

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT VE KRONİK KORONER ARTER HASTALARINDA
PLAZMA sTWEAK, sCD163 VE FURİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

THE EVALUATION OF SERUM LEVELS OF sTWEAK, sCD163 AND FURIN
IN PATIENTS WITH CHRONIC AND ACUTE CORONARY ARTERY DISEASES

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdulselam İLTER

TRABZON 2013

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT VE KRONİK KORONER ARTER HASTALARINDA
PLAZMA sTWEAK, sCD163 VE FURİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

THE EVALUATION OF SERUM LEVELS OF sTWEAK, sCD163 AND FURIN
IN PATIENTS WITH CHRONIC AND ACUTE CORONARY ARTERY DISEASES

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdulselam İLTER
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cihan ÖREM

TRABZON 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan; tezimin teşekkülünde onca mükellefiyetine rağmen harcadığı değerli zaman ve emekleri için hep minnettar kalacağım, pek kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Cihan ÖREM'e,

İyi bir bilim insanı olma yolunda bize rehber olan; Anabilim Dalı Başkan'ımız Prof. Dr. Merih KUTLU ve kliniğimiz diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Doç. Dr. Şahin KAPLAN, Doç. Dr. Ömer GEDİKLİ, Yrd. Doç. Dr. İsmet DURMUŞ ve Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir KIRIŞ'a,

Tezime yaptıkları kıymetli katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya ABD öğretim üyeleri Prof. Dr. Asım ÖREM ve Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a,

Yazım aşamasında tezimin redaksiyonunu yaparak yayına hazırlayan sevgili arkadaşım Dr. Yusuf HOŞOĞLU'na,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini hiç esirgemeyen tüm hekim arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla yaşama sevincimi sabırla diri tutan ve hep yanımda olan aileme,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Abduselam İLTER

2013-TRABZON

KISALTMALAR

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

CRP: C-reaktif protein

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

ECM: Ekstraselüler matriks

Fn14: Fibroblast growth faktör inducible-14

FRISC: Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease

HPT: Haptoglobin

HGB: Hemoglobin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HPL: Hiperlipidemi

HSP: Heat shock proteins

HT: Hipertansiyon

ICAM-1 : Interselüler adezyon molekülü-1

IL: İnterlökin

KABG: Koroner arter by-pass greft

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KİMK: Karotis İntima-Media Kalınlığı

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Lp-PLA2: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A-2

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MCP- 1: Monosit chemoattractant protein-1

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMPs: Matriks Metalloproteinazlar

NF-κB: Nükleer faktör Kappa Beta

PAH: Periferik arter Hastalığı

PCSK: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin

PCs: Protein konvertazlar

SAP: Stabil Anjina Pektoris

SKB:Sistolik kan basıncı

SRCR: Sisteinden zengin skavenger reseptör

sCD163: Soluble CD163

sTWEAK: Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

TNF: Tümör nekrotizan faktör

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

VKİ : Vücut kitle indeksi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Koroner Arter Hastalığı Ve Biyobelirteçler	4
2.2.Yeni Kardiyovasküler Biyobelirteçler	6
2.2.1.Endotelial Disfonksiyon Biyobelirteçleri	6
2.2.1.1. Adezyon Molekülleri	6
2.2.2.İnflamasyon Biyobelirteçleri	7
2.2.2.1. Kemokinler	7
2.2.2.1.1. Interlökin-6 (IL-6)	7
2.2.2.1.2. Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1)	8
2.2.2 2. C-Reaktif Protein	9
2.2.3. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri	9
2.2.3.1. Lipoprotein İlişkili-Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)	9
2.2.4. Proteoliz Biyobelirteçleri	10
2.2.4.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)	10
2.2.5. Tromboz Biyobelirteçleri	11
2.2.5.1.CD40/CD40L	11
2.3.Yeni Potansiyel Biyobelirteçler	12
2.3.1 Klasik Yöntem	12
2.3.2 Proteomik Yöntem	13
2.3.2.1. Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteinleri) (HSP)	13
2.3.2.2. sTWEAK	14
2.3.2.3. sCD163	17
2.3.2.4.Furin	18
3. MATERYAL VE METOT	20
3.1. Çalışma Popülasyonu	20
3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Elde Edilmesi	20
3.3.Koroner Anjiyografi	21
3.4. İstatistiksel Analiz	23

4. BULGULAR	24
4.1.TÜM GRUPLARIN BULGULARI	24
4.1.1 Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri	24
4.1.2. sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri ve sCD163/sTWEAK Oranının Karşılaştırılması	26
4.2.AKS ALT GRUP BULGULARI	27
4.2.1 AKS hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri	27
4.2.2. AKS Alt gruplarında sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri ve sCD163/sTWEAK Oranının Karşılaştırılması	29
4.3. KAH Şiddetinin sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranı İle İlişkisi	29
4.4.LogsTWEAK, LogsCD163, Logfurin Ve Diğer Parametreler Arasındaki İlişkiler (Korelasyon Analizleri)	31
4.5. AKS Grubunda sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri İle sCD163/sTWEAK Oranının Kardiyovasküler Olaylardaki Prognostik Değeri	32
4.6. sTWEAK, sCD163 Ve sCD163/sTWEAK Oranının Kronik KAH Ve AKS Üzerine Prediktif Etkisi	32
4.6.1.KAH İçin ROC Curve Analizi	32
4.6.2. AKS İçin ROC Curve Analizi	34
4.7. KAH Ve AKS İçin Logistik Regresyon Analizi	34
4.7.1.KAH İçin Logistik Regresyon Analizi	34
4.7.2.AKS İçin Logistik Regresyon Analizi	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZET	62
9. ABSTRACT	64

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1: Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri	24
Tablo 2: Tüm Gruplarda sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranı	26
Tablo 3: AKS Alt grup Hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri	27
Tablo 4: AKS Alt gruplarında sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranı	29
Tablo 5: Gensini Skoruna Göre sTWEAK, sCD163, Furin, sCD163/sTWEAK Oranı Ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması	30
Tablo 6: AKS Grubunda sTWEAK, sCD163 Düzeyi Ve sCD163/sTWEAK Oranının Kardiyak Komplikasyonlarla İlişkisi	32
Tablo 7: KAH İçin Logistik Regresyon Analizi	35

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Gensini Skorlamasında Kullanılan Damar Segmentine Göre Çarpım Faktörleri	22
Şekil 2: Gensini Skorlamasında Kullanılan Damar Lezyon Yüzdesine Göre Çarpım Faktörleri	22
Şekil 3: sTWEAK Düzeyinin Kronik KAH'ı Predikte Ettiğini Gösteren Roc Curve Analizi	33
Şekil 4: sCD163/sTWEAK Ve Furinin Kronik KAH'ı Predikte Edip, sCD163'ün Kronik KAH'ı Predikte Etmediğini Gösteren Roc Curve Analizi	33
Şekil 5: sCD163, sCD163/sTWEAK Ve Furin Düzeyinin AKS'yi Predikte Ettiğini Gösteren Roc Curve Analizi	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) Avrupa birliği ülkelerinde yılda 1,5 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (1). Ülkemizde de KVH ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları % 39.9 ile (kadınlarda % 44.4, erkeklerde % 36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sırada olup ikinci sıradaki neoplazmalara bağlı ölüm oranı % 21.1'dir (2). TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verilerine göre koroner arter hastalığının halkımızda 1990'dan beri yılda % 6.4 hızında arttığı saptanmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (3). Yine bu çalışmanın 14 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2,8 milyon kişide koroner kalp hastalığı (KKH) bulunduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü eldeki verilere göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda % 120 erkeklerde % 137 artacağını öngörmektedir (4). ABD verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini 71.2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır (5). Kronik bir hastalık olan KAH hem ciddi bir ekonomik yük, hem de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bilinen kardiyovasküler (KV) biyobelirteçlerin yanında çözünebilir tümör nekrotizan faktör-benzeri zayıf apopitoz indükleyicisinin (sTWEAK) KV biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (6,7,8,9). Apo3L ve TNFSF12 isimleri ile de bilinen TWEAK 1997 yılında tanımlanmış tümör nekrotizan faktör (TNF) süper ailesine ait bir sitokindir. TWEAK pankreas, barsak, kalp, beyin, akciğer, over ve iskelet kası gibi farklı dokularda geniş ölçüde eksprese olurken, karaciğer ve böbrek dokusunda daha az oranda eksprese olur (6). Analiz edilen hücre tipine bağlı olarak TWEAK hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, ömrünü, göçünü, büyümesini, apopitozu ve pek çok proinflatuar proteinin ekspresyonunu uyarır (6).

TWEAK için iki reseptör tanımlanmıştır; Fn14 (Human fibroblast growth factor-inducible 14) (10-14) ve CD163 (15-17). Fn14, TWEAK için ilk karakterize edilen reseptördür ve TWEAK Fn14'e bağlandığı zaman farklı sinyal yollarını aktive olarak pek çok biyolojik cevabı uyarır (10). Son yıllarda TWEAK reseptörü olarak tanımlanan CD163 ile TWEAK makrofajlara alınır ve yıkılır. CD163'ün hücre yüzeyinde proteolitik yıkımı ile çözünebilir CD163 (sCD163) meydana gelir ve bunun serumdaki düzeyi belirlenebilmektedir (15-17). Serum sCD163 düzeyinin çeşitli patolojik koşullarda arttığı gösterilmiştir (15,18).

