise aktiflenerek MCP-1 ve VCAM-1 gibi pek çok sitokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve MMPs'lerin gen ekspresyonlarını artırır. *Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPARs)*, etkinleşmesi sonucunda; endotel hücrelerinde NO sentaz enzimi ve adezyon molekülleri düzeylerinin, monositlerin makrofajlara dönüşüm hızlarının, makrofajlarda çöpçü reseptör sayıları ve apoptozisin ayrıca plaktaki çeşitli sitokin düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir. (23)

2.2.5 Aterogenezde Temel Basamaklar

Endotel Disfonksiyonu:

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Yapılan çalışmalar, KAH açısından aile öyküsü pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hastalıklı olan kişilerde, aile öyküsü pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diabetlilerin birinci derece akrabaları ve tip-1 diabetiklerde endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir. Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir. Yukarıda sıralananların yanında, sigara içenlerde, yaşlılarda, menapozdaki kadınlarda, hipertansiflerde, hiperhomosistinemisi bulunanlarda endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (23).

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulma kendini başlıca şu şekillerde gösterir (23, 30).

- Endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur.
- Endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon bozulur.
- Aterotromboza karşı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır.

- Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder.
- Yüksek kolesterol düzeyi, endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'ya bağlanarak aktivitesini bozarlar.
- Enflamasyona eğilim artar.

Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu: Endotel tabakasını geçerek intimaya yerleşen LDL molekülleri burada matriks yapılarına bağlanarak birikir. Bununla birlikte LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücresi tarafından yapılır. Bu aşamada LDL'nin yapısındaki apo B-100 değişmediğinden çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir (23).

Okside LDL'nin aterogenezdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir. (26, 29, 30)

- Çöpçü reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve DKH'larca fagosite edilir.
- Endotel hücreleri ve DKH'lara sitotoksik etki gösterir.
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
- Endotel adezyon moleküllerinin(ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T-lenfositlerinin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır.
- Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.
- Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.
- İmmünojeniktir antikor oluşumunu tetikler.

Köpük Hücre Oluşumu:

Endotel hücresinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Daha sonra mmLDL makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile tekrar okside olur. Malondialdehit, apo B proteinin lizin halkasını değiştirir (31,32). Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınırlar. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF- α ve MMPs'ler gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar (33).

Çöpçü reseptörler DKH'ların üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur. Ama çoğunlukla makrofajlarda fagositoz olur. Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur (26,29).

Lipid Çekirdeğinin Oluşumu:

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve DKH'nın yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda DKH proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerinde sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu nedenle plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş lezyonlarda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerinde etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- α 'nın da rolü vardır (26, 29).

Bu sırada bir yandan DKH tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer yandan DKH'ların ve makrofajların salgıladığı MMPs'ler tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (34).

Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.(23)

Fibröz Kılıf Oluşumu:

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık, çoğunlukla DKH'lar ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur (26, 29).

Lezyonun yaşı ilerledikçe DKH'ların sayıları da artar.

Lezyonda kolojen sentezinden sorumlu oldukları için matris yapılarının ve fibröz başlığın oluşması DKH'ların işidir (27). Düz kas hücrelerinin mediadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (23, 26, 29).

Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrotizan faktör- α gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, DKH'ların çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF- α , güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü DKH proliferasyon inhibitörüdür (17). Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır.

İmmün Mekanizmalar:

Plaktaki T-lenfositleri, DKH proliferasyonunu düzenler. T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ , DKH apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasına yol açar. B-lenfositler plakta bulunmamalarına rağmen adventisyada bolca bulunurlar ve okside LDL'ye karşı antikor üretirler (26, 29, 35).

Plak Vaskülarizasyonu:

Normal şartlarda damar mediası damarsız bir yapıdır. Plak boyutu arttıkça, damar lümeninde taşınmakta olan oksijenin diffüzyon ile damar duvarını beslemesi olanaksızlaşır. Bunun sonucunda adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bu cevabın, plak büyümesine bir yanıt olarak mı yoksa katkıda bulunmak için mi geliştiği henüz bilinmemektedir. Ancak bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir (36).

Yeni bulgular, plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu, komplike plakların damar yoğunluğunun, komplike olmayanlara göre çok daha fazla olduğunu göstermektedir (23).

Yeniden Biçimlenme (Remodelling):

Vasküler yeniden şekillenme, damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler bileşenlerini kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilme özelliğidir (37).

İlk kez 1987'de Glasgow tarafından tanımlanmış olup, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişleme özelliği ile gösterilmiştir (38). Damar duvarı, gelişen aterosklerotik plağa genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Bu mekanizma damar açıklığının korunmasında önemli bir mekanizmadır. İntravasküler ultrasonografi gibi yöntemlerinin gelişmesi sonucunda bu mekanizma daha anlaşılır olmuş olup koroner anjiyografide normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (39, 40).

Remodelling yanıtının neden bazı lezyonlarda olup, diğerlerinde olmadığı henüz anlaşılamamıştır. Son gelişmeler bu sürecin lezyona özgül olduğunu ve mekanik etkilerin yanı sıra matriks metabolizmasındaki bozuklukların da etkili olduğunu düşündürmektedir. Popüler teoremlerden birisi, MMPs'lerin media tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini neden olmasıdır (40).

Bunun yanında IVUS'la yapılan çalışmalarda, damarın perikarda bakan kesimlerinde, miyokarda bakan kesimlerine göre yeniden biçimlenmesinin daha fazla olması, miyokardın mekanik destek sağladığı düşündürmektedir (41).

Üç tip yeniden şekillenme paterni tanımlanmıştır:

- 1) Konstrüktif yeniden şekillenme, eksternal elastik membran ve lümen alanının birlikte daralmasıdır.
- 2) Kompansatuar ekspansif yeniden şekillenme, korunmuş lümen çapı ve birlikte total eksternal elastik membran yüzeyinde artış olmasıdır.
- 3) Aşırı ekspansif yeniden şekillenme de eksternal elastik membran ve lümen boyutu birlikte artmasıdır.

2.2.6 Ateroskleroz Gelişim Evreleri

Klasik Sınıflama (42)

a. Yağlı çizgi:

Esasen intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreler) oluşur. Laboratuvar hayvanlarında yağlı çizgiler en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düşünce tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (43). İnsanlarda da bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindekiler ise uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b. Yaygın intima kalınlaşması:

İntimada, bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri ise yapıyı oluşturan diğer elemanlardır.

c. Fibröz plak:

Makroskopik olarak beyaz renkte olup ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikimi mevcuttur. Çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz başlık ile örtülü olup bu lezyona kanama, tromboz veya da kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir.

Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

AHA, ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek sekiz tipe ve beş evreye ayırmıştır (44).

Evre 1:

Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyonda ise makrofaj sayısı artmıştır, ayrıca az sayıda T-hücresi, mast hücresi ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur.

- Tip IIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur.
- Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler.

Tip III lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayırım gösteren en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2:

Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir.

Tip IV lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.

Tip Va lezyonun temel özelliği, lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma ise daha da belirgindir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açık lezyonlardır. İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste İKH gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve DM gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media incelik atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İnvasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Evre 3:

Tip VI lezyonları içerir.

Tip VI lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, ülserasyonu, erozyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşan lezyonlardır. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarı tıkarsa evre 4 lezyon oluşur şayet tıkalı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pectorise neden olur.

Evre 4:

Bu evrede de akut “komplike” olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3’tekilerden farkı duvardaki oluşan trombüsün büyüklüğüdür. Tıkalı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5:

Evre 3 ile 4’teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oluşan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkalı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur.

TipVb ve **Vc** lezyonlar, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturduklarından dolayı angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler (45).

2003 yılında AHA' nın bu sınıflamasına iki tip daha eklenmiştir.

Tip VII lezyonlar ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başlamasıyla kalsiyumun ilk sırayı aldığı minerallerin, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kapladığı aterosklerotik lezyonlar olarak adlandırılmaktadır.

Tip VIII lezyon ise lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durum olarak adlandırılmaktadır.

Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüşebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur.

Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki

Kararlı (Stabil) Plak:

Bir aterosklerotik plağın kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.(46)

Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir. (47, 48)

Düz kas hücresi ise, plağın mekanik gücünü hem artırıp ayrıca proliferasyon olarak ve kollojen salgılayarak yaralanmış olan plağın onarılmasını da sağlarlar.(49) Yani aterosklerotik plağın kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir Bu özellikleri taşıyan bir aterosklerotik plaka lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı (stabil) angina pectoris olacaktır.

Şayet büyüme lümenine değil de dış tarafa doğru gelişirse, hacim olarak büyümüş bir aterosklerotik plaka olsa bile bu şekilde oluşan bir aterosklerotik plağın anjiyografik olarak görüntülenmesi mümkün olmayabilir. (50)

Kararsız (Stabil Olmayan) Plak

Kolay hasar görebilecek, başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek olan plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Tip IV ve V lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır.

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir.(51)

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, "omuz" bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. İnflamasyon hücrelerinin meydana getirdiği tahribat olaylarının hemodinamik olarak önemli olmayan ve klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabileceğini unutmamak gerekir. Netice olarak zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombus oluşumunu tetikler.(52)

Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, veya ani ölümle de sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS'lerin ciddiyeti meydana gelen trombusun miktarı ile yakından ilişkilidir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilesi ve vazospazm gibi hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşimi trombusun en önemli belirleyicileridir.

Aterom plağının medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI, yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur.(53)

2.2.7 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'ın önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir .(54) Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol düşüklüğüdür

Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] .(55)

Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (56). 2001'de yayınlanan NCEP ATP III (55) ve TKD'nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'ndaki kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir

Tablo I: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

-
1. Aile öyküsü
 2. HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
 3. LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)
 4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
 5. Sigara içiyor olmak
 6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
-

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir

Tablo II: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)

-
1. Ailede öyküsü (1. derece akraba kadın için <65 yaş, erkek için <55 yaş)
 2. HDL kolesterol <40 mg/dL
 3. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol \geq 200mg/dL, LDL kolesterol \geq 130mg/dL)
 4. Yaş (Erkek \geq 45 yaş, Kadın \geq 55 yaş veya erken menapoz)
 5. Sigara kullanımı
 6. Diabetes Mellitus
 7. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
-

*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.*DM diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

1-Ailede Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü Bulunması

Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden birisi aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1,3 – 1,6 kat artar. (57,58)

Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipit metabolizması bozukluklarından başka, HT, DM gibi hastalıklar da sayılabilir. Bu artmışrisk diğer kalıtsal risk faktörlerinden bağımsız görünmektedir. Pozitif aile hikâyesi kişilerin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir, böylece genç yaşta yapılan taramalar diğer risklerin tedavisi veya önlenmesi için faydalı olacaktır.(58)

2-Sigara Kullanımı

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda, aterosklerozla ilişkili düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımınıdır. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve toplam içilme süresine bağlı olarak ortaya çıkar. (59,60)

Sigara serbest oksijen radikallerini arttırmak suretiyle endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile vasküler tonusu arttırarak tromboza eğilimi arttırır. Protrombotik etkileri arasında HDL kolesterol düzeyini düşürmek, sekonder polisitemi yoluyla kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit tepkilerini arttırmak da vardır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada sigaranın ölümcül koroner olayları arttırdığı gösterilmiştir. (59,60)

3-Yaş ve Cinsiyet

Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı ilerlemiş aterosklerotik damar hastalığının erkeklerde kadınlardan 10–20 yıl daha erken geliştiği bilinmektedir. Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Bu nedenle erkeklerde ve yaşlı kişilerde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak tüm çalışmalarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir.