Ayrıca TWEAK proteinini hidrolizleyerek sTWEAK oluşumunu sağlayan furin proteaz miktarı da belirlenecektir. Furin 1990 yılında tanımlanmış 794 aminoasitten oluşan bir tip-1 transmembran proteinidir. Serin endoproteazların subtilisin süperfamilyasına ait bir endoproteazdır (19). Bu familya toplam 9 adet propeptidaz (PCs) dan meydana gelmiştir ve bunlardan en karakteristik olanı furindir. Furin proteaz sitokin, integrin, matriks metalloproteazları (MMP) aktive etmekle birlikte büyüme hormonları ve reseptörlerinin sentezlenmesi, hücre adezyon ve migrasyonunun düzenlenmesi, kolesterol ve yağ asidinin homeostazı, progenitor hücrelerin gelişmesi gibi pek çok hücre olayında da kritik rol oynamaktadır (20, 21). Böylece embriyogenezis, kanser patofizyolojisi (22, 23), immünolojik viral/bakteriyel hastalıklar, lipid metabolizması ve aterosklerozda önemli rol oynadığı saptanmıştır (24,25). Kardiyovasküler sistemdeki işleyişin proteazlar ile aktive olan pek çok faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. PC bazlı lipid düşürücü tedavi araştırılmaya devam edilmekle beraber gelecekte KAH'ların tedavisinde PC'lerin düzey ve aktivitesinin düzenlenmesi umut vericidir. PC ailesinin fizyolojik rollerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. KAH'da furin düzeyinin belirlendiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Koroner arter hastası sayısının yılda 140 bin civarında arttığı düşünülürse tanılabilir ve prognostik KV biyobelirteçler oldukça önem kazanmaktadır. sTWEAK bu alanda biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülen bir sitokindir. Fakat sTWEAK'ın klinikte biyobelirteç olarak kullanımı için pek çok çalışmaya daha ihtiyaç vardır. TNF süperailisine ait proinflatuar bir sitokin olan sTWEAK düzeyi KAH dahil farklı hastalıklarda incelenmiştir. KAH ile ilgili yapılan çalışmalarda akut koroner sendromlarla (AKS) ilgili çalışmalar eksik gözükmektedir. Araştırmamız ile anjiyografik tanı akut ve kronik

KAH'da son yıllarda yapılan çalışmalarda potansiyel bir KV biyobelirteç olabileceği ileri sürülen sTWEAK, sCD163 ve furin düzeyleri arasındaki ilişki incelenecektir. Çalışma sonucunda sTWEAK, sCD163 ve furin düzeylerinin KAH için kısa dönem prognostik durum ile ilişkisi değerlendirilecek olup; tanısal ve prognostik KV biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda literatüre katkı sağlayacak ve tedavide yeni hedef moleküller olarak kullanılabilirlerdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı Ve Biyobelirteçler

KAH, gelişmiş batı ülkelerindeki temel ölüm nedeni olup (26), ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Miyokard infarktüsünün (MI) yaklaşık % 45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; KAH'dan ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise % 29'u 55 yaşın altındadır (2). Resmi veriler ile TEKHARF çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin % 45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise KAH'dan kaynaklandığı görülmektedir (27). Ülkemiz genelinde KAH yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda KAH yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup, 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir.

KAH, klinikte karşımıza kronik kararlı (stabil) anjina pektoris ve akut koroner sendrom (AKS) şeklinde çıkabilmektedir. AKS'ler; kararsız (unstabil) anjina pektoris (UAP), ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI) ve ST-segment elevasyonu olmayan akut miyokard infarktüsü (NSTEMI) olarak sınıflandırılmıştır. KAH klinikte en sık stabil anjina pektoris ile prezente olmaktadır. Stabil anjinası olan hastaların çoğunda miyokard iskemisi bir veya daha fazla koroner arterde kritik darlık sonucu gelişir. İstirahatte lezyonlu damardan gelen kan akımı yeterli iken, efor sırasında artan gereksinimi karşılayamaz ve anjina gelişir. Stabil anjina pektoristeki plak yapısı dış faktörlere dayanıklı ve komplike olmaya dirençlidir. AKS'de ise tam tersine plak kolay hasar görebilecek kadar frajil, komplikasyon riski yüksek olup istirahat ağrısına sebep olmaktadır. Genel olarak AKS; koroner arterlerde yırtılmış bir aterom plağı üzerinde gelişen trombosit aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, vazokonstriksiyon ve trombüs formasyonu ile karakterizedir. Sonuçta AKS kliniğine sahip hastalarda kardiyak miyositlerde nekroz oluşarak kan kardiyak enzimleri yükselmektedir.

KV alandaki önemli bir sorun akut trombotik olay gelişmesi muhtemel olan hastayı belirleyebilmektir. Her ne kadar bu hastalığın tedavisinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, günümüz tıbbı, bu problemleri yaşayacak hastaları önceden etkili bir şekilde tahmin etmede yetersizdir. Klasik KV risk faktörleri yıllarca genel popülasyonda KV riski predikte etmede kullanıldı. İskemik kalp hastalığı gibi semptomatik ateroskleroza olanlarda hastalığın tanısını ortaya koymak için koroner anjiyografi (KAG) kullanıldı. Ancak yine de hem bilinen iskemik hastalığı olanlarda hem de subklinik ateroskleroza olup sağlıklı olarak değerlendirilen genel popülasyonda yüksek insidansa beklenmedik akut iskemik olaylar meydana gelmeye devam etti. Buna istinaden bu alanda son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) çalışmaları arttı. Bu yöntemlerle ateroskleroz varlığı ve derecesi noninvaziv olarak ortaya konabilmekte ve lezyonun boyut ve kompozisyonu hakkında bilgi verilebilmektedir. Diğer bir önemli alan ise bizim de çalışmamızda baz aldığımız kandan ölçülen diyagnostik ve prognostik biyobelirteçlerdir.

Damar duvarından kana o bölgedeki patolojik durumu yansıtan maddeler salınmaktadır. Diğer yandan kanın kendisi de trombüs formasyonu ile direkt ilişkili olabilir. Böylece teorik olarak aterosklerozun farklı süreçlerinde rol oynayan bu maddeler biyobelirteç olabilir. İdeal bir kardiyak biyobelirtecin özellikleri:

- Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı
- Prediktif değeri yüksek olmalı
- İskemi sonrasında hızla yükselip azalmalı
- Analizi noninvaziv, basit ve hızlı olmalı
- Maliyeti ucuz olmalı
- Stabil olup günün herhangi bir zamanında benzer konsantrasyonda olmalı
- Diğer organ fonksiyonlarından etkilenmemeli (örn. böbrek fonksiyonları).

Günümüze kadar çalışılan biyobelirteçlerin çoğuna prognostik/diyagnostik faydalar amaçlanarak bakılsa da terapötik amaç için de değerli olabilecekleri ortaya konmuştur. Yine bazı biyobelirteçler terapötik ve diyagnostik değeri olmasa da ateromatöz plak orijini ve formasyonu hakkında bilgi verebilir.

2.2.Yeni Kardiyovasküler Biyobelirteçler

Bu bölümde aterosklerotik plak gelişmesi ve yırtılmasının farklı mekanizmalarında (endotelial disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif stres, proteoliz ve tromboz gibi) rol oynayan ve en çok üzerinde çalışılan biyobelirteçlerden bahsedilecektir.

2.2.1.Endotelial Disfonksiyon Biyobelirteçleri

Endotelde kan türbülansının arttığı yerlerde hasar olduğu bilindiğinden beri KV risk faktörleri ve hemodinamik faktörler endotelial disfonksiyonun sebepleri arasına girmiştir. Kanda artan lipitlerin farklı modifikasyonlardan sonra subendotelde birikmesi, o bölgeye adezyon moleküllerini çağırıp, inflamasyonu uyarması da endotel hasarında rol oynamaktadır.

2.2.1.1. Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri damar duvarı içine hücreleri çekmekte önemli rol oynar. Bunların çözünebilen formları plazmada görülebilmektedir. Pek çok çalışmada bunların kan konsantrasyonları ile KV olaylar arasında ilişki ortaya konmuştur.

Akut MI geçirenlerde kan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)' in arttığı gösterilmiştir. Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'in ise arttığı gösterilememiştir (28, 29). ARIC (Atherosclerosis in Risk Communities) çalışmasında, ICAM-1 düzeyinin koroner olayları ve karotis arterlerde ateroskleroz gelişimini predikte ettiği ve ayrıca çözünebilen E-selektin düzeyi ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (30).

The Women's Health Study çalışması çözünebilen P-selektin düzeyinin kardiyovasküler olayların predikte ettiğini göstermiştir (31). The Atherogene çalışmasında KAH olup KV olay gelişen hasta popülasyonunda serum E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (32). Mulvihill ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VCAM-1 ve CRP (C-reaktif protein)'nin birlikte AKS hastalarında gelecekteki KV olaylar için prediktif olduğu ortaya konulmuş, ancak ICAM-1, E-selektin ve P-selektin

ile korelasyonu gösterilememiştir (33). Malik ve ark'nın yaptığı British Regional Heart çalışmasında ise ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, ve P-selektin düzeylerinin klasik risk faktörlerine ek prognostik değeri olmadığı saptanmıştır (34).

Günümüze kadar lipid düşürücü tedavinin serum adezyon molekül düzeyleri üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. 26 hiperkolesteremik hastanın fluvastatin (80 mg/gün) ile tedavi edilmesi ICAM-1 ve P-selektin düzeylerini azaltırken (35), bu sonuç diğer bazı çalışmalarca desteklenmedi. Jilma ve ark. 75 hiperkolesteremik hastayı 3 farklı statin ile 3 ay tedavi ettikten sonra; plazma ICAM-1, VCAM-1, ve E-selektin düzeylerinin değişmediğini gözlemlemiştir (36). Bu çalışmalar küçük popülasyonlu olup yakın zamanda AIM (Atorvastatin on Inflammatory Markers) çalışmasında KV riski yüksek olan 1078 hastaya 3 ay atorvastatin verilmiş olup (10-80 mg/gün); tüm dozlarda ICAM-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (37).

2.2.2. İnflamasyon Biyobelirteçleri

2.2.2.1. Kemokinler

Lökositler vasküler duvara yapıştıktan sonra duvarın içine girmeleri adezyon moleküllerince kontrol edilmektedir. 2 büyük grup alfa ve beta kemokinlerdir. Alfa kemokinler interlökinleri (IL) içermekte olup nötrofil ve lenfositler için kemotaktiktirler. Beta kemokinler ise monosit ve lenfositleri etkilemekle beraber bazofil ve eozinofilleri de etkilemektedir ancak nötrofilleri etkilememektedirler. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) bu aileye aittir.

2.2.2.1.1. IL-6

Prospektif Health ABC kohort çalışmasında IL-6'nın prediktör olması değerlendirilmiş olup; vasküler hastalığı olmayanlarda, IL-6'nın KAH, KY ve inme için prediktif olduğu saptanmıştır (38).

Biasucci ve ark. tarafından UAP olup ölenler veya hospitalizasyon süresince akut MI geçiren veya refrakter anjinası olanlarda; stabil kalanlara göre hastaneye girişteki IL-6

düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (39). UAP tanılı hastalarla yapılan 263 hastayı içeren diğer bir çalışmada ise IL-6 ve CRP düzeylerinin 17 aylık takipte koroner ölümü predikte ettiği ve miyokardiyal hasar biyobelirteçlerine aditif etkisi olduğu ortaya konmuştur (40).

The FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II trial) çalışmasında 3269 AKS tanılı hasta kabul esnasında invaziv ya da konservatif tedaviye randomize edilmiş ve sonuçta IL-6 düzeyinin 12 aylık takipte mortalitenin bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (41).

Ayrıca IL-6 düzeyleri yüksek olanlar invaziv tedavi sonrası daha iyi düzelme gösterdiğinden, IL-6 düzeylerinin bu hasta popülasyonunda tedavi stratejisinde de kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

2.2.2.1.2. Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1)

Bu kemokin aktif inflamasyon yanıtının olduğu aterosklerotik lezyonlarda olduğu gibi dokuya monositlerin gelmesini sağlayan ana kemokinlerdendir. Birçok çalışmada çözünebilen MCP-1'in diyagnostik ve prognostik değeri gösterilmiştir. MCP-1 plazma konsantrasyonu çeşitli KV risk faktörleriyle ve gelecekte daha yüksek KV olay gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (42, 43).

The OPUS-TIMI 16 çalışmasında 2270 NSTEMI hastalarında bu kemokinin prognostik değeri araştırılmış olup, çalışma sonunda MCP-1'in plazma konsantrasyonunun 10 aylık ölüm riskini veya AMI'yı predikte ettiği gösterilmiştir (43).

Martín-Ventura JL ve ark. ise karotis ateroskleroza olanlarda hem tek başına atorvastatin hem de atorvastatin ve amlodipin kombinasyonunun MCP-1 düzeylerini azalttığını göstermişlerdir (44, 45). Yine bu çalışma grubu tüm atorvastatin dozlarının yüksek KV riski olanlarda 3 aylık tedavi sonucunda plazma MCP-1 düzeylerini azalttığını ortaya koymuştur (37).

2.2.2 2. C-Reaktif Protein

Hiç şüphesiz CRP en iyi bilinen inflamatuvar biyobelirteçlerindedir (46, 47). UAP tanılı hasta grubunda CRP düzeyinin tekrarlayan kardiyak instabilitenin prediktörü olduğu bildirilmiştir (48). Ayrıca periferik vasküler hastalığı olanlarda CRP'nin diyagnostik ve prognostik faydası gösterilmiştir (49). KAH olanlarda CRP tekrarlayan KV olaylarla ilişkili bulunmuştur (50, 51). Diğer yandan AMI ile yapılan bazı çalışmalarda CRP düzeyi ile nekrozun büyüklüğü ve prognozla ilişki saptanmıştır (52). Çeşitli primer koruma çalışmalarında ise bazal CRP düzeyinin KV olayları predikte ettiği bulunmuştur (53-55).

CRP'nin primer ve sekonder korumadaki riski predikte etmesinin yanı sıra statinlerin, lipit azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak CRP düzeylerini azaltmaları bu moleküle olan ilgiyi daha da arttırmıştır (56). Bu bağlamda PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) Çalışması sonucuna göre, başlangıç CRP düzeyleri statin tedavisinden sonra LDL-K düzeyleri kadar KV olayları predikte etmiştir (57).

JUPITER çalışması sonuçları üzerinde de durulmalıdır ki bu çalışmada, LDL-K düzeyi <130 mg/dL ve CRP düzeyi 2 mg/dL üzerinde olan sağlıklı insanlar üzerinde rosuvastatin (20 mg/gün) tedavisinin etkileri araştırılmış olup, sonuçta rosuvastatinin önemli derecede KV olayları önlediği gösterilmiştir (58). Burada statin tedavisi sırasında LDL-K düzeyinin 55 mg/dL nin altına düşmesiyle bu sonuçlar ortaya çıksa da; CRP'nin klinik pratikte potansiyel kullanımıyla ilgili büyük tartışmalar devam etmektedir (59, 60).

2.2.3. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

2.2.3.1. Lipoprotein-İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)

Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) lökositlerce salınan kalsiyum-bağımsız bir lipazdır. Aterom plaktaki makrofajlar ve dolaşımdaki LDL-K ile ilişkilidir. CRP ile birlikte KV risk prediktörü olarak en çok çalışılan moleküldür. Lp-PLA2 ile ilgili primer ve sekonder koruma alanında 25'ten fazla çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda

geleneksel KV risk faktörleri düzeltildikten sonra, dolaşımdaki Lp-PLA2 ile KV olay risk artışı arasında ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda CRP'yi tamamlayan bağımsız bir risk faktörüdür (61-63). Bu çalışma sonuçlarını baz alan Amerika Kalp Cemiyeti, Lp-PLA2'nin klinik pratikte orta derece KV riski belirlemede kullanılabileceğini önermiştir.

Lp-PLA2 KAH'da terapötik hedef olarak kullanılmasıyla da büyük ilgi toplamıştır. İnflamatuar plaklardaki lipid çekirdeğinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Lezyonlardaki inflammatuar hücreler tarafından üretilmekte ya da LDL partiküllerince transport edilmektedir. Okside fosfotidilkolin (Okside LDL'nin dış yüzeyinde bulunmaktadır) üzerine etki ederek onu lizofosfotidilkolin ve okside yağ asitlerine dönüştürmektedir. Oluşan bu 2 biyoaktif ürün lipid çekirdeğini genişleterek plaktaki fibröz başlığı inceltmektedir. Lp-PLA2'nin darapladib tarafından selektif olarak inhibe edilmesi, deneysel modellerde koroner aterosklerotik plağın gelişmesini engellediği gösterilmiştir (64). Yine bir çalışmada bilinen KAH olan 330 hastanın darapladib ile 12 aylık tedavisinden sonra nekrotik çekirdek genişlemesinin engellendiği ortaya konmuştur (65). Böylece aterosklerotik plak zayıflamaktadır. Her ne kadar daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da bu veriler Lp-PLA2 inhibisyonunun aterosklerozda yeni bir tedavi yaklaşımı oluşturacağını göstermektedir.

2.2.4. Proteoliz Biyobelirteçleri

Ekstraselüler matriksin (ECM) sentez ve yıkımı arasındaki imbalans ilerlemiş aterosklerotik plağın zayıflayıp yırtılmasında anahtar rol oynamaktadır. Matriks komponentlerinin sentezinin azalmasının temel etkeni vasküler düz kas hücrelerinin apoptozisle yıkımı olarak görülse de, matriksin bozulmasında çeşitli proteolitik enzimlerin artışı ve aktivitesi de rol almaktadır. Bu enzimlerden en çok çalışılanı matriks metalloproteinazlardır.

2.2.4.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Aterosklerotik hastalık için çoğu risk faktörü (HT ve DM gibi) artmış kan MMP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (66, 67). Benzer şekilde MMP-9' un karotis aterosklerozu

(68, 69), KKH (70) ve AKS (71) hastalarında arttığı gösterilmiştir. MMP'nin olası prognostik değerinin yanı sıra primer korumada KV olayları öngördüğü de gösterilmiştir (72). Yine sekonder koruma çalışmalarında artmış MMP-9 düzeyinin ciddi KV hastalığı olanlarda daha yüksek KV mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72-74).

2.2.5. Tromboz Biyobelirteçleri

Koroner kalp hastalığındaki immuno- inflamatuvar- proteolitik süreç; aterosklerotik plak stabilizasyonunu bozarak rüptüre etmekte ve sonrasında aterosklerotik hastalığın ciddi klinik sonuçları ortaya çıkmaktadır. AKS gelişen hastaların %70'inde plak rüptürü mevcuttur. Normalde var olan plak damardaki kan akımını hafifçe azaltmaktadır ancak zamanla doku faktörlerini içeren lipid çekirdek oluşmakta ve kan akımı ile temas sonucunda trombüs formasyonu gelişmektedir. Nihayetinde koroner kan akımı engellenmektedir.

2.2.5.1.CD40/CD40L

Aterotrombozdaki CD40/CD40L düzeylerinin analizleri bunların prognostik önemi olabileceğini göstermiştir (75, 76). Plazmada çözünen CD40L düzeyindeki artış sağlıklı kadınlarda daha fazla KV olay riskini predikte etmiştir (77). Aslında çoğu KV olay gelişen popülasyon ile stabil kalan hastaların kan düzeyleri benzer olup, farklılık bariz CD40L düzeyi yüksek olan küçük bir alt gruptan kaynaklanmıştır. Çözünen CD40L düzeyinin ancak sağlıklı kadınlar arasından bir grubun vasküler olay riskini belirleyebileceği saptanmıştır.