Kadınlarda KAH riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar,

HDL kolesterol düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar. (61)

4-Hipertansiyon

Sistemik arteriyal HT, KAH için bağımsız majör risk faktörüdür. Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarında bozulmaya sebep olur. Endotelin vazoprotektif ve antikoagulan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelyal mesafeye penetrasyonuna neden olur ve lipoproteinlere karşı endotel geçirgenliğini artırır.(62) Hipertansiyon vasküler düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adhezyon ve agregasyonu artışına yol açar. Bu değişiklikler dislipidemi ile birlikte aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Kan basıncı yüksekliği vasküler oksidatif stres artışına ve arter duvarında serbest oksijen radikalleri yapımının artmasına yol açmaktadır. Hipertansiyon özellikle erken yağlı çizgilerin fibröz plak haline geçişini hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun damardaki etkileri birçok yönden hiperkolesteroleminin etkilerine benzemektedir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ateroskleroz gelişiminde güçlü biçimde etkileşir. Total kolesterol düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hipertansif kişilerde aterosklerotik olayların daha az görülmesi bu fikri desteklemektedir. (63) Hipertansif bireylerin normotansif kişilere göre KAH'na bağlı ölüm oranı yaklaşık ikikattır.(64)

5-Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP-III)'de, diyabet bir risk faktörü olarak değil kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (42). Diyabet KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde iki ila üç kat arttırmaktadır (65). Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. Trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü genellikle ılımlıdır.(65)

Diyabetik hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL partiküllerinin daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir .(66)

Hiperglisemik ortamda glikozillenmiş olan küçük yoğun LDL karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybeder. Glikolize küçük yoğun LDL parçacıkları damar yüzeyinden temizlenmeye çalışılır.

Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; yüzeyinden temizlenmeye çalışılır.

Diyabetik dislipidemiden sorumlu diğer faktörler ise; karaciğerden insülin etkisiyle apolipoprotein üretiminin artması, lipoprotein lipazın regülasyonu, kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivasyonu ve insülinin periferik dokuda aktivasyonudur .(66)

Diyabetes mellitus vasküler endotel disfonksiyonuna da yol açarak aterosklerozun hızlanmasına neden olur. Hiperglisemi endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe ederek nitrik oksit üretimini azaltır ve endotele bağımlı dilatasyonu bozar (54). Diyabetik hastalarda; endotelin-1, anjiyotensin II gibi vazokonstriktif ajanların üretimi artar, aterosklerotik plaklarda enflamatuvar lenfosit infiltrasyonu daha fazladır, trombosit aktivitesi artmıştır, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) düzeyi yüksektir (66). Bu faktörler, plağın fibröz kapsülünün stabilitesini bozar. Kapsül, plağın rüptürüne daha duyarlı hale gelir ve sonuçta intrakoronar trombus oluşur. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırdaki kan glukoz düzeyine sahip kişilerde de aterosklerotik hastalıkların arttığı görülmüştür. (67)

6-Dislipidemi

Dolaşımdaki lipoprotein partikülleri 5 grupta incelenir. Bunlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. LDL, en çok kolesterol, VLDL ve şilomikronlar da çoğunlukla TG taşırlar. HDL ve LDL en küçük çaplı, şilomikronlar ise en büyük çaplı olandır. (68). Yapılarında fonksiyonel açıdan önemli olan apoproteinler vardır. Barsak ve karaciğerde sentezlenirler. Serum total kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü KAH için bağımsız majör risk faktörleridir (69).

Endotel disfonksiyonunun başlamasında ve devamında lipoproteinlerin rol oynar. Serum lipoproteinlerinden şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler, aterogeneze katkıda bulunmazlar. Şilomikron artıkları ve VLDL artıkları ise kısmen etkilidir. En önemli aterogenik lipoprotein LDL'dir. Küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorumlu etkenlerdendir. (70)

Serumda ölçülen LDL kolesterol yüksekliği de KAH için major bir risk faktörüdür. Tedavi ile LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltması bunun en iyi kanıtı olmuştur. 1988 yılında üç ayrı çalışmada (WOSCOPS, CARE ve 4S çalışmaları) statinlerle sağlanan serum LDL kolesterol seviyesindeki azalma

ile koroner olay riskinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, KAH riski o kadar yüksektir. Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, KAH riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi, düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45mg/dL), total kolesterol/HDL oranının 5'ten büyük olması KAH riskini artırır (71).

LDL yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL; endotel disfonksiyonu, plak oluşumu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır (72). Düşük LDL' ye sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile KAH riski düşüktür. HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar (72). Trigliseritten zengin lipoproteinlerin artışı ile KAH arasındaki ilişki uzun yıllar göz ardı edilmiştir.

Son zamanlarda serum trigliserit yüksekliğinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde fazla sayıda kanıt elde edilmiştir (73).

Epidemiyolojik çalışmalar çok yüksek serum trigliserit düzeylerinin değil, hafif ve orta derecede yüksek (150–400 mg/dL) trigliserit düzeylerinin KAH için önemli risk oluşturabileceğini göstermiştir (74). Hipertrigliseridemi saptandığında önce buna sebep olan diğer nedenler (obezite, DM, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, kortikosteroid, östrojen, retinoid, yüksek doz beta bloker kullanımı, ailevi disbetalipoproteinemi) ekarte edilmelidir. Trigliserit>200mg/dL olduğunda ikinci bir hedef, non HDL kolesterol düzeyidir (74).

$$\text{Non HDL kolesterol} = \text{LDL} + \text{VLDL}$$

$$\text{Total kolesterol} - \text{HDL} = \text{non HDL kolesterol.}$$

Non HDL kolesterol için tespit edilen hedef değer LDL kolesterol + 30'dur (75). LDL kolesterol, TG seviyesi <400mg/dL iken total kolesterol ile ileri derecede korelasyon gösterir, daha yüksek TG değerleri olan vakalarda bu korelasyon bozulurken, non HDL kolesterol bütün TG seviyelerinde total kolesterolle yüksek korelasyon gösterir (76).

7- Diğer Kondisyonel Risk Faktörleri

A) Lipoprotein (a)

Karaciğerde sentezlenir. Majör lipit içeriği kolesteroldür. İki komponenti vardır. Bunlardan birincisi LDL'ye benzer ve apo B100 molekülü ile bağlıdır. Diğeri apo (a) glikoprotein molekülüdür. Lipoprotein (a) yapısal olarak plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen aktivatörüne benzer. İn vitro çalışmalar lipoprotein (a)'nın aterogenezde kolesterol uptake'i yoluyla direkt olarak ve fibrinolizi inhibe ederek de indirekt olarak rol oynadığını göstermiştir (77).

B) Homosistein

Homosistein endotel hücreleri üzerine toksiktir. Protrombotik özelliği bulunur, EDRF, nitrik oksit salgılanmasını azaltır ve kollajen üretimini, düz kas hücre proliferasyonunu artırır. Son zamanlarda plazma homosistein düzeyindeki hafif bir artışın bile inme, miyokart enfarktüsü gibi kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır (78). Eğer beraberinde HT, hiperkolesterolemi veya sigara içimi varsa risk çok daha büyüktür. Fibrinojen: bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde yapılır. Sigara ve doku hasarı ile plazma seviyeleri artar. Fibrinojen düzeyi KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (79).

Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında da; fibrinojen düzeyinin başta sigara olmak üzere diğer risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ve Türk toplumunda batılı toplumlara göre fibrinojen düzeyinin ılımlı yüksek olduğu bulunmuştur (80). C-Reaktif Protein: Bir akut faz reaktanı olan CRP ile KAH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (81). CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. Kümeleşen CRP plazmadaki LDL ve VLDL kolesterol ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP klasik kompleman yolunu aktifleştirerek proenflamatuar etki gösterir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı saptanmıştır. Henüz CRP'nin bir belirteç mi yoksa bir risk faktörü mü olduğunu söyleyebilmek için erkendir. Bugünkü klinik uygulamada serum hassas CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmaktadır (81)

C) Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Koroner aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivitenin azalması PAI-1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olabilir. Genç yaşta miyokart enfarktüsü geçirmiş olan kişilerde plazma PAI-1

düzeylerinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu ve PAI-1 düzeylerinin plazma TG düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82).

8-Diğer Predispozan Risk Faktörleri:

A. Obezite:

Obez kişilerde KAH ve inme riski artmıştır. Abdominal obezitesi olanlarda KAH için diğer risk faktörleri olan lipit anormallikleri, HT ve glukoz intoleransı da genellikle bulunur. Obez kişilerde HT ve dislipidemiye yol açan olaylar zincirini başlatan insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Epidemiyolojik çalışmalarda abdominal obezite indeksi olarak bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ancak bel çevresinin ölçülmesinin obezite açısından yararlı ve yeterli bir indeks olduğu görülmüştür. Çünkü bel çevresi vücut kitle indeksi ile yakından ilgili ve risk faktörleri ile daha yakın ilişkiindedir (83).

B.Fiziksel Aktivite Azlığı:

Egzersiz, kilo ve kan basıncındaki azalmadan ayrı olarak HDL kolesterolü yükseltir, trigliserit ve insülin direncini azaltır. Optimal yarar sağlamak için gerekli olan egzersiz düzeyi konusunda tam bir görüş birliği olmasa da yalnızca yüksek risk taşıyan aterosklerotik hastalar için değil, sağlıklı yaşama yönelik önerilerin bir parçası olarak da ılımlı, düzenli egzersiz programının uygulanması önerilmektedir. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar sedanter yaşam biçiminin, KAH riskini arttırdığını göstermiştir (83).

C.Sosyal ve Ekonomik Faktörler:

Ülkemizde TEKHARF ve Türk Kalp Çalışması'nda sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda hiperlipideminin daha fazla olması dikkati çeken bir bulgudur (84,85). Türkiye'de koroner kalp hastalığı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin ortaya konması gerekmektedir.

D) Psikolojik Faktörler

Stresli yaşam ve psikososyal çevrenin KAH riskini etkilediği bilinmektedir. Özellikle tipA adı verilen davranış biçimi ile KAH riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (85).

2.3 ATERESKLEROZ VE ENFLAMASYON

Geçtiğimiz on yıl içinde, aterosklerozun patogeneğinde ve komplikasyonlarında inflamasyonun önemi ile ilgili hem temel bilimlerde hem de klinik düzeyde kanıtlar bulunmuştur. Günümüzde, plak stabilitesinin ve böylece akut iskemik olay riskinin saptanmasında, daralmanın derecesinden çok, aterosklerotik plak patolojisinin önemli olduğu bilinmektedir (86).

Tüm klinik olayların sadece %14'ü, %70'in üzerinde tıkanıklık olduğunda oluşur).87) Gerçekten de, düşükten orta düzeye kadar anjiyografik daralma gösteren plakların, miyokard enfarktüsüne yol açma olasılığı en yüksektir (88). Birçok çalışma, insan dokularının histopatolojik incelemesi, epidemiyolojik ve sistemik veriler aterosklerozun ve inflamasyonun iç içe geçtiğini göstermiştir. Eldeki kanıtlar, aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde ve sonunda aterosklerozun trombotik komplikasyonlarında inflamasyonun temel bir rolü olduğunu desteklemektedir).89) Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel enflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar.

Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (4). Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine ekspozite olan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF- α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar. Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanda birkaç hafta içinde endotel bozulup yapışkan bir hale gelir ve adhezyon moleküllerini eksprese etmeye başlar. VCAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye 'diapedez' diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelyal lipid birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür. T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi (G-IP-

10, MIG gibi) ile subendotelyal bölgede birikir.4)

Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır).4)

Bir yandan endotelde enflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik enflamasyon da süregelmektedir. Okside LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri primer proinflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler (90).

Bu primer proinflamatuvar sitokinler interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar. Sistemik subklinik enflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a) (91).

Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlılıklılı CRP'dir).90-92) CRP iyi bir enflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir (91-93).

Enflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle değerleri ölçmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL oranı güçlü bir risk göstergesidir (94). Ancak, CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/ HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. PROVE-IT çalışmasında, kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı gösterilmiştir(95).Metabolik sendromlu hastalarda risk faktör yükü fazla olduğundan CRP değerleri yüksektir. Obez hastalarda kilo arttıkça CRP değerleri artar. Biz çalışmamızda aterosklerotik plaktaki enflamasyon göstergesi olarak hs-CRP'yi kullandık.

2.4 ATEROSKLEROZ VE İMMÜN SİSTEM

Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu son yıllarda anlaşılmıştır).96-98) Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk enflamatuvar yanıttır. İmmün hücreler, yani T hücreleri, monositler, makrofajlar ve mast hücreleri, çeşitli dokuları (aterosklerotik arter dahil) dolaşarak antijen ararlar. T hücresi bir antijenle karşılaşmış olduğunda bir dizi

sitokin salınarak enflamatuvar bir yanıt oluşur.

Çöpçü (scavenger) ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir.(99) Doğal bağışıklık yanıtın ilk basamağında, çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar).100)Ayrıca, bu yolak NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel faktörü aktive ederek, monosit migrasyonu ve makrofaj/köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetiklemektedir. Makrofaj / köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna, ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matris ve fibrozise neden olmaktadır).101)Toll-like reseptörler koroner aterotrombotik plaklarda, intima ve adventisya tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunmaktadır.

Adaptif bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha spesifiktir. Bu sistem, T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immüoglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Modifiye lipoproteinler, heat-shock proteinleri, beta-2 glikoprotein-1β ve enfeksiyöz ajanlar bu tip bağışıklık sistemini uyarabilir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır.

CD4 (+) T hücreleri, interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve tümör nekrozis alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır (101). Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır

Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde ve ilerlemesinde enflamasyon ve immun sistemin öneminin anlaşılması ve sitokinlerin aterosklerotik kaskattaki yerlerinin daha bilinir hale gelmesiyle ile birlikte ateroskleroz tedavisinde yeni ve farklı tedavi hedefleri ortaya çıkmıştır. Bu amaçla aterosklerozda ki enflamasyonu azaltarak ilerlemesini durduracak antiinflamatuvar tedavi hedeflerine yönelilmiştir. Yapılan çalışmalarda immun sistemin inflamasyonu artıcı sitokin vb mediatörleri salgılaması yanında bazı yollarının da antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu ikisi arasında ki dengenin aterosklerotik sürecin belirlenmesinde major rol oynadığı gösterilmiştir. TGF-B1 ve İL-10 gibi sitokinler bu amaçla yapılan çalışmalarda ortaya konmuş olan ve aterosklerotik süreçte iyi tanımlanmış olan antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar sitokinlerdir (98-102).

İL-35, 2007 yılında tanımlanmış olan yeni bir antiinflamatuvar sitokindir. İL-35, İL-12'nin alt birimi olan p35 ve EBV infeksiyonun takiben B lenfositlerde tanımlanan EB13(EBV induced gene 3) alt birimini içeren heterodimer bir sitokindir (15-18). Son yıllarda yapılan pek çok çalışma İL-35'in CD4+ efektör T hücrelerinin aktivitelerini etkili bir şekilde baskılayan, T reg hücrelerinin üretimini indükleyen, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların progresyonu azaltan önemli bir antiinflamatuvar sitokin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak İL-35'in aterosklerotik süreçte de yer aldığı gösterilmiştir (103-106).

2.5 ATEROSKLEROZDA PROİNFLAMATUAR/ANTIİNFLAMATUAR SİTOKİNLER ARASINDAKİ DENGE

Ateroskleroz yaygın lipid depolanması ve intimada ki aterosklerotik plak formasyonu karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroza yatkın modellerin gösterdiklerine göre, ateroskleroz ve plak stabilizasyonu antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin arasında denge ile ilişkilidir. İnflamatuvar hücreler, kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler aterosklerozun başlatılması ve ilerlemesinde, akut koroner sendrom gibi klinik sendromların gelişmesinde büyük rol oynar. Genellikle lenfosit ve makrofajlar tarafından üretilen, IFN-gama, TNF-alfa and İL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, proaterojenik etkileri, hücre kültürü çalışmalarında ve zarar verici alaşım deneylerinde görülmüştür. INF-y ve TNF- α 'yı içeren proinflamatuvar sitokinler Th1-tip sitokinlerdir ve lezyonun erken evresinde bulunur. Bu sitokinlerin zayıf plaklarda anlamlı derecede artmış olduğu, inflamatuvar hücrelerle büyük bağlantı oluşturduğu ve inflamatuvar cevabı güçlendirerek plak rüptürü ve tromboza yol açtığı gösterilmiştir. İL-12 aterosklerotik plaklarda bol miktarda bulunan, ateroskleroz patogeneğinde kritik rol oynayan ve INF-y salgılayan Th1 hücrelerinin gelişimine yol açan ana sitokindir. ApoE geni çıkarılmış farelerin rekombinan İL-12 ile tedavisi ateroskleroz progresyonunun şiddetlendirir ve yüksek İL-12 seviyeleri KAH hastalarında biomarkır olarak kabul edilir.

INF-y aterosklerotik plakta bulunan makrofaj ve T hücrelerinin işlevlerini güçlendirir, köpük hücrelerin formasyonlarını destekler ve ardından Th1'in sitokin salgılamasını artırarak bu sürecin devam etmesini sağlar . INF-y aynı zamanda fibröz kapsül gelişimin engelleyerek plak rüptürü kolaylaştırır(vulnerable plak gelişimin kolaylaştırır) . TNF- α ise aterosklerotik lezyon gelişiminin erken aşamasında önemli bir rol oynuyor gibi görülmektedir. Oksidize LDL monosit/makrofajlardan doza bağlı olarak, TNF- α salınımını uyarır. TNF- α bir kez

salındığında ise, oxidize edilmiş LDL'nin farklılaşmış monositlerce alınımını sağlayarak köpük hücrelerinin oluşmasını sağlar.

Aterosklerotik plakta salınan TNF- α 'nın, plağın yeniden şekillenmesinde rol alması, plak rüptürü ve trombüs formasyonunu kolaylaştırması nedeni ile TNF- α 'nın aynı zamanda ilerlemiş koroner sendromlarının başlangıcında kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (106). Baskın bir proinflamatuvar sitokin olan İL-17, Th17 hücreleri'nin yanı sıra T hücreleri, doğal katil (NK) hücreleri ve lenf dokusu uyarıcıları tarafından da üretilir. IL - 17, dokudaki inflamatuvar yanıtı ana olarak TNF- α , IL- 6, ve MCP üretimi artırarak ve adezyon malokülerinin salınımı uyararak gösterir. IL-17'nin bu özelliği TNF- α veya İL-1 β sitokinlerle güçlendirilebilir. Üstelik, IL-17 aterosklerozdaki proinflamatuvar döngüye Th1 hücreleri immün cevabı baskılasa bile katkı sağlayabilir.(107)

Aterosklerotik plakta tüm bu inflamatuvar yanıt olurken, immün sistem bir yandan da inflamasyonu baskılayacak sitokinler üretir. İL-10 ve TGF- β 1 bunlardan en çok bilinen ve aterosklerozda en çok araştırılan antiinflamatuvar sitokinlerdir.

İL-10 genel olarak T hücreleri, DC hücreler ve monosit/makrofajlar tarafından üretilen ve immün sistemin birçok basamığını baskılayan(antijen sunumu baskılama, Th1 ve Th2 den sitokin salınımı engelleme gibi) pleotropik bir sitokindir. İL-10, İL-10 reseptör kompleksine bağlıdır ve damar duvarındaki inflamasyonu baskılama da aktif rol oynar. İL-10'un antiaterojenik etkileri ateroskleroza yatkınlığı olan fare modüllerinde kazanım ve kaybedim fonksiyon stratejileriyle gösterilmiştir.

İL-10'un ayrıca lezyon genişliğini engelleyici ve plak stabilizasyonuna katkı sağlayıcı etkileri de vardır. Ancak proinflamatuvar sitokinler aterosklerotik plaklarda daha çok salgılanırken aksine, İL-10 aterosklerotik plaklarda daha az görülmüştür).108). TGF- β 1 güçlü bir anti-iflamatuvar, immunsupresif ve profibrotik sitokindir. TGF- β 1 Lökositlerin lezyona toplanmasını ve köpük hücrelere dönüşümünü inhibe ederken aynı zamanda Th1 tipi cevabı da engeller. TGF- β 1 plak stabilizasyonunu artırıcı etkisini ise, kollajenlerin ve düz kas hücrelerinin sentezini artırarak ve MMP sentezini engelleyerek yapar. İlerlemiş ateroskleroz plaklarda ki azalmış İL-10 ve TGF- β 1 seviyeleri akut koroner sendrom gelişimi ile ilişkili iken, yüksek dozajlardaki İL-10 ve TGF- β 1 seviyeleri koroner arter hastalığında faydalı sonuçlar sağlamıştır (109). Özetle antiinflamatuvar/proinflamatuvar sitokinler arasındaki denge aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde ve akut koroner sendromlarının başlangıcında büyük rol oynamaktadır.

2.6 İNTERLÖKİN-35

2.6.1 İNTERLÖKİN 35 YAPISI VE ÜRETİMİ.

İL-35, 2007 yılında tanımlanmış olan ve İL-12'nin alfa ve İL-27 beta zincirlerinin birleşmesi ile oluşmuş heterodimerbir sitokindir. İL-35 genelde tanımlanırken İL-12 α zinciri yerine p35, İL-27 nin β zinciri yerine ise EBI3 terimleri kullanılarak adlandırılır. İL-27 β nin EBI3 olarak adlandırılmasının nedeni EBV enfeksiyonun takiben B lenfositlerde tanımlanan EBI3(EBV induced gene 3) gen bölgesinden üretilmesidir. Kısacası il-35 alfa zincir p35 ve beta zincir EBI3'den oluşan İL-12 sitokin ailesine mensup antiinflamatuvar bir sitokindir. Bu iki alt birim İL-35 dışında diğer sitokinlerin bileşenlerini de oluşturur. P35 birimi p40 alt birimi ile bağlanarak İL-12'yi oluştururken, EBI3 alt birimide de İL-12 ailesinin diğer üyelerinden olan İL-27'yi oluşturmak için p28 alt birimi ile bağlanır

Diğer antiinflamatuvar sitokinlerin aksine İL-35 üretimi genelde proinflamatuvar yanıtla bağlı olarak indüklenebilme özelliğine sahiptir. Uyarılmış Treg hücrelerinde İL-35 üretiminin olması ancak uyarılmayan Treg hücrelerde İL-35 ifade edilmemesi İL-35 indüklenebilir bir sitokin olduğunun kanıtıdır. İL-35 esas olarak Treg hücrelerde üretilse de bu hücreler dışında CD4+ Fox T hücreleri gibi T hücrelerince ve ayrıca immatür dentritik hücreleri, mikrovasküler endotel hücreleri ve intestinal epitelyum hücreleri gibi non-T hücrelerde de proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle üretilir.

İL-35 oluşturan her iki alt zincirin yani EBI3 (il-27 β) ve p35'in (il-12 α) kodlandığı gen üzerindeki promotor bölgelerde (Promotörler, transkripsiyon işlemi için gerekli olan ve RNA polimerazın sağlam bir şekilde bağlanabildiği özgün DNA parçacıkları) proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- κ B için yüksek frekansda bağlanma alanları içerdiği görülmektedir. Dolayısıyla NF- κ B proinflamatuvar uyarılarda il-35 'in up regüle edilmesine aracılık eder. NF- κ B sinyalinin kısıtlanması ile her iki İL-35 alt biriminin ekspresyonunun engellendiğinin görülmesi NF- κ B'nin proinflamatuvar durumlarda İL-35 salgılanmasını uyardığının kanıtıdır. TGF- β 1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin gen bölgesinde NF- κ B gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörleri için bağlanma yerlerinin olmaması İL-35 aksine diğer antiinflamatuvar sitokinlerin proinflamatuvar yanıtla sekonder indüklenmediğini düşündürmektedir. Bunlara ek olarak İL-12 α zincirinin üretiminden sorumlu olan İL-12A geni üzerindeki promotor bölgeler AP-1 ve HSF-1 gibi transkripsiyon faktörleri için, EBI3

gen bölgesindeki promoter bölgeler ise GR ve IRF-1 gibi transkripsiyon faktörleri için bağlanma bölgesi oluşturur.