AKS gelişen hastaların trombositlerinde CD40L düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (78). CAPTURE çalışmasında- absiksimab ve plasebonun karşılaştırıldığı - NSTEMI hastalarında CD40L düzeyleri analiz edildi (79). Plasebo kolundaki yüksek CD40L düzeylerine sahip hastalarda 6 aylık takipte artmış ölüm riski ve ölümcül olmayan MI'da artış gösterilmiştir. Yine bu çalışmada Troponin T değerinden bağımsız olarak CD40L düzeyinin prediktif değeri gösterilmiştir. Absiksimab çözünen CD40L düzeyi yüksek olan grupta olay gelişme riskini daha fazla azaltmıştır. Çözünen CD40L GP2b3a inhibitörü ile

bağlandığında, trombüs stabilitesinin arttığı ve neticede olay gelişmesinin azaldığı ifade edilmiştir (80). OPUS-TIMI-16 (Orbofiban Patients with Unstable coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 16) çalışmasında, NSTEMI hastalarında CRP ve Troponin I'dan bağımsız olarak CD40L düzeylerinin prediktif değeri gösterilmiştir (81). Yine bazı büyük çalışmalarda statin tedavisinin serum CD40L düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (82-84).

2.3.Yeni Potansiyel Biyobelirteçler

Yeni biyobelirteçleri araştırmak için 2 yöntem bulunmaktadır. Birincisi klasik yöntem olup aterotromboz patofizyolojisinde rol oynayan belirteçlerin belirlenmesine dayanmaktadır. Şimdiye kadar anlatılan biyobelirteçler bu yöntemle araştırılmıştır. İkinci yöntem ise proteomik gibi yüksek performans tekniklerinin kullanılarak biyobelirteçlerin belirlendiği yöntemdir. Böylece bir hastanın vücut sıvıları ya da dokuları sağlıklı bir insanınki ile karşılaştırılarak hangi proteinin farklı olarak sentezlendiği belirlenebilmektedir. sTWEAK, sCD163 ve furin bu yöntemle tespit edilmektedir.

2.3.1.Klasik Yöntem

Bu yönteme bir örnek TNF süper ailesine ait Fas/Fas ligand sisteminin çalışmasıdır. Hem Fas hem de Fas ligandın çözünebilir (soluble) formları mevcuttur. Çözünebilir Fas (sFas) tek bir genden alternatif yapıştırma/ekleme yöntemiyle sentezlenmekteyken çözünebilir Fas ligand (sFasL) ise bir MMP'nin hareketiyle üretilmektedir (85). sFasL düzeyi kalp yetmezliği, AMI ve UAP gibi inflamatuvar hücrelerin çok aktive olduğu ve bu proteinleri ürettiği durumlarda artmaktadır (86-88). Bunun aksine ailesel kombine hiperlipidemi ve karotis ateroskleroza gibi kronik durumlarda sFasL düzeyi oldukça azalmaktadır (89). FasL'in reseptörüne bağlanmasıyla bu reseptörleri üreten proteinlerin apoptozisine sebep olmaktadır.

Bazı dokularda FasL inflamatuvar hücre infiltrasyonunu engellemektedir. Ateroskleroz gelişiminin erken evrelerinde TNF- α gibi proinflamatuvar stimülasyon,

endotelial hücrelerde FasL ekspresyonunu azaltarak inflamatuvar hücre girişini kolaylaştırmaktadır. Endotelial fonksiyon bozukluğu bunun muhtemel sebebidir.

Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada sFasL düzeyleri incelenmiş olup; reaktif hiperemiye vazodilatör yanıt, endotelial fonksiyon belirteci olarak değerlendirilmiş. sFasL ile reaktif hiperemi (endotel - bağımlı yanıt) arasında lineer bir ilişki ortaya çıkarken; nitrogliserine yanıt olarak kan akımı artışı gözlenmemiştir (endotel - bağımsız yanıt). Bunun sonucunda sFasL'ın KKH olan hastalarda endotelial fonksiyonun bir biyobelirteci olabileceği ortaya konmuştur (90).

Diğer yandan AIM (Atorvastatin on Inflammatory Markers) çalışmasında yüksek KV riski olan 1087 hastada sFas/sFasL düzeyleri incelenmiş olup; bu yüksek riskli grupta sFasL düzeyinde azalma ve aksine sFas düzeyinde ise artış saptanmıştır. Neticede her 2 biyobelirtecine erken dönem vasküler hasar belirteci olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada kısa dönem KV olaylar monitörize edilmediğinden prediktif değeri değerlendirilememiştir (91).

Aterotrombotik sürecin kompleks yapısından dolayı bu hastalıkta rol oynayan yeni mediyatörleri belirleyebilmek için yeni teknolojilerin gelişimi gerektirmektedir. Genomik ve proteomik teknolojiler KV olaylarda rol oynayan protein ve genleri tanımlayarak günümüzde çok önemli bir konumda yer almıştır.

1.3.2. Proteomik Yöntem

Bu grubun 2 önemli örneği vardır:

2.3.2.1. Isı şok proteinleri (Heat Shock Proteinleri) (HSP)

Isı şok proteinleri (HSP) çoğu hücrede bulunarak intraselüler şaperonlar (ribozomda üretilen proteinlerin 3 boyutlu yapısını almasını sağlayan, yanlış katlanmış olan proteinleri tanıyıp düzelter ve düzeltilmesi mümkün olmayan proteinleri ise parçalayıp ortandan uzaklaştıran protein) gibi davranırlar. Proteinlerin doğru şekilde yapılmasını, oligomerlerin

translokasyonu ve özellikle geri dönüşüz olarak hasarlanmış proteinlerin eliminasyonunda görev alırlar. Plazmaya sekrete olabilirler. Farklı KV hastalıklarda HSP salınımının hem doku düzeyinde hem de plazmada ayarlandığı bildirilmiştir (92,93). Birçok çalışmada farklı HSP miktarları çalışılmış olup bunlardan HSP60'ın ateroskleroz için bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (94,95). HSP60 ve HSP70 düzeyleri muhtemelen miyokardiyal nekrozla ilişkili olarak AKS gelişen hastalarda artmıştır (96,97). Bunun tersine HSP70 düzeyleri ise aterosklerozda azalmıştır. Daha sonra HSP70'in KAH ile daha az ilişkili olduğu gözlenmiştir (98).

Proteomik yöntemle sağlıklı arterlerden yüksek oranda HSP27 üretildiği ve aterosklerotik plak kompleksliği arttıkça plazma miktarı ölçülemeyecek kadar azaldığı belirtilmiştir. Sonradan HSP27 düzeyi karotis aterosklerozu olanlar ve sağlıklı bireylerde çalışılmış olup, hasta grupta anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (99). Daha geniş hasta grubunda ve aterosklerozun farklı aşamalarında çalışılması gerekse de bu datalara göre düşük HSP27 düzeyi ilerlemiş ateroskleroz için prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilir. Prognostik değeri sadece Women's Health Study çalışmasında analiz edilmiştir (100). Bu çalışmanın 6 yıllık takip sonucunda HSP27 değerlerinin KV olay gelişmesiyle ilişkisi gösterilememiştir.

2.3.2.2. sTWEAK

sTWEAK, Apo3L ve TNFSF12 isimleri ile de bilinmekte olup; 1997 yılında tanımlanmış tümör nekrotizan faktör (TNF) süper ailesine ait bir sitokindir. Bu sitokinin KV biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (6-9). İnsan TWEAK geni 249 aminoasitlik (aa) bir proteini kodlar (11). Tip II transmembran proteini olan TWEAK trans-golgi iletim ağında bulunan bir furin proteaz ile işlenerek hızla küçük çözünebilir fragment sTWEAK'e (18kD, 156 aa) dönüşür (7, 10, 11). Bu çözünebilir fragment (sTWEAK) farklı biyolojik olaylarda rol alır (10). TWEAK pankreas, barsak, kalp, beyin, akciğer, over ve iskelet kası gibi farklı dokularda geniş ölçüde eksprese olurken, karaciğer ve böbrek dokusunda daha az oranda eksprese olur (6). Analiz edilen hücre tipine bağlı olarak TWEAK hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, ömrünü, göçünü, büyümesini, apoptozu ve pek çok proinflatuar proteinin ekspresyonunu uyarır (6).

TWEAK vasküler lezyonlarda proliferasyon, migrasyon, adezyon molekülleri, metalloproteinazlar ya da sitokin ekspresyonu, monosit sitoksisitesi, apoptoz ve anjiyogenezde rol oynar (101). TWEAK'ın AKS gelişimine neden olan tromboz gelişimindeki rolü tek bir çalışmada gösterilmiştir. Munoz-Garcia B ve ark. yaptıkları bir çalışmada aort vasküler düz kas hücre kültüründe ve hiperlipidemik farelerin aterosklerotik plaklarında TWEAK enjeksiyonunun PAI-1 ve TF ekspresyonunu indüklediğini göstermişlerdir (101).

TWEAK için iki reseptör tanımlanmıştır; Fn14 (Human fibroblast growth factor-inducible 14) (7, 8, 10, 102) ve CD163 (7, 13, 14). Fn14 TWEAK için ilk karakterize edilen reseptördür ve TWEAK Fn14'e bağlandığı zaman farklı sinyal yolları aktive olarak pek çok biyolojik cevabı uyarır (6). Son yıllarda TWEAK reseptörü olarak tanımlanan CD163 ile TWEAK makrofajlara alınır ve yıkılır. CD163'ün hücre yüzeyinde proteolitik yıkımı ile sCD163 meydana gelir (13, 17, 103). Serum sCD163 düzeyinin çeşitli patolojik koşullarda arttığı gösterilmiştir (18, 103). TWEAK reseptörü Fn14'e bağlandığı zaman NF- κ B sinyal iletim sisteminin aktive olması ile proinflamatuvar cevabı indükler (10, 15). TWEAK molekülünün Fn14 reseptörüne bağlanarak proinflamatuvar sitokin üretimini, adezyon moleküllerin ekspresyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu, ECM yıkımını ve plak instabilitesini, apoptoz ve anjiyogenezini indüklediği ve böylece proaterojenik fonksiyon gösterdiği ileri sürülmüştür (10). Bu proteinin (TWEAK) ateroskleroz, ikter, romatoid artrit, otoimmün böbrek hasarı, akut böbrek hasarı ve kanser gibi farklı hastalıkların patogenezinde yer alabileceğine dair kanıtlar vardır (6).

Blanco-Colio ve ark. 2007 yılında ilk kez insan plazmasında sTWEAK düzeyini ölçmüşler ve sTWEAK plazma konsantrasyonlarının ateroskleroz hastalarında azaldığını (karotid stenoz >70%), asemptomatik bireylerde (n=106) karotis intima media kalınlığı (KIMK) ile sTWEAK konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişler ve bu bulgulara dayanarak sTWEAK'ın subklinik aterosklerozun potansiyel sistemik biyobelirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir (104). Aynı araştırma grubu abdominal aort anevrizmasında da sTWEAK plazma düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını tespit etmişlerdir (105). Bunu destekler şekilde Kralish ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KVH riski yüksek olan tip 2 DM ve kronik böbrek hastalığında (KBH) sTWEAK düzeylerinin

azalmış olduğu gösterilmiştir (106). sTWEAK'ın normal arterlere göre karotid aterosklerotik plaklardan daha az salınımı çelişkili görünmektedir. Bu çelişki şöyle açıklanmıştır; TWEAK'ın aşırı inflamatuvar cevaptan korumak için salınmış olabileceği ve dolayısı ile TWEAK ekspresyonunun proinflamatuvar koşullarda azaldığı, ya da hastalıklı dokuda ekspresyonu aşırı artmış olan reseptörü Fn14'e bağlanımı arttığı için aterosklerozda sTWEAK konsantrasyonunun azalmış olabileceği öne sürülmüştür (104).

Blanco-Colio ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları ilk çalışmadan bu yana sTWEAK'ın plazma düzeyi tip 2 DM ve son dönem böbrek yetmezliği (106), iskemik ve non-iskemik kalp yetmezliği (107), multiple skleroz (108), romatoid artrit ve osteoartrit (109), pulmoner arter hipertansiyonu (110), MI (111) ve KAH (112) gibi çeşitli hastalıklarda belirlenmiş ve sTWEAK ile ilgili toplam 48 literatür tespit edilmiştir. KBH'da endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için potansiyel biyobelirteçler ve metotlar isimli derlemede sTWEAK endotel disfonksiyonun değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler arasında yer almaktadır (9).

Anjiyografi ile belirlenmiş KAH'da serum sTWEAK düzeyinin belirlendiği ilk çalışma Jelić-Ivanović ve ark. tarafından yapılmış ve KAH'da (n=76) serum sTWEAK düzeyi sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (112). Chorianopoulos ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada stabil KAH'da (n=30) ve STEMI'da sTWEAK seviyesi incelenmiş ve sitokin düzeyi STEMI'da artarken, KAH'da azalmıştır (111). Bir başka çalışmada ise ateroskleroz gelişiminde makrofaj infiltrasyonu önemli rol oynadığı için plazma sCD163 düzeyinin de koroner ateroskleroz belirteci olabileceği düşünülmüş ve KAH'da plazma sCD163 düzeyi belirlenmiştir (113). Moreno ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında sCD163/sTWEAK oranının klinik ve subklinik aterosklerozun potansiyel biyobelirteci olabileceğini savunmuşlardır (13). Ayrıca son zamanlarda gösterilmiştir ki plazma sTWEAK konsantrasyonu hemodiyaliz hastalarında hem total hem de KV mortaliteyi predikte etmektedir (114).

2.3.2.3. sCD163

Monositlerin olgunlaşmasıyla meydana gelen makrofajlar yağlı çizgilenmeden akut plak rüptürüne kadar aterosklerozun tüm kritik aşamalarında rol oynamaktadırlar (115). CD163 (130-kDa) Sisteinden Zengin Çöpçü Reseptör (SRCR) ailesinden olup monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunmaktadır. Haptoglobin-hemoglobin (HPT-HGB) komplekslerini hücre içine alıp metabolize ederek doku hasarını engellemektedir (116). HPT-HGB kompleksleri AKS'nin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. AKS'ler stabil olmayan bir plağın rüptürü sonucu meydana gelmektedir ve böyle bir plağın en önemli özelliği plak içine hemoraji olmasıdır (117). Bu alandaki eritrositlerin yıkılmasıyla meydana gelen HGB potansiyel bir proinflamatuvar uyarı başlatır (118). Bunun doğal defansı HPT tarafından yapılmaktadır. HPT, serbest HGB ile birleşerek oksidatif reaksiyonları ve nihayetinde plağın destabilize olmasını engellemektedir. Ardından bu HGB-HPT kompleksi monosit/makrofajların yüzeyinde bulunan sCD163 tarafından alınarak elimine edilmektedir (119).

CD163'ün çözünebilir formu (sCD163) plazmada normalde bulunmakta olup yüzey hücrelerinde CD163'ün proteolitik yıkımı ile meydana gelmektedir (120). sCD163 T-lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile MMP-9 aktivitesini inhibe etmektedir (121,122). Glukokortikoid ve IL-10 gibi antiinflamatuvar mediyatörleri makrofaj yüzey CD163 (123–128) salınımını stimüle ederken; IFN-gama, TNF-alfa ve LPS gibi promediyatörler ise salınımını baskılamaktadır (125,127,129). Bu da CD163'ün potansiyel antiinflamatuvar etkileri olduğunu göstermektedir. sCD163'ün makrofaj proliferasyonunun rol oynadığı hastalıklarda arttığı belirtilmiştir. RA (128,130), Gaucher (131), hemofagositoz (132), sepsis (133) ve miyelomonositik lösemi (134) hastalarında sağlıklı bireylere göre plazma sCD163 düzeyi artmıştır. Bu artış hem dolaşımdaki monositler hem de dokulardaki makrofajlar tarafından sağlanmaktadır (131,135).

Monosit–makrofaj infiltrasyonu aterosklerotik lezyonlarda da gösterilmiştir (136). Lina Panayioti Aristoteli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre sCD163'ün sistemik KAH risk faktörlerinden ve CRP düzeyinden bağımsız olarak (yaş, cinsiyet, DM, HT, HL vs.) koroner ateroskleroz yaygınlığı ile korelasyonu mevcuttur (113). Yine bu çalışma

sonucunda KAH olanlarda olmayanlara göre de serum sCD163 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bunun aksine göğüs ağrısı ile gelen tüm hastalarda sCD163 diyagnostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada ise STEMI, NSTEMI ve kardiyak dışı göğüs ağrısı olanlarda plazma sCD163 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (137). Her ne kadar AKS plak içi hemoraji ile karakterize olsa da bu sonuç plak içindeki hemoglobinin sCD163'deki değişikliği gösterecek kadar fazla olmadığı yönünde yorumlanmıştır (137). HIV virüsü ile enfekte hastalarda monosit/makrofaj aktivasyon biyobelirteci olan sCD163 düzeylerinin kronik HIV enfeksiyonu olan erkeklerde non-kalsifiye duyarlı koroner plak varlığında arttığı bildirilmiştir (138).

Bover LC ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insan monosit hücre yüzeyinde TWEAK ve sCD163 arasında protein-protein etkileşiminin ortaya çıktığı gösterilmiştir (139). TWEAK yapısal olarak HPT-HGB kompleksine benzediğinden sCD163 tarafından bağlanır. Aynı zamanda bu 2 protein monosit hücre yüzeyinde etkileşir ve TWEAK bu hücrelere sCD163 bağlanması için yarışır. sCD163 TWEAK için bir çöpçü reseptör kabul edilir.

Moreno JA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sCD163 ve TWEAK'in insan karotid aterosklerotik plaklarında ters doğrultuda eksprese olduğu ve CD163 eksprese eden makrofajlarda invitro TWEAK'in bağlanarak özüksendiği ve aynı zamanda sCD163 plazma düzeyinin sTWEAK ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

Periferik arter hastalığında (PAH) yapılan aştırmalarda düşük sTWEAK ile sCD163/sTWEAK oranının alt ekstremitte PAH olanlarda anlamlı ve bağımsız olarak uzun dönem mortalite ile ilişkisi gösterilmiş (140) ve sCD163/sTWEAK oranının PAH'da aterosklerotik yük ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (141).

2.3.2.4.Furin

Kronik bir inflamasyon süreci olan aterosklerozda endotelial hasar, LDL'nin oksidasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması ve ECM fibrinojeninin artmasıyla daha da ilerlemektedir (142). Bu süreç vasküler büyüme faktörleri, integrinler, kemokinler

ve doku remodeling ajanları gibi kompleks bir ağ tarafından kontrol edilmektedir. VEGF (vasküler endotelial growth faktör) ve MMP gibi aterosklerozda rol oynayan çoğu proteinler hücrede inaktif proprotein olarak sentez edilmektedirler. Daha sonra bunlar proprotein konvertaz subtilisin/keksin (PCSK) enzim ailesi denen 9 adet proteaz tarafından (PCSK1, PCSK2, FURIN, PCSK4–PCSK7, MBTPS1 and PCSK9) biyolojik aktif formlarına dönüştürülürler (143). Aterosklerozda merkezi rol oynayan bu enzim ailesinden bir tanesi de furindir. Aynı zamanda furin PCSK6 ve/veya PCSK5 ile birlikte endotelial ve lipoprotein lipazı inaktif ederek HDL, VLDL ve şilomikron metabolizmasında da rol almaktadır (144). Buna ek olarak aterosklerozda furinin inflamatuvar yanıtı ayarladığına inanılmaktadır. Özellikle PCSK5 ve furinin MMP ve integrinleri proteolitik olarak yıktığı belirtilmiştir (145). Periferik aterosklerotik plaklardaki immün hücrelerde furinin primer salınan PCSK olduğu ve plak patolojisinde direkt rol oynadığı gösterilmiştir (136).