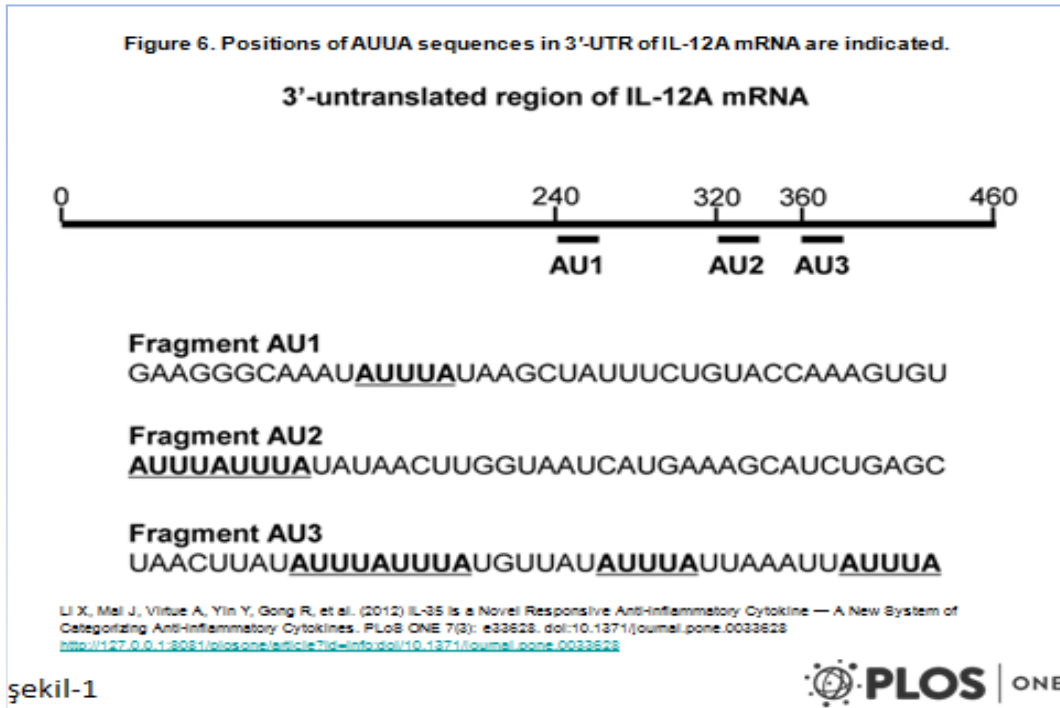
Lİ diğer araştırmacılar farklı dokularda ki İL-35 ekspresyonun intraselüler DNA metilasyon durumuna bağlı olabileceğini gözlemlemişlerdir. Global DNA hipometilasyonu EBI3 ve İL-12A ekspresyon seviyelerine olumlu şekilde yansırken, aksine DNA hipermetilasyonunun ise İL-35 üretimi baskıladığını göstermişlerdir. Azasitidine (Azasitidin, DNA hipometile edici antineoplastik bir ajandır) ile tedavi edilen melanoma hücrelerinde, İL-35 alt birim transkripsiyonlarının artmış ekspresyon göstermesi metilasyon/dimetilasyon gibi epigenetik mekanizmlarla bu sitokinin ekspresyonu kontrol edilebileceğini göstermektedir. Ateroskleroz gibi kronik enflamatuar hastalıklarda damarlardaki DNA metilasyon statüsünün hiperhomosisteinemi gibi metabolik stres ile ilişkili faktörler tarafından değiştirilebilmesi de aterosklerozda metilasyon/dimetilasyon mekanizmaları kullanarak İL-35 üretiminin düzenlenebildiğini düşündürmektedir.

İL-35 oluşturan alt birimlere tek tek baktığımızda ise aslında bu sitokinin neden sadece inflamasyon durumunda tespit edildiği, iflamasyon sonrasında indüklenmesinin nasıl inhibe olduğu daha net anlaşılır. İL-35'in alt birimi olan EBI3'e ait mRNA üzerinde 3'UTR (3'untranslated region) adlı bir bölgenin var olduğu ve bu bölgede mikroRNA'ların(miRs) bağlanması için çoklu alanlar olduğu bulunmuştur. Bu durum miR'lerin EBI3 ekspresyonun düzenlenmesinde önemli rol aldığını gösterir. Bunlardan proaterojenik etkileri olan miR27, miR27a, miR185 ve miR663 gibi mikroRNA'lar potansiyel olarak EBI3 bölgesine bağlanabilir ve İL-35 salınımını kısıtlar. P35(İL-12 α) zincirinin üretildiği gen olan İL-12A ait mRNA üzerinde de 3'UTR (3'untranslated region) bölgesinin var olduğu ve bu bölgenin p35 zincirinin yarılanma ömrü ve stabilitesini ayarladığı bulunmuştur (bkz. şekil 1)

Ayrıca 3'UTR (3'untranslated region) bölgesinde üç adet AU zengini kodon mevcuttur ve bu kodanların p35 üretimin kısıtlayıcı etkilerinin olduğu bulunmuştur (bkz. şekil 2)

Bu nedenle EBI3'ün aksine p35 zincirinin indüklenmesinin daha zor olduğu ve İL-35 up-regülasyonunda sınırlayıcı rol aldığı gösterilmiştir. Her iki alt zincirin üretildiği gen bölgesindeki araştırmalar ve varılan sonuçlar hücreler düzeyindeki yoğunlukları ile de örtüşmektedir. Örneğin her iki alt zincir ayrı ayrı incelendiğinde sağlıklı kişilerde EBI3 plasental trofoblast hücrelerinde, active DC hücrelerinde ve lenfositlerde yüksek seviyede salgılanırken, p35 geni birçok hücre kültüründe düşük seviyede exprese edilir. Bununla birlikte her iki alt birimde sağlıklı kişilerin kalp ve damarlarında exprese edilmez.

Bu durum daha öncede bahseldiği gibi İL-35'in sadece inflamasyon durumunda damar duvarında arttığına kanıttır. EBI3/p35 heterodimerleri çıkarılmış farelerde otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların artmış olarak gösterilmesi EBI3 ve p35 ikilisinin önemli bir immünmodülatör olduğu olduğunu göstermektedir



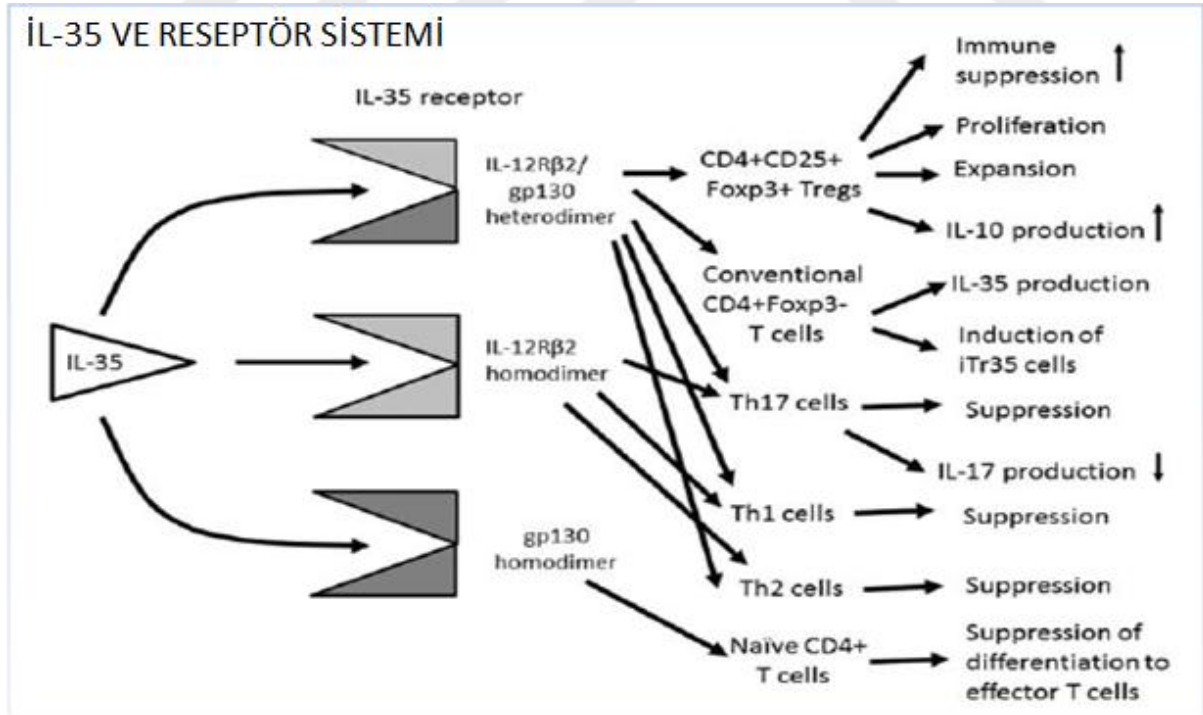
Şekil 1 IL12A ait mRNA 3'UTR bölgesi

İL-35 ile bilinmesi gereken ana konulardan biride daha önceden var olmayan sadece inflamasyon esnasında ortaya çıktığı gözlenen yeni bir Treg hücre türünün oluşmasını indüklemesidir. Daha açık bir anlatımla İL-35 hayvanlarda ve insanlarda baskılanmış hedef Teff hücrelerinin Foxp3-bağımsız Treg hücrelere dönüşmesine neden olur. Dönüşüme uğramış Foxp3-bağımsız Treg hücreleri iTR35 olarak da isimlendirilir. iTR35, hem insan ve hem fare İL-35'i tarafından etkili şekilde indüklenir. Bununla birlikte iTR35, insan rhinovirus tarafından aktive edilmiş dentritik hücrelerle birlikte (R-DC) ile birlikte ko-kültürize edildiğinde, indüklenebilir ve İL-35 salgılayabilir. Bu etkinin R-DC üzerindeki inhibitor reseptörlerin(siloadhezin ve B7-H1) bloke edilmesiyle tersine çevrilmesi, iTR35'in İL-35 ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir. Kısacası inflamasyon esnasında İL-35 kendi salgılanmasını ve antiinflamatuvar etkilerini artırmak için İTR35 isimli

yeni bir Treg oluşumunu indükler ve İTR35 ile İL-35 arasında birbirlerinin etkileri artıracak şekilde pozitif-feedback oluşur.

2.6.2 İL-35 RESEPTÖR/SİNYAL YOLU

İL-35, hüresel etkisini tek bir IL-12R β 2/gp130 heterodimer reseptör kompleksi ile ya da ayrı ayrı gp130 ve IL-12R β 2 gibi homodimer reseptörler aracılığı gösterir. IL-12R β 2 geninin ürünü olan IL-12R β 2 zinciri, İL-12 reseptörü oluşturmak üzere ve IL-12R β 1 ile birleşir. Ve IL-12R β 2 çoğunlukla NK hücreler, dentritik hücreler ve aktive edilmiş T lenfositler tarafından exprese edilir. Th1 hücreleri diğer T hücrelerine nazaran daha yüksek seviyede IL-12R β 2 üretir. gp130 ise IL6ST gen bölgesi tarafından kodlanır ve aynı zamanda bu bölgeden exprese edilir. gp130 reseptörü İL-27 gibi İL-12 ailesine ait sitokinlerin sinyallerine aracılık ettiği gibi, İL-6 gibi non İL-12 ailesinden olan sitokinlerin uyarılarına da aracılık eder. IL-12R β 2 ve gp130 homodimerleri İL-35 etkilerine ayrı ayrı aracılık etsede, İL-35 maksimal etkisini İL-12R β 2/gp130 reseptör kompleksi üzerinden gösterir. Bu reseptör kompleksi konvansiyonel T hücrelerinin iTR35 hücrelerine dönüşmesi için kesinlikle gereklidir. IL-12R β 2 ve gp130 homodimerleri kısmi İL-35 bağımlı supresyonu desteklemek için yeterlidir ama iTR35 hücrelerinin formasyonu için yeterli değildir.



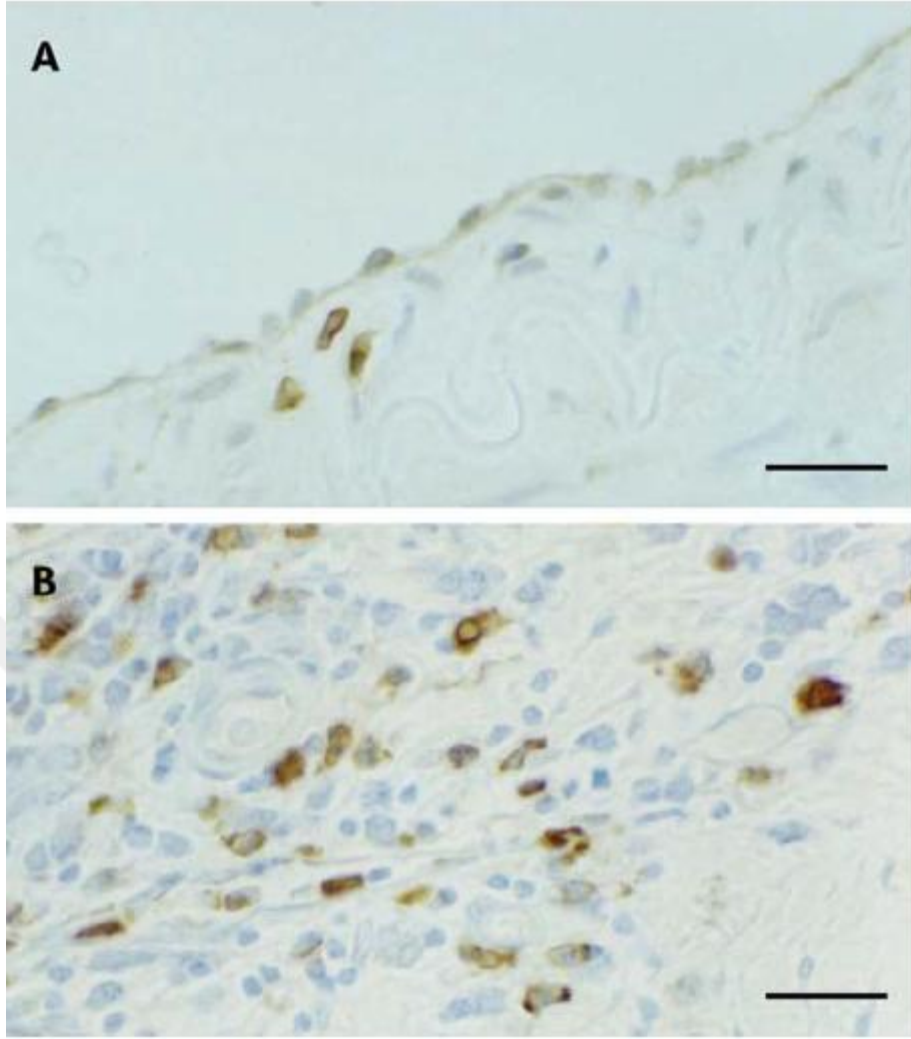
İL-35 reseptöre bağlandıktan sonra JAK sinyal yolu aktive olur. Bu da hücre içi fosforilasyona ve ileri nükleer traslokasyon yoluyla STAT ailesinin aktivasyonuna neden olur.