Monosit/makrofaj tarafından MMP'lerin salınması aterosklerozun başlangıcı, progresyonu ve komplikasyonları için anahtar rol oynamaktadır (146,147). MMP'ler hücre duvarına mononükleer hücrelerin göç etmesini kolaylaştırarak ateroskleroz için kronik inflamatuvar yanıtı oluştururlar (146). Ayrıca vasküler düz kas hücrelerini de göç edip vasküler dokuya invazyonunu da sağlayarak neointimal formasyon ve restenoza sebep olurlar (148). Aterosklerotik plağın rüptürü ise makrofaj birikmesine ve onların ürettikleri MMP aktivitesiyle gerçekleşir (149). MT1-MMP' in aktif hale gelebilmesi için de furin ve furin benzeri proteazların onları yıkmasıyla gerçekleşmektedir (150). Furin toplamda 7 adet (PC1, PC2, PACE4, PC4, furin, PC5A and PC5B, and PC7) bulunan subtilisin/keksin-like serine proteinazların prototipik üyesidir (151,152). Furin benzeri konvertazlar olan furin ve PC5'in makrofajlardan MT-MMP salgılanma kaskadını başlatarak ateroskleroz progresyonunda rol oynadıklarını gösterilmiştir (153). Literatürde bu proteinin KAH'daki düzeyini ve TWEAK ve CD163'le ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Ekim 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı KAG ünitesinde acil servis veya polikliniğimize başvurarak, klinik endikasyon dahilinde anjiyografileri yapılan 99 akut koroner sendrom, 85 kronik koroner arter ve anjiyografisi normal 30 kontrol hastası olmak üzere toplam 214 hasta alındı. Hastalar klinik durumlarına göre akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI, UAP), kronik KAH ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Tüm hastaların anamnezi alındı ve detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Bütün hastalar yaş, cinsiyet, aile öyküsü, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara risk faktörleri yönüyle sorgulandı ve bilgileri kaydedildi.

Malign neoplazmı, ciddi renal/hepatik hastalığı, sistemik enfeksiyonu olan hastalar, yakın zamanda cerrahi öyküsü olanlar, gebeler ve 18 yaş altı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Tekrar eden iskemi, aritmi, kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış ve kardiyak ölüm gibi ciddi klinik sonuçlar bakımından AKS grubundaki hastalar hospitalizasyon itibarıyla 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda tekrarlayan vizitlerle takip edildi. Vizitlerine gelmeyen hastalar telefonla aranarak meydana gelen kardiyak olaylar tespit edildi.

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Elde Edilmesi

Hastalardan koroner işlem öncesi 12 saatlik açlığı takiben alınan kan örnekleri EDTA ve heparinli tüplere konarak biyokimya laboratuvarında toplandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek serum kısımları alınıp – 80 °C derecede depolandı. Toplanan kan numuneleri hasta alımı sonlandırıldıktan sonra çalışıldı. sTWEAK, sCD163 ve furin

düzeyleri ticari ELISA kitleri kullanılarak belirlendi. Numuneler kit prosedürlerine aynen uyularak çalışıldı. Numune konsantrasyonları kitlerin standartları kullanılarak çizilen standart grafik sonucunda elde edilen formül kullanılarak hesaplandı. Numunelerin çalışıldığı kendi orijinal kit isimleri ve katalog numaraları şunlardır:

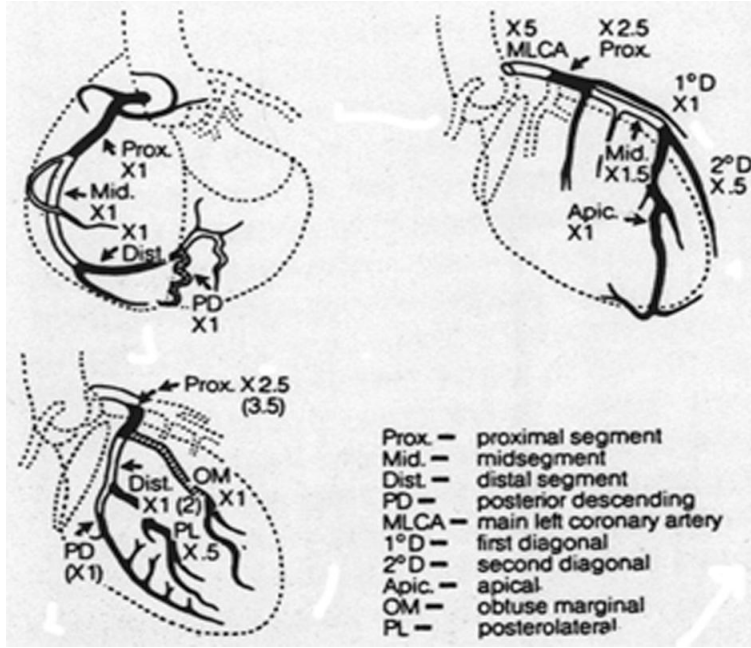
- Human TWEAK instant ELISA eBioscience, katalog no: BMS2006INST
- Human CD163 R ve D systems, katalog no: DC1630
- Human furin Uscn life science, katalog no: E92494Hu

Serum TK, TG, LDL- K ve glukoz düzeyleri bir ROCHE otoanalizör (Modular system, Gmbh, Mannheim, Germany) kullanılarak enzimatik metotla belirlendi. CRP, latex enhanced immunonephelometric metot (DABE BEHRING, BN II, Gmbh, Marburg, Germany) kullanılarak çalışıldı.

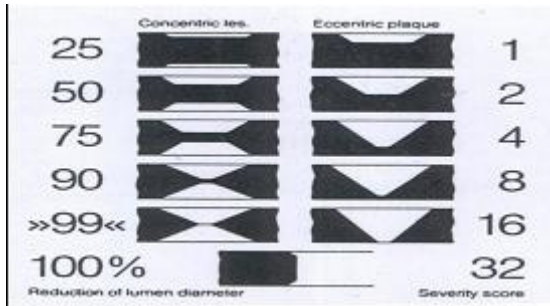
3.3.Koroner Anjiyografi

Hastalara sağ femoral yaklaşımla, Siemens Axiom Artis KAG cihazı ile standart Judkins tekniği kullanılarak selektif KAG yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyogram 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 KAH olarak değerlendirildi. KAH 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 yaygınlığını değerlendirmek için Gensini skorlaması kullanıldı (154). 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 (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri (Gensini GG. Am J Cardiol 1983; Feb 51(3):606'dan alınmıştır.)



Şekil 2. Gensini skorlamasında kullanılan damar lezyon yüzdesine göre çarpım faktörleri (Gensini GG. Am J Cardiol 1983; Feb 51(3):606'dan alınmıştır.)

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde değer olarak gösterildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta karakteristikleri ve risk faktörleri ki-kare testi ile biyokimyasal parametreler arası karşılaştırmalar normal dağılıma uyup uymadıklarına göre gruplar arasında t testi, Mann Whitney U testi, ANOVA ve Kruskal Wallis testleri ile yapıldı. Gerekli görüldüğünde normal dağılıma uymayan verilerin (sCD163, sTWEAK, furin, CRP vs.) logaritması alınarak korelasyon (pearson veya spearman) ve regresyon analizleri yapıldı. sTWEAK, sCD163, furin ve sCD163/sTWEAK'in prediktif değerini belirlemek için ROC curve analizi ve daha sonra binary logistik regresyon analizi yapıldı. Tüm istatistik analizler SPSS (13.0, Inc, Chigaco, Illinois) programı ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.TÜM GRUPLARIN BULGULARI

4.1.1 Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya 57 kadın (% 26.6) ve 157 erkek (% 73.4) olmak üzere toplam 214 hasta alındı. Yaş ortalamaları 62.40 ± 12.08 idi. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB) düzeyleri, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) öyküsü, aile öyküsü, miyokard infarktüsü (MI) öyküsü ve koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahi öyküsü bakımından anlamlı farklılık yoktu. AKS ve kronik KAH grubunda kontrol grubuna göre cinsiyet, sigara içiciliği, asetil salisik asit (ASA), anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörü ve beta bloker (BB) kullanımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kronik KAH grubunda hiperlipidemi (HPL) öyküsü hem kontrol hem de AKS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Diyastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri kronik KAH grubunda AKS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Gensini skoru AKS grubunda kronik KAH grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Her 3 grupta kan lipit düzeylerinden sadece HDL düzeyi kontrol grubunda, KAH ve AKS grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Glukoz düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermezken; serum CRP düzeyi AKS grubunda en yüksekti. Bu fark hem kontrol hem de KAH grubuna göre anlamlıydı (Tablo2).