Çoğu STAT ailesi fosforilasyonla uyarılabilmesine rağmen sadece STAT1 ve STAT4, İL-35'in intrasülüler etkisine aracılık eder.

2.6.3 İNTERLÖKİN-35 VE ATEROSKLEROZ

İL-35 bileşenlerinin aterosklerotik plaklarda gösterilmesi ve bu bileşenlerin çeşitli stimulanlarda indüklenebilmesi ile birlikte İL-35'in aterosklerotik süreçteki fonksiyonu ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. İL-35 anti-aterosklerotik etki gösteren güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir ve sadece ateroskleroz gibi kronik ve uzun süren inflamasyon durumunda üretilir).şekil-1) İL-35, Treg hücrelerince üretilir ve bir kez üretildikten sonra bu hücrelerin etkilerini düzenlemede önemli rol oynar. EBI3 veya p35 birimleri çıkarılmış farelerde, Treg hücrelerinin düzenleyici aktivitesi normal tip Treg hücrelere göre azalmış olarak bulunması, İL35'in T regülatör hücrelerinin düzenleyici aktivitesi açısından kritik rol oynadığını göstermektedir Kısacası İL-35 T reg hücrelerden salındıktan sonra bu hücrelerin inflamasyonu baskılama kapasitesinin artırır.

İL-35, Th1 hücrelerinin Th17 gibi proinflamatuvar hücrelere dönüşümünü engelleyerek ve ayrıca hayvanlarda ve insanlarda baskılanmış hedef Teff hücrelerinin Foxp3-bağımsız Treg hücrelere dönüşmesini sağlayarak çok yönlü antiinflamatuvar etki gösteren bir sitokindir. Dönüşüme uğramış Foxp3-bağımsız Treg hücreleri iTR35 olarak da isimlendirilir).104-106) iTR35, hem insan ve hem fare İL-35'i tarafından etkili şekilde indüklenir. İL35, iTr35 hücrelerinin üretimini indüklenmesi ve Teff hücrelerinin proliferasyonunu baskılaması yanında,biyolojik etkilerini İL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını düzenleyerek ve diğer hedef hücre aktivitelerini inhibe ederek gösterir.Ayrıca deneysel modellerde EBI3/p35 ikilisinin meydana getirdiği İL-35'in ,kollajen ile indüklenmiş artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve İL-17 bağlantılı alerjik solunum yolu gibi hastalıkları azalttığı gösterilmiştir.(15-16)



resim 1 A normal intimada İL-35 görünümü. B aterosklerotik dokuda İL-35 görünümü

(resim San Diego, CA; mAb 15K8D10) and immunoperoxidase technique. Bars = 50 μ m (A, B).)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız ileriye dönük gözlemsel ve kesitsel çalışma olarak tasarlandı. Hasta gurubu; Ocak 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve objektif iskemi tespit edilerek koroner anjiyografi sonucu stabil koroner arter hastalığı tespit edilen, ardışık seçilen 60(42 E,18 K) hastadan oluşturuldu. Kontrol gurubu ise objektif iskemi tespit edilmesine rağmen koroner anjiyografi sonucu normal epikardiyal koroner arterlere sahip olan ve ardışık seçilen 46(28 E,18 K) hastadan oluşturuldu. Çalışmaya 60 hasta grubu, 46 kontrol grubu olmak üzere toplam 106 hasta dahil edildi

Dışlanma kriterleri olarak; önceden koroner arter hastalığı tanısı almış olmak, koroner ektazi varlığı, koroner yavaş akım fenomeni varlığı, miyokardiyal köprü varlığı, akut koroner sendrom varlığı, valvüler kalp hastalığı varlığı, perikardit, miyokardit, kardiyomiyopati varlığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, atriyal fibrilasyon varlığı, renal disfonksiyon (kreatinin>1.5 mg/dl), otoimmün hastalık varlığı, neoplazi varlığı, tiroid disfonksiyonu varlığı olarak belirlendi

Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, tütün içiciliği, ailede KAH hikayesi ve kullandığı ilaçlar açısından ayrıntılı sorgulanıp sonuçlar kayıt edildi. Ailede KAH hikayesi; birinci derece erkek yakınlarında 55 yaşından, kadınlarda ise 65 yaşından küçük KAH tanısı almış olmak olarak kabul edildi. Tüm hastalardan detaylı anamnez alınıp sistemik fizik muayene yapıldı. Beden kitle indeksi ölçümleri yapıldı.

Herhangi bir antihipertansif tedavi altında olanlar veya herhangi bir koldan ölçülen sistolik tansiyon ≥ 140 mmhg veya diyastolik tansiyon ≥ 90 mmhg olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Hiperlipidemi öyküsü; son 6 ay içinde antihiperlipidemik tedavi alması yada herhangi bir zamanda en az 8 saatlik açlık sonrasında bakılan lipid profilinde LDL >160 mg/dl veya total kolesterol >240 mg/dl veya trigliserit >160 mg/dl tespit edilmesi olarak kabul edildi. Hastalara diyabetes mellitus tanısı açlık plazma glukozunun 126 mgr/dl veya üzerinde olması veya halen antidiyabetik tedavi görme olarak tanımlandı

Ekokardiyografik değerlendirme, Vivid 7 (GE Medical systems, USA) 1.5-3.3 Mhz prob ile sol yana yatar durumda yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $>50\%$ olan hastalar sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olarak kabul edildi

Hastalarda Objektif İskemi Tespiti; Hastalarda objektif iskemi tespitinde egzersiz stres testi kullanıldı. Modifiye Bruce protokülüne göre yapılan egzersiz stres testi sırasında tüm hastaların dinlenme durumunda, zirve egzersiz sırasında ve dinlenme evresinin sonunda 12 kanallı elektrokardiyogram kayıtları, sistolik ve diyastolik kan basınçları , kalp hızları kayıt altına alındı. Egzersiz EKG kayıtlarında; J noktasından 60-80 ms sonra, en az 2 derivasyonda ve en az 1 mm horizontal veya downsloping ST segment çökmesi anlamlı iskemik değişiklik varlığı yani anormal egzersiz stres testi olarak yorumlandı. Hastalarda egzersiz stres testi sonucu risk belirlenmesi için Duke treadmill skoru hesaplandı.^[11] Bu skora göre orta ve yüksek risk skoruna sahip olan hastalara koroner anjiyografi planlandı.^[11] Ayrıca bazal EKG' lerinde sol dal bloğu varlığı, sol ventrikül hipertrofisine sekonder ST depresyonu olan hastalar , bazal EKG' de 1mm ve daha fazla ST depresyonu olan hastalara, egzersiz stres testi sonucu şüpheli olarak değerlendirilen veya düşük egzersiz kapasitesine sahip olan hastalarda iskemi varlığı miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirildi. Reversible perfüzyon defektine sahip olan ve iskemi derecelendirilmesinde orta veya ciddi iskemi tespit edilen hastalara da koroner anjiyografi yapıldı.

Laboratuvar Parametreleri

Tüm hastalardan perkutan koroner anjiyografi öncesi İL-35 analizi yapılmak üzere EDTA'lı tüpe 2 cc venöz kan örneği alındı. Deneklerden elde edilen venöz kan numuneleri 25 santigrad derecede 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz zamanına kadar polipropilen yapıdaki tüplerde, -80 santigrad derecede dondurularak saklandı. Diğer tüplerden elde edilen serum örneklerinden aynı gün, rutin biyokimya analizleri Beckman Coulter marka AU5800 model biyokimya otoanalizöründe ve hormon testleri yine Beckman Coulter marka UniCel DxI800 Immunoassay analizöründe orjinal kitleriyle çalışıldı (Beckman Coulter Inc, U.S.A). Kan sayımı analizi, EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde Beckman Coulter marka LH 750 model analizörde yapıldı.

Serum İL-35 Düzeyinin Belirlenmesi

Tüm örnekler toplandıktan sonra, saklanan serum örnekleri İL-35 analizi için çözündürülüp oda sıcaklığına getirildi. İL-35 analizi için biyotin bazlı çift antikor sandviç teknolojisine dayalı (ELISA) kiti kullanıldı. İnterlökin 35 monoklonal antikor ile önceden kaplanmış oyuklara İL-35 eklendi ve daha sonra inkübe edildi. Inkübasyondan sonra, immün kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile birleştirmek için biotin ile işaretlenmiş anti IL-35 antikorları eklendi. İnkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmamış enzimleri çıkarıldı, daha sonra A ve B substratları eklendi . Elde edilen solüsyonun tonları ile il-35 konsantrasyonları korole olarak görüldü. Sonuçlar ng/ml olarak bildirildi. Analizin intraassay ve interassay % CV leri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak hesaplandı.

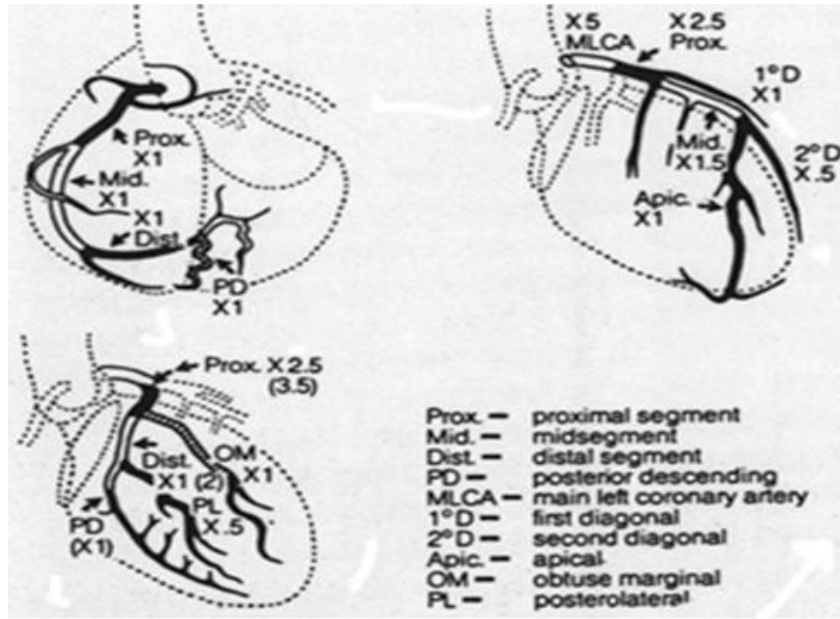
Çalışma Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2012/18/02) ve çalışmaya dahil edilen hastaların tamamından aydınlatılmış onam alındı.