Tablo 1.Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri

	Kontrol (n= 30)	Kronik KAH (n= 85)	AKS (n=99)	P değeri
Yaş, yıl	62.89 ± 11.5	62.89 ± 11.5	63.84 ± 11.37	0.09
Cinsiyet, K (%)	16 (% 53.3)	17 (% 20) ^b	24 (% 24.2) ^a	0.001
VKİ, kg/m ²	28.01 ± 4.26	29.22 ± 4	28.59 ± 3.79	0.39
HT (%)	12 (% 40)	42 (% 49.4)	59(% 59.6)	0.29

Bel çevresi, cm	97.30 ± 11.17	101.43 ± 10	99.8 ± 11.24	0.18
DM (%)	1 (% 3.3)	20 (% 23.5)	21 (% 21.2)	0.12
Sigara (%)	1 (% 3.3)	17 (% 20) ^b	31 (% 31.3) ^a	0.004
Aile öyküsü (%)	11 (% 37.9)	37 (% 45.7)	34 (% 34.3)	0.29
HPL (%)	6 (% 20)	43 (% 50.6) ^b	29 (% 29.3) ^c	0.001
SKB, mm HG	124.83 ± 12.89	124.82 ± 13.57	124.64 ± 16.07	0.99
DKB, mm HG	73 ± 12	74.15 ± 10.39 ^c	70.50 ± 10.6	0.01
KH, vuru/dk	73.13 ± 8.16	72.19 ± 12.58	73.53 ± 11.3	0.72
Gensini skoru	-	35.75 ± 41.96	57.37 ± 40.48 ^c	<0.0001
MI öyküsü (%)	-	19 (% 22.4)	20 (% 20.2)	0.72
KABG öyküsü (%)	-	9 (% 10.6)	10 (% 10.1)	0.18
Medikal tedavi (%)				
ASA	5 (% 16.7)	40 (% 47.1) ^b	39 (% 39.4) ^a	0.01
Klopidogrel	-	12 (% 14.1)	17 (% 17.2)	0.05
BB	4 (% 13.3)	36 (% 42.4) ^b	29 (% 29.3) ^a	0.01
ACE inhibitörü	5 (% 16.7)	31 (% 35.6) ^b	23 (% 23.2) ^a	0.04
Statin	1 (% 3.3)	28 (% 32.9)	25 (% 25.3)	0.06
Spironolakton	-	4 (% 4.7)	3 (% 3)	0.45
Glukoz, mg/dL	98.26 ± 23.49	121±55	118 ± 51	0.21
CRP, mg/dL	0.88 ± 1.59	1.24 ± 3.58	1.49 ± 2.64 ^{a, c}	0.007
Lipit düzeyleri				
TK, mg/dL	170 ± 34	164± 42	172 ± 41	0.38
TG, mg/dL	131 ± 71	136± 60	137 ± 70	0.66
LDL-K, mg/dL	120 ± 30	118 ± 38	126 ± 35	0.31
HDL-K, mg/dL	41.46 ± 10.23	36.25 ± 6.74 ^b	36.50 ± 7.55 ^a	0.004

HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; VKİ, beden kitle indexi; K, Kadın; HPL, hiperlipidemi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; KH, kalp hızı; MI, miyokard infarktüsü; KABG, koroner arter bypass greftleme; ASA, asetil salisik asit; BB, beta bloker; ACE, anjiotensin converting enzim; CRP, C –reaktif protein; TK, total kolesterol; TG, total gliserid; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

^a istatistiksel olarak anlamlı fark, AKS – KONTROL grubu arasında

^b istatistiksel olarak anlamlı fark, kronik KAH – KONTROL grubu arasında

^c istatistiksel olarak anlamlı fark, AKS – kronik KAH grubu arasında

4.1.2. sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranının Karşılaştırılması

Her 3 grupta sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı karşılaştırıldı. Analiz sonucunda kronik KAH ve AKS grubunda sTWEAK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. sCD163 düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı AKS grubunda en yüksek olup; bu fark hem kontrol hem de kronik KAH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Furin düzeyi AKS grubunda en yüksek saptanmış olup kronik KAH ve kontrol grubuna göre anlamlıydı. Ayrıca kronik KAH grubu da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek serum furin düzeylerine sahipti (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm Gruplarda sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri ve sCD163/sTWEAK Oranı

	Kontrol (n= 30)	Kronik KAH (n= 85)	AKS (n=99)	P değeri
sTWEAK, pg/mL	799 ± 208	728 ± 652 ^b	756 ± 624 ^a	<0.0001
sCD163, ng/mL	593 ± 212	643 ± 228	866 ± 282 ^{a, c}	<0.0001
sCD163/sTWEAK,%	0.76 ± 0.26	1.15 ± 0.60	1.60 ± 0.98 ^{a, c}	<0.0001
Furin, ng/mL	1.80 ± 1.97	2.67 ± 2.44 ^b	3.36 ± 2.71 ^{a, c}	<0.0001

^a istatistiksel olarak anlamlı fark, AKS grubu – KONTROL grubu arasındadır

^b istatistiksel olarak anlamlı fark, Kronik KAH –KONTROL grubu arasındadır

^c istatistiksel olarak anlamlı fark, AKS grubu – Kronik KAH grubu arasındadır

4.2.AKS ALTGRUP BULGULARI

4.2.1 AKS Hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri

AKS grubuna 24 kadın (% 24.2) ve 75 erkek (% 75.8) olmak üzere toplam 99 hasta alındı. Yaş ortalamaları 63.84 ± 11.37 idi. Yaş ortalaması ve SKB, NSTEMI alt grubunda en yüksek olup, bu fark STEMI alt grubuna göre anlamlıydı. HT, UAP ve NSTEMI alt gruplarında STEMI alt grubuna göre, sigara içiciliği ise STEMI alt grubunda NSTEMI alt grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. UAP alt grubunda HPL diğer 2 gruba göre, MI öyküsü ise STEMI alt grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Medikal tedavi kullanımında ASA, klopidogrel, statin ve BB, UAP alt grubunda diğerlerinden anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 3).

Tablo 3. AKS Alt grup Hastalarının Temel Karakteristik Özellikleri

	UAP (n= 31)	NSTEMI (n= 36)	STEMI (n=32)	P değeri
Yaş, yıl	64 ± 8.82	67.64 ± 11.86^a	59.41 ± 11.74	0.005
Cinsiyet, K (%)	9 (% 29)	9 (% 25)	6 (% 18.8)	0.63
VKİ, kg/m ²	28.81 ± 3.69	28.92 ± 3.68	28 ± 4	0.56
HT (%)	23 (% 74.2) ^b	23 (% 63.9) ^c	13 (% 40.6)	0.02
DM (%)	7 (% 22.6)	10 (% 25)	4 (% 12.5)	0.44
Sigara (%)	9 (% 29)	6 (% 16.7)	16 (% 50) ^a	0.01
Aile öyküsü (%)	12 (% 38.7)	9 (% 25)	13 (% 40.6)	0.33
SKB, mm HG	125 ± 13	129 ± 20^a	119 ± 13	0.01
DKB, mm HG	69.48 ± 10.64	72.29 ± 12.21	69.53 ± 8.55	0.46
KH, vuru/dk	70.43 ± 10.21	75.33 ± 12.6	74.41 ± 10.45	0.18

HPL (%)	16 (% 51.6) ^{b, c}	7 (% 19.4)	6 (% 18.8)	0.005
MI öyküsü (%)	11 (% 35.5) ^b	6 (% 16.7)	3 (% 9.4)	0.01
KABG öyküsü (%)	20 (% 19.4)	30 (% 11.1)	-	0.49
Glukoz, mg/dL	105 ± 24	123 ± 53	124 ± 66	0.26
CRP, mg/dL	1.01 ± 1.62	1.65 ± 3.06	1.77 ± 2.92	0.18
Medikal tedavi, (%)				
ASA	20 (% 64.5) ^{b, c}	13(% 36.1)	6 (% 18.8)	0.001
Klopidogrel	10 (% 32.3) ^b	5 (% 13.9)	12 (% 6.3)	0.009
BB	17(% 54.8) ^{b, c}	9 (% 25)	3 (% 9.4)	<0.0001
ACE inhibitörü	11(% 35.5)	6 (% 16.7)	6 (% 18.8)	0.14
Statin	18(% 58.1) ^{b, c}	4 (% 11.1)	3 (% 9.4)	0.006
Spirolonakton	29 (% 30.2)	35(% 36.5)	32 (% 33.3)	0.32
Lipid düzeyleri				
TK, mg/dL	167 ± 46	175 ± 36	173 ± 43	0.72
TG, mg/dL	157 ± 82	125 ± 53	124 ± 66	0.14
LDL-K, mg/dL	120 ± 37	128 ± 31	129 ± 37	0.53
HDL-K, mg/dL	35.54 ± 6.99	38.61 ± 7.72	35.06 ± 7.57	0.10

HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; VKİ, beden kitle indexi; K, Kadın; HPL, hiperlipidemi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; KH, kalp hızı; MI, miyokard infarktüsü; KABG, koroner arter bypass greftleme; ASA, asetil salisik asit; BB, beta bloker; ACE, anjiotensin converting enzim; TK, total kolesterol; TG, total gliserid; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol

^a istatistiksel olarak anlamlı fark, STEMI alt grubu– NSTEMI alt grubu arasındadır

^b istatistiksel olarak anlamlı fark, STEMI alt grubu– UAP alt grubu arasındadır

^c istatistiksel olarak anlamlı fark, NSTEMI alt grubu– UAP alt grubu arasındadır

4.2.2. AKS Alt gruplarında sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranının Karşılaştırılması

AKS alt grubunda yapılan analizde UAP, NSTEMI ve STEMI alt grupları arasında sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. AKS Alt gruplarında sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranı

	UAP (n= 31)	NSTEMI (n= 36)	STEMI (n=32)	P değeri
sTWEAK, pg/mL	734 ± 509	803 ± 781	723 ± 536	0.75
sCD163, ng/mL	825 ± 210	911 ± 295	856 ± 327	0.45
sCD163/sTWEAK (%)	1.41±0.64	1.70 ± 1.10	1.68 ± 1.11	0.41
Furin, ng/mL	2.67 ± 1.39	3.58 ± 2.50	3.79 ± 70	0.22

sTWEAK, çözünebilen tümör nekrotizan faktör-benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi; sCD16, çözünebilen CD163

4.3. KAH Şiddetinin sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri, sCD163/sTWEAK Oranı Ve Diğer Parametrelerle İlişkisi

Çalışmamızda koroner arter tutulumu yaygınlığı gensini skorlaması ile belirlendi. Kontrol grubunda koronerler tamamen normal olduğundan gensini değerlendirilmesi yapılmadı. Diğer 2 grupta yapılan analizde gensini skoru AKS grubunda kronik KAH grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (AKS için 57.37 ± 40.48 ; kronik KAH için 35.75 ± 41.96 , $p = 0001$).