KORONER ANJİYOĞRAFI

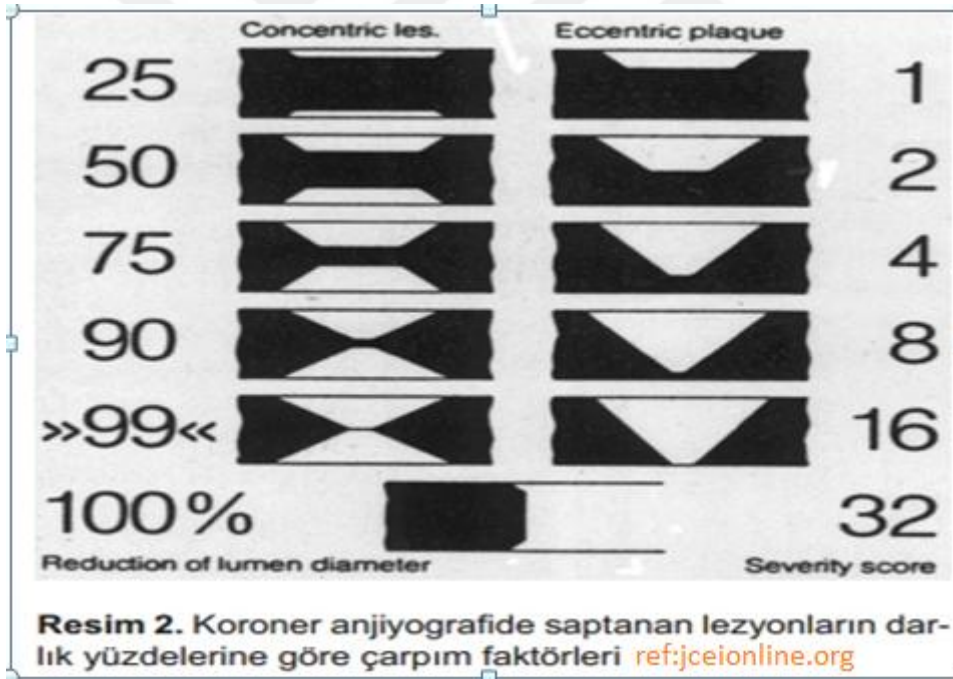
Tüm olgulara, sağ femoral yaklaşımla, standart Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiogram analizleri uzman kardiyologlar tarafından yapıldı. Hastaların, tüm epikardiyal koroner arterlerinde (yan dallar dahil) anjiyografik olarak plak, kenar düzensizliği, ektazi ve yavaş akımı yok ise koroner arterleri normal, yukarıda sayılan durumların en az birinin varlığında koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalar ise en az bir koroner arterinde \geq %50 darlık saptananlar tıkaçıcı koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi. En az bir koroner arterinde $<$ %50 darlık saptananlar ise tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığı olarak değerlendirildi.

KAH kompleksitesini hesaplamak için Syntax skor sistemi kullanıldı. Syntax skor sistemi, koroner arter vasküler yapısı ve lezyon sayısını, yerleşim yerini, fonksiyonel etkisini ve kompleksitesini karakterize eden son zamanlarda öne sürülmüş değerli bir araçtır. Syntax skorlaması sağ ya da sol dominans, lezyonun bifürkasyonu, trifikasyon ya da aorto-ostiyal olması, ciddi kıvrımlaşma göstermesi, ağır kalsifikasyon, trombüs, yaygın hastalık, hastalıklı segmentin 20 mm'den uzun olması bileşenlerinden oluşmaktadır.(116) Total oklüzyon anjiyografik %100 çap daralması ve TIMI 0 (Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial) olarak kabul edildi. Hastalıklı segmentin proksimalinde bir ya da daha fazla 90 dereceden fazla bükülme ya da iki ya da daha çok 45-90 derece arası bükülme kıvrımlaşma olarak kabul edildi. Hesaplanan Syntax skoru ; 22 ve altında olan hastalar düşük syntax skorlu, 23- 32 arasında olan hastalar orta syntax skorlu, 33 ve üzerinde olan hastalar ise yüksek syntax skorlu olarak değerlendirildi. Syntax skoru hesaplanırken; www.syntaxscore.com adresindeki online hesaplama yazılımı 2.11 sürümü kullanıldı.

Koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için Gensini skorlaması kullanıldı.(117) Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı (Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2.5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak her hasta grubunun Gensini Skoru elde edildi (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Koroner anjiyografide saptanan lezyonların koroner anatomik yerleşimlerine göre kullanılan çarpım faktörleri ref:jceionline.org



İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı analizler ortanca(medyan) \pm standart sapma kullanılarak verildi. Normal dağılımı olmayan parametreler gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile normal dağılımı olan parametreler ise student-t testi ile karşılaştırıldı. Yaş(<50 veya \geq 50), cinsiyet(kadın veya erkek), sigara kullanımı, DM, HT, HPL, BMI(25'in üstü ve altı, 30'un üstü ve altı), Gensini skor (20'nin üstü ve altı), Syntax skor (22'nin üstü ve altı) gibi kategorik değişkenlerin sıklıkları koroner arter hastalığı (KAH) ve kontrol gruplarına göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark olup olmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda) kullanılarak karşılaştırıldı. En az biri normal dağılmayan yada ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile, her iki değişkenin normal dağıldığı durumlarda ise Pearson testi ile hesaplandı. IL35 düzeyinin KAH olan ve olmayan olguları ayırmada kullanılabilceği kestirim (cut-off) değerleri ROC analizi ile hesaplandı. Seçilen cut-off değerlerinin sensitivite, spesifite, negatif prediktif ve pozitif prediktif değerleri kare testi ile hesaplandı. Son olarak, KAH oluşumunda etkili olduğu bilinen risk faktörleri ile IL35 düzeyleri alınarak oluşturulan çok değişkenli modelde IL 35'in KAH oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı lojistik regresyon analiziyle araştırıldı. Hosmer ve Lemeshow testi ile oluşturulan modelin yeterliliği ve uygunluğu değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma süresince koroner anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında koroner iskemi ön tanısı ile yapılan koroner anjiyogram sonuçlarına göre KAH saptanan 60 (18 kadın, 42 erkek) (%50) gönüllü hasta grubuna, anatomik ve akım dinamiği olarak normal koroner saptanan 46 (18 kadın, 28 erkek) (%40) gönüllü ise kontrol grubuna dahil edildi. Koroner arter hastalığı olan hastalar ve kontrol grubunun özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir

Yaş: KAH grubunda yaş ortalaması 59 ± 9.1 yaş iken kontrol grubunun yaş ortalaması 54.5 ± 8.9 yaş olarak izlenmiş olup kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubuna göre daha düşük izlendiği görüldü ki bu durum hasta grubundaki sayının biraz daha fazla olması ile ilişkili olabilir Hasta grubunda 50 yaş ve üzeri olan kişilerin oranı %78,3 izlendi.

Cinsiyet: KAH grubunun %70’i (n:42) erkek %30’u (n:18) kadın, kontrol grubunun ise %60,9’u(n:28) erkek %39’u (n:18) kadın cinsiyette izlenmiş olup iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunda erkek cinsiyet oranının fazla olması dikkat çekmektedir.

Sigara: KAH grubunda 38 kişide (%34) kontrol grubunda ise 12 kişide (%26) sigara hikayesi saptanmış olup içenler arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken her iki grupta sigara içmeyenler arasında anlamlı fark izlenmedi.

Diabetes Mellitus: Hasta grubunda DM sıklığı %36 oranında izlenmiş olup kontrol grubunda %21 oranında saptanmıştır. DM açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Hipertansiyon: KAH grubunda %63 hipertansif izlenmiş olup kontrol grubunda bu oran %45 oranında izlenmiştir. Sayısal olarak hasta grubunun kendi içinde ve kontrol grubuna göre HT oranı fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Hiperlipidemi: KAE grubunda %26 kontrol grubunda %19 oranında HL hikayesi saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark izlemedi ($p>0.05$).

BMİ: KAH grubunda ortalama BMİ oranı $26.3\pm 4,4$ iken kontrol grubunda bu oran $28,3\pm 3.3$ izlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Koroner arter hastalığı olan hastalar ve kontrol grubunun özellikleri tablo 1’de özetlenmiştir

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Hasta (%)	Kontrol (%)	P
Sayı	60(100)	46(100)	
Yaş (median±SD)	59±9,1	54.5(8.9)	0.013*
Yaş			0,48
<50	13(21,7)	12(26,1)	
≥50	47(78,3)	34(73,9)	
Cinsiyet			
Erkek	42(70)	28(60,9)	0,32
Kadın	18(30)	18(39,1)	
Sigara			
Yok	22(36,7)	34(73,9)	<0,001
Var	38(63,3)	12(26,1)	
DM			
Yok	38(63,3)	36(78,3)	0,09
Var	22(36,7)	10(21,7)	
HT			
Yok	22(36,7)	25(54,3)	0,07
Var	38(63,3)	21(45,7)	
HPL			
Yok	44(73,3)	37(80,4)	
Var	16(26,7)	9(19,6)	
BMI (median±SD)	26,3±4,4	28,2±3,8	0.07*
BMI			
BMI<25	15(25)	4(8,7)	0,014
BMI≥25	45(75)	42(91,3)	
BMI			
BMI<30	44(73,3)	32(69,6)	0,8
BMI≥30	16(26,7)	14(30,4)	

Ki-kare testi, *Student t test

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan istatistiksel analizde hasta grubunda antiinflamatuvar sitokin olan IL-35 düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (tablo2, şekil 1) Gruplar karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı grubunda kontrollere göre lökosit, total kolesterol ve LDL değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek, trombosit sayısının ise daha az olduğu saptandı (tablo2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında IL-35 ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (median ±SD)	Kontrol (median ±SD)	P
IL-35	33,2±13,2	36,9±63,9	0,008
Kreatinin	0,8±0,3	0,8±0,2	0,43
LDL	149±39,3	116,5±35,9	<0,001*
Total kolesterol	229,5±47,1	190,5±46,3	<0,001*
HDL	44±9,9	45±12,7	0,98
Trigliserit	150,5±81	115,5±83,2	0,19*
Lökosit	8250±2670	6550±2030	0,006*
Hct	40,8±4,6	40,9±5	0,93
Hb	13,9±1,7	13,4±1,8	0,37*
Trombosit	248±104	270±64,7	0,015*
CRP	4,1±12	2,6±4	0,09
HbA1C(%)	5,9±1,7	5,8±0,6	0,45

Mann-Whitney U testi, *Student t test

Şekil 1. Koroner arter hastalığı ve kontrol grubunun serum IL-35 düzeyi düzeyleri (Box-plot)



Tüm grup ele alındığında HT, HPL, sigara, yaş, BMI, CRP yüksekliği, cinsiyet ve sigara kullanımı gibi parametrelere göre oluşturulan alt grupların IL-35 değerlerinin farklı olmadığı,

ancak tip 2 DM olan hastaların IL35 değerlerinin diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi. (tablo 3)

Tablo 3. Hasta alt gruplarında IL-35 değerlerinin karşılaştırılması

	Medyan±SD	P
Cinsiyet		0,55
Erkek	34,7±37,2	
Kadın	34,3±59,9	
Yaş		0,12
<50	38,1±58,9	
≥50	34,7±41,9	
HT		0,11
Yok	35,8±60,1	
Var	34±28,6	
DM		0,042
Yok	35±49,9	
Var	30,4±36,5	
Sigara		0,5
Yok	34,1±46,9	
Var	35±46,4	
HPL		0,56
Yok	34,1±46,9	
Var	34,6±45,9	
BMI		0,71
BMI<25	34,8±8	
BMI≥25	34,2±48,3	
BMI		0,13
BMI<30	35±44,6	
BMI≥30	30,7±45,2	
hs-CRP		0,61
<5mg/L	34,6±48,3	
≥5mg/L	33,4±43,4	

Kısaltmalar: HT:hipertansiyon, DM:tip 2 diabetes mellitus, BMI: beden kitle indeksi

Koroner arter hastalarındaki IL-35 düşüklüğünün tip 2 DM'ye bağlı olup olmadığını anlamak için diyabeti olan ve olmayan hastalarda KAH olan ve olmayan grupların İL-35 değerleri ayrıca karşılaştırıldı (tablo4)

Tablo 4. Tip2 DM varlığına göre koroner arter hastalığı grubu ile kontrol grubunun İL-35 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

	Değişkenler	KAH(+)	KAH(-)	P
DM(-)	hs-CRP	3,8±7,5	2,6±4,1	0,61
	IL35	34,4±14,5	40,6±65,2	0,021
DM(+)	hs-CRP	6,5±16,6	1,7±0,13	0,13
	IL35	29,6±10,4	33,4±61,1	0,18

Yapılan analizde diyabetik hastaların IL-35 düzeyinin KAH varlığından etkilenmediği; diyabetik olmayan hastalarda ise IL-35 değerinin KAH varlığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı(tablo4, şekil 3 ve 4). Dolayısıyla KAH varlığında diyabetten bağımsız olarak IL-35 düzeylerinin düştüğü sonucuna varıldı.

KAH grubunun IL-35 değerleri Gensini(<20 vs≥20) ve Syntax (<22 vs≥22) skorlarına göre ele alındığında Syntax skoruna göre IL-35 düzeyinin farklı olmadığı, Gensini skoru yüksek(≥20) olan hastaların IL-35 değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.(tablo5)

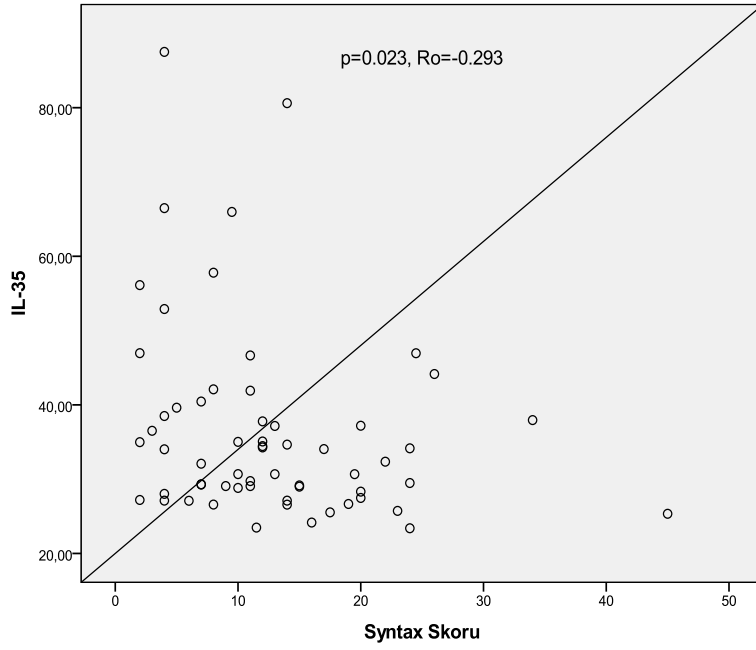
Tablo 5. Gensini ve Syntax skorlarına göre IL-35 düzeylerinin karşılaştırılması

		Hasta sayısı (%)	IL-35(medyan±SD)	P
Gensini	<20	23(38,3)	35±17,4	0,043*
	≥20	37(61,7)	30,7±8,6	
Syntax	<22	52(86,7)	33,2±13,7	0,51¥
	≥22	8(13,3)	31,8±8,9	

* Student t test, ¥ Mann Whitney U testi

Şekil 2. Gensini skoru ile IL -35 düzeyleri arasındaki ilişki

Şekil 2. Syntax skoru ile IL -35 düzeyleri arasındaki ilişki



Yapılan korelasyon analizinde IL-35 değerinin Syntax skoru hafif düzeyde fakat anlamlı negatif korelasyon gösterdiği izlendi.

Kan IL-35, lökosit, CRP, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri, yaş, BMI, Gensini ve Syntax skorlarının birbirleriyle ilişkisini belirlemek için yapılan korelasyon analizinde IL-35 değerinin Syntax skoru ve total kolesterol ile hafif düzeyde fakat anlamlı negatif korelasyon gösterdiği, Gensini ve Syntax skorunun anlamlı kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (tablo 6) Diğer parametreler ile IL35 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 6. IL-35 ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Rho	P	Değişkenler	Rho	p		
IL35	T.kolesterol	-0.204	0.036	IL35	Gensini	-0.208	0.11
IL35	Lökosit	0.12	0.2	IL35	Syntax	-0.293	0.023
IL35	hs-CRP	-0.03	0.75	Gensini	Syntax	0.733	<0.001

Kan IL-35 ve CRP değerinin KAH olan ve olmayan olguları ayırmadaki tanısal gücü ve potansiyel cut-off değerleri ile her bir cut-off değerinin sensitivite,spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri tablo 7 ve 8'de özetlenmiş ve ROC eğrileri şekil 7de gösterilmiştir.

Tablo 7. IL-35 için belirlenen kestirim değerleri ve AUC değerleri)

	AUC	SE	95%CI	P
IL35	0.354	0.056	0.24-0.46	0.011
kestirim değeri=29.1	0.431	0.056	0.32-0.54	0.22
kestirim değeri =33.3	0.446	0.056	0.33-0.55	0.33
kestirim değeri =34.8	0.412	0.056	0.3-0.52	0.14
kestirim değeri =37.5	0.414	0.056	0.3-0.52	0.11
hs-CRP	0.596	0.056	0.48-0.7	0.095

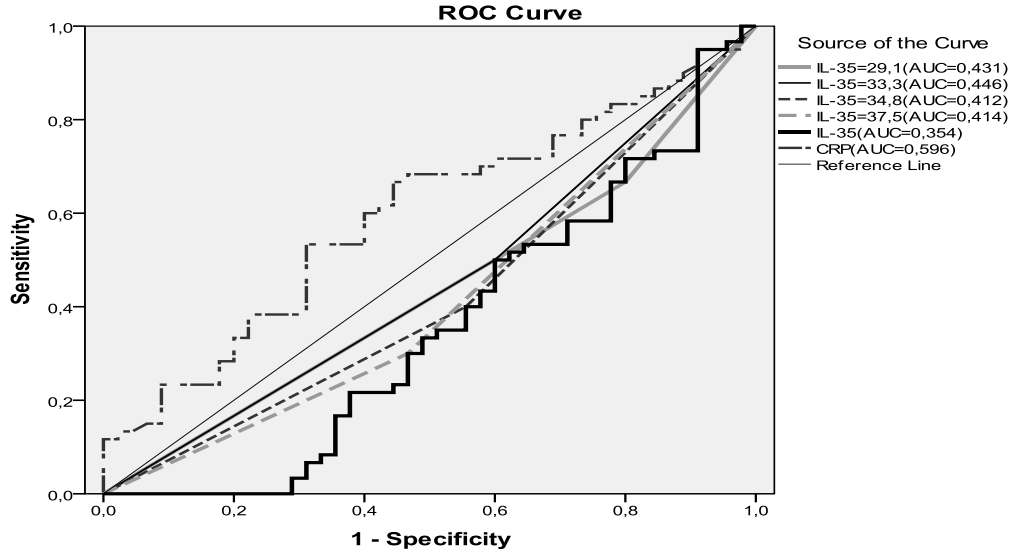
AUC: area under the curve, SE:standart error, CI:confidence interval

Table 8. IL-35 kestirim değerlerinin tanısal özellikleri

Kestirim değeri	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	PPV(%)	NPV(%)	Kappa Value
29.1	33.3	80.4	69	48	0.12
33.3	50	60.8	62.5	48.2	0.1
34.8	60	56.5	64.3	52	0.16
37.5	70	47.8	63.6	55	0.18

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

Şekil 4. IL-35 ve CRP değerlerinin KAH varlığı açısından tanısal gücü ve potansiyel kestirim değerleri(ROCanalizi)



Kan IL-35 ve CRP değerinin KAH olan ve olmayan olguları ayırmadaki tanısal gücü ve potansiyel kestirim değerleri ile her bir kestirim değerinin sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri.

Son olarak, IL-35, hiperlipidemi, cinsiyet, yaş, hipertansiyon, tip 2 DM ve sigara kullanımının dahil edildiği çok değişkenli analizde, sadece tip 2 DM($p=0,049$, $RR=3,44$, $GA:1,004-11,8$), sigara kullanımı($p<0,001$, $RR=11,27$, $GA:3,45-36,83$) ve IL-35 düzeyinin($p=0,017$, $RR=1,02$, $GA:1,005 -1,053$) KAH varlığı üzerine bağımsız etkisinin olduğu belirlendi (tablo 9)

Tablo 9. Koroner arter hastalığı oluşumunda etkili faktörlerin çok değişkenli analizde incelenmesi

Değişkenler	RR	%95 Güven Aralığı	P
Hiperlipidemi	1,22	0,34-4,34	0,75
Cinsiyet	0,9	0,27-2,98	0,87
Yaş	0,96	0,91-1,02	0,23
Hipertansiyon	1,7	0,56-5,15	0,34
Tip 2 Diabetes	3,44	1,004-11,8	0,049
Sigara	11,27	3,45-36,83	<0,001
IL-35	1,02	1,005-1,053	0,017

Kısaltmalar: Lojistik regresyon analizi, RR: risk ratio



TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli sonucu serum İL-35 düzeyinin kararlı koroner arter hastalığı grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanması ve ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığını ile kompleksliğini gösteren Gensini ve Syntax skoru ile serum İL-35 düzeyi arasında negatif yönde korelasyon saptanmış olmasıdır.

Bilindiği gibi ateroskeloz multifkatöryel, başlangıçtan progresyona kadar her basamığında enflamasyon ve kompleks immün cevabın rol aldığı kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. İnflamasyon kaskadında yer alan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında ki denge plak stabilizasyonu ve ateroskleroz preogresyonu ile doğrudan ilişkilidir.. Düşük İL-35 düzeyi koronar arter hastalığındaki yetersiz antiinflamatuvar yanıtın göstergesi olmakla birlikte aynı zamanda KAH'daki inflamasyon dolaylı göstergesidir. . Çünkü il-35 ise normalde periferik kanda saptanmaz ve sadece inflamasyon durumunda indüklenir ve tespit edilebilir. Bu nedenle çalışmamızda saptadığımız düşük İL-35 koroner arter hastalarında inflamasyonu gösteren yeni bir biomarkır olarak gösterilebilir. Nitekim Temple Üniversitesinde fareler üzerinde yapılan çalışmalarda sağlıklı deneklerin doku profillerinde İL-35 tespit edilememiş ancak dışarıdan oluşturulan inflamatuvar yanıtta sekonder olarak İL-35 doku örneklerinde arttığını göstermişleridir.(111) Yine KEMPE ve arkadaşlarının(2009) semptomatik karotis plaklı hastalardan elde ettikleri plak örneklerinde İL-35'in hemen hemen tüm ileri düzey lezyonlarda endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından güçlü exprese edildiğini göstermişler ancak sağlıklı intimada tespit edememişlerdir(112). Ayrıca koroner arter hastalarında İL-35 düşüklüğü ile inflamasyonn şiddeti arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Şöyle ki, aterosklerozda antiinflamatuvar yanıt ne kadar yetersizse plaktaki inflamasyon yanıtı okadar fazla olur, yani İL-35 düzeyi ne kadar düşükse koroner arterlerde ateroskleroz yükü okadar fazladır. Yanmei ve arkadaşlarının infalmatuar bağırsak hastalıklarında yaptığı çalışma bu tezi doğrular niteliktedir.Bu çalışmada Yanmei ve arkadaşlarını inflamatuvar bağırsak hastalıklarında il-35 düzeyinin azaldığı ve bu azalma ile hastalığın şiddetinin korele olduğunu saptamışlardır.(113) Tüm bu veriler İL-35'in iflamasyonda sekonder arttığını ve düşük düzeylerinin inflmasyonu şiddeti yani ateroskleroz yükü ile ilişkili olduğunu gösterir.

Çalışmamızın saptadığımız diğer bir önemli sonuç ise koroner aterosklerozun yaygınlığını ile kompleksliğini gösteren Gensini ve Syntax skoru ile İL-35 düzeyi arasında korelasyon saptanmış olmasıdır. Düşük il-35 düzeyinin ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve kompleksliyle doğrudan ilişkili olması önemlidir.Çünkü bizim bilgilerimize göre litatürde KAH yaygınlığı ile İL-35 arasında korelasyon olduğunu gösteren herhangi veri yoktur.Yakın zamanda Lin Y. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum İL-35 düzeyi normal koroner arter saptanan hastalar ile kararlı koroner arter hastalığı ve Akut MI kliniği olan hasta grupları arasında değerlendirilmiştir.(114) Bu çalışmada serum İL-35 düzeyi kontrol grubuna oranla kararlı koroner arter hastalığı olan grupta ve Akut MI grubunda daha düşük saptanmış ancak lezyon yaygınlığı ve lezyon tipi ile İL-35 arasında bir ilişki saptanmamıştır. Lİ ve arkadaşları bu üç grupta en düşük İL-35 düzeyini Akut MI grubunda tespit etmişlerdir. Bu açıdan düşük İL-35 düzeyinin aterosklerozun yaygınlığından çok plak stabilasyonu ile ilişkili olduğunu ve koroner arter hastalarında klinik sonlanımı tahmin etmede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aslında İL-35 ile ilgili varılan her iki sonuçta İL-35'in koroner arter hastalığında ne kadar önemli bir sitokin olduğunu gösterir niteliktedir. Bu çalışma ve bizim çalışmamız koroner arter hastalığında İL-35 yönelik yapılan ilk klinik çalışmalardır. Bu açıdan düşük İL-35 düzeyinin koroner arter hastalığının yaygınlığı yada plak stabilasyonu ile ilişkili olup olmadığını anlamak için çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır

Çalışmada değerlendirdiğimiz diğer bir parametre hs-CRP'nin inflamasyonun hassas bir göstergesi olduğu yüksekliğinin KAH öngörmede bağımsız bir parametre olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamış ve yine hs-CRP ile İL-35 arasından yapılan korelasyon analizinde ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Burada hasta grubunda ki İL-35 düzeyi ile yine hasta grubunda ki hs-CRP değerleri arasında negatif yönde ilişki olması gerektiği düşünülebilir. Yine KAH grubu ile kontrol grubu arasındaki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmaması bu düşüncüyü doğrulayabilir. Ancak bu soru işaretlerinin giderilmesi için hs-CRP'ye daha ayrıntılı bakmak yeterli olacaktır. Bize göre bu farklılığın nedeni ise CRP'nin ateroskleroz yoğunluğundan ziyade plak kararsızlığı ve buna bağlı ilerde gelişebilecek kardiyovasküler olayları belirlemede daha spesifik ve güçlü bir belirteç olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle stabil KAH hastalarında aterosklerozun yaygınlığı için hs-CRP'e nazaran düşük İL-35 düzeyi daha iyi bir belirteç olabilir.

Her ne kadar bu çalışmanın doğrudan amacı olmasada İL-35 diğer antinflamatuar markırlardan ayıran indüklenbilme özelliğine değinmekte fayda vardır. Wang ve arakadaşları yaptıkları fare deneylerinde dışardan fenilbütirik asit(PBA) vererek fare Treg hücrelerine İL-35 salgılatmışlardır.(115) Buradan yola çıkarak deneysel fare modellerinde İL-35 sentezi artırılarak infalmatuar bağırsak hastalıkları ve kollejen ilişkili artrit gibi altta kronik inflmasyonun yattığı hastalıkları geriletmeyi başarmışlardır. Böylece hücrelerde İL-35 ekspresyonun düzenlenmesi ile ateroskleroz ve KAH'da yeni bir tedavi hedefi ortaya konabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bir diğer önemli kısıtlılığı ise hastaların sadece bir lümenografi olan koroner anjiografi ile değerlendirilmesi, IVUS ve OCT gibi hassas plak morfolojisi hakkında fikir veren girişimsel görüntüleme yöntemlerinin anjiografi ile birlikte kullanılmamasıdır Ayrıca çalışmada bütçe sorunu nedeni ile anti-inflmatuar sitokin olarak sadece İL-35 düzeyi çalışılması diğer antiinflamtuar sitokinlere(TGF-Bve il-10 gibi) bakılmamasıda çalışmada diğer bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır

SONUÇ:

İL-35 güçlü immunsupresif ve güçlü aniiinflamatuar etkileri olan yeni tanımlanmış bir sitokindir. Düşük İL-35 düzeyi KAH hastalarında inflamasyonu ve lezyon yaygınlığı göstermede bir parametre olarak kullanılabilir. Ayrıca İL-35'in kimyasal şaperonlar (PBA vb.) gibi basit bileşikler tarafından dışarıdan indüklenbileceği gerçeği ateroskleroz tedavisi için yeni ve etkili bir yöntem geliştirmede ilerlemeler sağlayabilir. Ancak induksiyon mekanizmasını anlamak için İL-35'i uyarıcı faktörleri detaylı şekilde test etmek ve en optimal olanını seçmek gerekir

KAYNAKLAR

1. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372(9638):570-84.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
3. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24(1):8-15.
4. Lusis A J. Atherosclerosis. *Nature*, 2000; 407: 233- 241.
5. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 1- 6.
6. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
7. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:191-203
8. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC (2001) Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 104: 746–749. doi: 10.1161/hc3201.09497
9. Mazzone A, De Servi S, Vezzoli M, Fossati G, Mazzucchelli I, et al. (1999) Plasma levels of interleukin 2, 6, 10 and phenotypic characterization of circulating T lymphocytes in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 145: 369–374. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00
10. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, et al. (2002) Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 144: 811–817. doi: 10.1016/s0002-8703(02)80013-8
11. Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Agacdiken A, et al. (2006) Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 92: 1041–1046. doi: 10.1136/hrt.2005.08038
12. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, et al. (2003) Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 107: 2109–2114. doi: 10.1161/01.cir.0000065232.57371.25

13. Lebastchi AH, Qin L, Khan SF, Zhou J, Geirsson A, et al. (2011) Activation of human vascular cells decreases their expression of transforming growth factor-beta. *Atherosclerosis* 219: 417–424. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.121
14. Ji QW, Guo M, Zheng JS, Mao XB, Peng YD, et al. (2009) Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res* 40: 285–293. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.04.002
15. Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, et al. (2007) IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 37: 3021–3029. doi: 10.1002/eji.20073781
16. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, et al. (2007) The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 450: 566–569. doi: 10.1038/nature06306
17. Devergne O, Hummel M, Koeppen H, Le Beau MM, Nathanson EC, et al. (1996) A novel interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes. *J Virol* 70: 1143–1145.
18. Devergne O, Birkenbach M, Kieff E (1997) Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 12041–12046. doi: 10.1073/pnas.94.22.12041
19. Falk E, Fuster V. *Atherogenesis and its Determinants*. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 200:1065-1093.
20. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992;116:1268-1275.
21. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-418.
22. TEKHARF. *Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı*. Onat A (Editör). İstanbul: Ohan Matb Ltd Şti, 2000.
23. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9.
24. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. *Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren)*. 1. Baskı, İstanbul: AND, 2003.
25. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al.

- A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. *Circulation* 1992;85:391-405.
26. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Kültürsay H (editor). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001:31-66.
 27. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993;69:19-29.
 28. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 9. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1998:1139- 1159.
 29. Öngen Z. Aterotrombozun Fizyopatolojisi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz 2004;4:186-191.
 30. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos Yayınları,
 31. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-1071.
 32. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF (editor). *Atlas of atherosclerosis*. 2. Baskı. Philadelphia: Current Medicine, 2000;91-109.
 33. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993;69:377-381.
 34. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993;69:30-37.
 35. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
 36. O'Brein KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93:672-682.
 37. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (editors). *Hurst's The Heart*. 10. baskı. USA: Mcgraw- Hill Companies, 2002:1095-1108.
 38. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.

39. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003;24:291-293.
40. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;89:2570-2577.
41. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role.
42. Ross R (eds). *The pathogenesis of atherosclerosis*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
43. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994, 89:2462-78.
44. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995, 92:1355-74.
45. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994, 90:2126-46.
46. Vallace P. *Oxford Text Book of Medicine*. In: *Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology*. Weatherall DJ LJ, Warrell DA (eds), 3 edition. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996: 295-300.
47. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-26
48. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999, 147:3-10.
49. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993, 69: 30-7.
50. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med* 1972, 136:769-789
51. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004, 90:1385-91.
52. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in

- human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993, 69:377-81.
53. Kultursay H. [The concept of high risk in coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002, 2:61-4
54. Abononu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 2005.
55. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
56. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. *Circulation* 1998;97:1876-1887.
57. Schildkraut JM, Myers RH, Cuccoles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 15: 555-9.
58. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *NEJM* 1994;330:907-69.
59. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998;115:242-9.
60. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the
61. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560- 72.
62. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
63. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Eng J Med* 2000; 342:1-8.
64. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation*

- 1999;99: 2480- 4.
65. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002;287: 2570-81.
66. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. Lancet 1996; 347: 949-5
67. Kalyoncu U, Gürlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. Türk kardioloji seminerleri, 2003, cilt 3, sayı 5, sayfa 506-11.
68. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. Circulation 1999; 100: 1481-92.
69. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503
70. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. Crawford Kardiyoloji 2003; 3.1
71. Mc Phee JS, Lingappa RV, Ganong WF, et al. Pathophysiology of Disease 3. Edition 2000: 269-72. Cleeman J. Review of National Cholesterol Education Program. JAMA 2001; 285:2486- 97.
72. Criqui MH, Heiss G, Cohn K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. NEJM 1998; 328:1220-25.
73. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri
74. Boyacı B. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu ve ATP III Benzerlikleri ve Farklılıkları. Lipit Gündemi 2003: 1-3.
75. Gökçel A, Baltalı M, Gümürdülü Y, et al. Yüksek Dansiteli Lipoprotein Dışı Kolesterolün Klinik Kullanımı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 2002; 15: 165-9.
76. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. Atherosclerosis 1991; 86: 69-83.
77. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IR, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999; 159: 1077-80.
78. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and longterm incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. Lancet 1993; 342: 1076-81
79. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen

- düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Araş 2000; 28: 115-20.
80. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. For the MRFIT Research Group: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
 81. Hamsten A, Wilman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-60
 82. Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *NEJM*1993;328:538-45.
 83. Onat A, Şenocak M, Örnek E, ve ark. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19: 408
 84. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study Lipids, Lipoprotein and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59.
 85. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
 86. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001;.
 87. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et. al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction on patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-66.
 88. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283- 94
 89. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23
 90. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
 91. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94.
 92. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis.

- J Periodontol 2008;79(8 Suppl):1544-51.
93. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
 94. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495
 95. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
 96. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-73.
 97. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:61-9.
 98. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111:927-30.
 99. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
 100. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
 101. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2008 Sep 27. [Epub ahead of print]
 102. Bettini M, Castellaw AH, Lennon GP, Burton AR, Vignali DA (2012) Prevention of Autoimmune Diabetes by Ectopic Pancreatic β -Cell Expression of Interleukin-35. *Diabetes* 61: 1519–1526.
 103. Chaturvedi V, Collison LW, Guy CS, Workman CJ, Vignali DA (2011) Cutting edge: Human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance. *J Immunol* 186: 6661–6666.
 104. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DA (2007) The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 450: 566-569.
 105. Allan SE, Song-Zhao GX, Abraham T, McMurphy AN, Levings MK (2008)

- Inducible reprogramming of human T cells into Treg cells by a conditionally active form of FOXP3. *Eur J Immunol* 38: 3282–3289.
106. Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo SF, Ranjbaran H, Gallo A, Sokol SI, Pfau S, Pober JS, Tellides G (2009) Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 119: 1424–1432
 107. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warriar RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL (1996) Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 97: 2130–2138
 108. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, Grace AA, Schofield PM, Chauhan A (1995) The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nature Med* 1: 74–79.
 109. Jankowski M, Kopiński P, Goc A (2010) Interleukin-27: biological properties and clinical application. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 58:417–425
 110. Seyerl M, Kirchberger S, Majdic O, Seipelt J, Jindra C, Schrauf C, Stöckl J (2010) Human rhinoviruses induce IL-35-producing Treg via induction of B7-H1 (CD274) and sialoadhesin (CD169) on DC. *Eur J Immunol* 40: 321–329.
 111. Xinyuan Li, Jietang Mai, Anthony Virtue, Ying Yin, IL-35 Is a Novel Responsive Anti-inflammatory Cytokine — A New System of Categorizing Anti-inflammatory Cytokines (Published: March 16, 2012 DOI: 10.1371/journal.pone.0033628)
 112. Kempe S, Epstein-barr virus-induced gene-3 is expressed in human atheroma plaques. PMID:19556516 [PubMed - indexed for MEDLINE] PMCID:PMC2708829
 113. Li Y¹, Wang Y¹, Liu Y, The possible role of the novel cytokines il-35 and il-37 in inflammatory bowel disease. PMID:25214710 [PubMed - in process] PMCID:PMC4151582
 114. Lin Y¹, Huang Y, Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases. (PLoS One. 2012;7(12):e52490. doi: 10.1371/journal.pone.0052490. Epub 2012 Dec 21.)
 115. Wang B, Dai S The modulation of endoplasmic reticulum stress by chemical chaperone upregulates immune negative cytokine IL-35 in apolipoprotein E-deficient mice. (PLoS One. 2014 Jan 30;9(1):e87787.)

116. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
117. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.