KAH yaygınlığı ile sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri, sCD163/sTWEAK oranı ve diğer parametrelerin ilişkisini araştırmak için gensini skoru 20'nin altında olanlar hafif KAH, 20 ve daha üzerinde olanlar ise şiddetli KAH olarak kabul edilerek değerlendirildi (155). Koroner anjiyografileri değerlendirilen kronik KAH ve AKS hastalarının hepsinde

(n=184) gensini skorlaması hesaplandı. Hastaların % 65.7'sinde gensini skoru şiddetli KAH ile uyumlu bulundu. Analiz sonucunda sCD163, furin, CRP düzeyleri ile sCD163/sTWEAK oranı, KAH şiddeti ve yaygınlığı ile önemli derecede ilişkili bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Gensini Skoruna Göre sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri, sCD163/sTWEAK Oranı Ve Diğer Parametrelerin Karşılaştırılması

	Hafif KAH (n=65) (GS < 20)	Şiddetli KAH (n=119) (GS > 20)	P değeri
sTWEAK, pg/mL	761 ± 675	733 ± 615	0.55
sCD163, ng/mL	625 ± 202	838 ± 290	< 0.0001
sCD163/sTWEAK(%)	1.10 ± 0.58	1.55 ± 0.94	< 0.0001
Furin, ng/mL	2.61 ± 2.53	3.28 ± 2.63	0.019
CRP, mg/dL	1.04 ± 2.77	1.56 ± 3.26	0.007
TK, mg/dL	163 ± 34	171 ± 45	0.22
TG, mg/ dL	130 ± 61	140 ± 68	0.71
LDL-K, mg/dL	117 ± 29	125 ± 40	0.14
HDL-K, mg/dL	37.07 ± 6.35	36.00 ± 7.58	0.33
Glukoz, mg/dL	117 ± 46	121 ± 56	0.84

sTWEAK, çözünebilen tümör nekrotizan faktör-benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi; sCD163 çözünebilen CD163; TK, total kolesterol; TG, total gliserid

4.4. LogsTWEAK, LogsCD163, Logfurin Ve Diğer Parametreler Arasındaki ilişkiler (Korelasyon Analizleri)

Kontrol grubunda logsTWEAK, logfurin, logsCD163, logsTWEAK, logCRP ve lipit parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Kronik KAH grubunda logsCD163'ün logfurin ile pozitif ($r = 0.21$ $p = 0.04$); HDL'nin logCRP ile negatif korelasyonu

mevcuttu ($r = - 0.35$, $p = 0.01$). AKS grubunda logsCD163'ün logsTWEAK ile negatif ($r = - 0.31$, $p = 0.01$) ; logfurinin logsTWEAK ile pozitif ($r = 0.24$, $p = 0.01$) ; HDL'nin logCRP ile negatif ($r = - 0.22$ $p = 0.02$) ; logsTWEAK'in TG ile negatif yönde korelasyonları izlendi ($r = - 0.21$ $p = 0.03$).

Akut koroner sendrom grubunun UAP alt grubunda logsTWEAK düzeyinin logfurin ile pozitif; LDL, TG ve TK ile negatif yönde korelasyonu izlendi (sırasıyla $r = 0.33$ $p = 0.03$; $r = - 0.41$ $p = 0.01$; $r = - 0.48$ $p = 0.006$; $r = - 0.48$ $p = 0.02$). LogsCD163 düzeyinin LDL ve TK ile pozitif yönde korelasyonu ($r = 0.42$ $p = 0.01$; $r = 0.41$ $p = 0.02$), logfurinin logsTWEAK ile pozitif, TK ve LDL ile negatif korelasyonu saptandı ($r = 0.38$ $p = 0.01$; $r = - 0.39$ $p = 0.02$; $r = -0.35$ $p = 0.04$) NSTEMI alt grubunda logsTWEAK'nin logsCD163 ile negatif korelasyonu izlendi ($r = - 0.36$ $p = 0.02$). STEMI alt grubunda logsTWEAK logsCD163 ile negatif korele saptandı ($r = - 0.39$ $p = 0.02$). Logfurin düzeyi de LDL ve TK düzeyleri ile pozitif korele izlendi (sırasıyla $r = 0.44$ $p = 0.01$; $r = 0.46$ $p = 0.008$).

4.5. AKS Grubunda sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri İle sCD163/sTWEAK Oranının Kardiyovasküler Olaylardaki Prognostik Değeri

Akut koroner sendrom grubunda takip sırasında gelişen prognostik önemi olan sorunlar (iskemi, aritmi, kalp yetmezliği ve ölüm gibi) 1, 3 ve 6. ayın sonunda kaydedildi. Olay gelişen ve gelişmeyen hastalarda sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı karşılaştırılarak bu parametrelerin prognostik önemi olup olmadığı incelendi. Takip sonucunda 6 ayda 4 hastada KV nedenli ölüm, 6 hastada MI, 5 hastada KY nedenli hospitalizasyon ve 2 hastada ciddi aritmi (VF) gözlemlendi. Analiz sonucunda 1 ay, 3 ay ve 6 aylık takiplerde meydana gelen sorunlarla sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Tablo.6. AKS Grubunda sTWEAK, sCD163, Furin Düzeyleri Ve sCD163/sTWEAK Oranının Kardiyak Komplasyonlarla İlişkisi

	1.ay komplikasyonlar			3.ay komplikasyonlar			6.ay komplikasyonlar		
	var	yok	p	var	yok	p	var	yok	p
sTWEAK, pg/mL	645 ± 282	797 ± 708	0.86	641±265	808 ± 727	0.74	611 ± 257	842 ± 752	0.52
sCD163, ng/mL	868 ± 262	865 ± 291	0.96	871± 248	864 ± 298	0.90	849 ± 237	876 ± 308	0.91
sCD163/sTWEAK	1.58±0.82	1.61±1.04	0.87	1.56±0.78	1.62 ± 1.07	0.80	1.59±0.74	1.61 ± 1.11	0.92
Furin, pg/mL	3.47±2.66	3.32±2.75	0.83	3.74±3.52	3.19±2.27	0.86	3.45±3.40	3.31±2.26	0.35

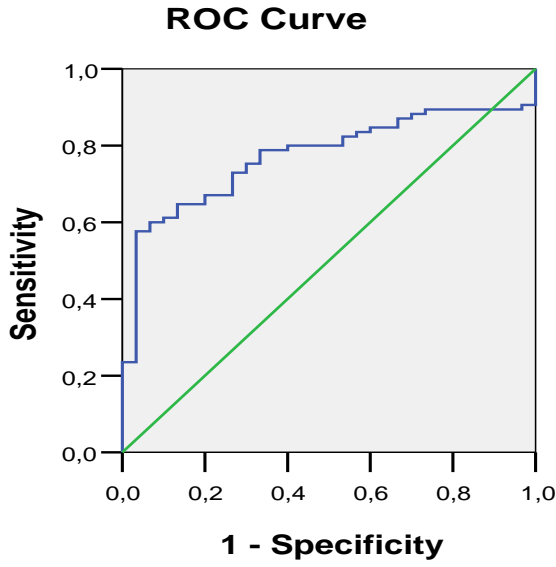
sTWEAK, çözünebilir tümör nekrotizan faktör-benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi; sCD163, çözünebilir CD163

4.6. sTWEAK, sCD163 Ve Furin Düzeyleri ile sCD163/sTWEAK Oranının Kronik KAH Ve AKS Üzerine Prediktif Etkisi

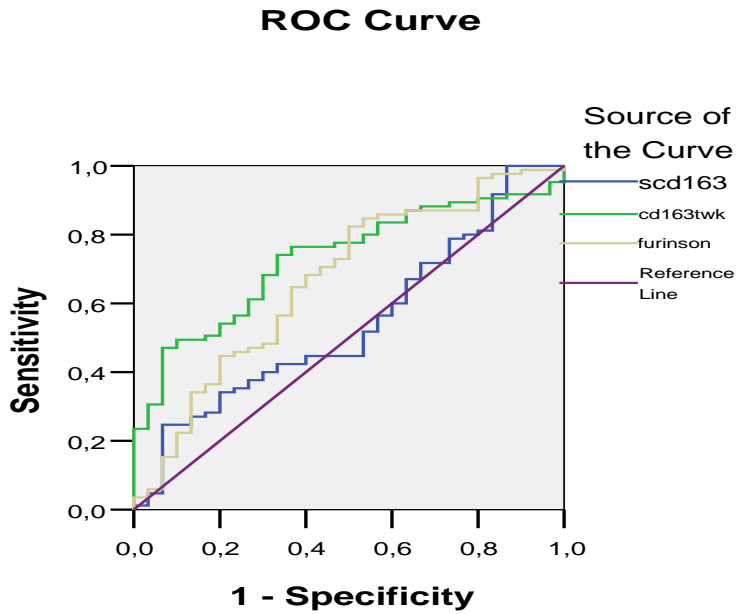
4.6.1.KAH İçin ROC Curve Analizi

sTWEAK, sCD163, sCD163/sTWEAK oranı ve furinin kronik KAH varlığını diyagnostik olarak predikte edip etmediğini anlamak için roc curve analizi yapıldı. Roc (receiver operating characteristic) eğrisi yöntemi ile yapılan analiz sonucunda düşük serum sTWEAK düzeyinin kronik KAH'ı anlamlı derecede predikte ettiği saptandı (Şekil 3).

Yüksek furin düzeyleri ile birlikte yüksek sCD163/sTWEAK oranının kronik KAH'ı anlamlı derecede predikte ettiği sCD163'ün ise kronik KAH'ı predikte etmediği gözlemlendi (Şekil 3).



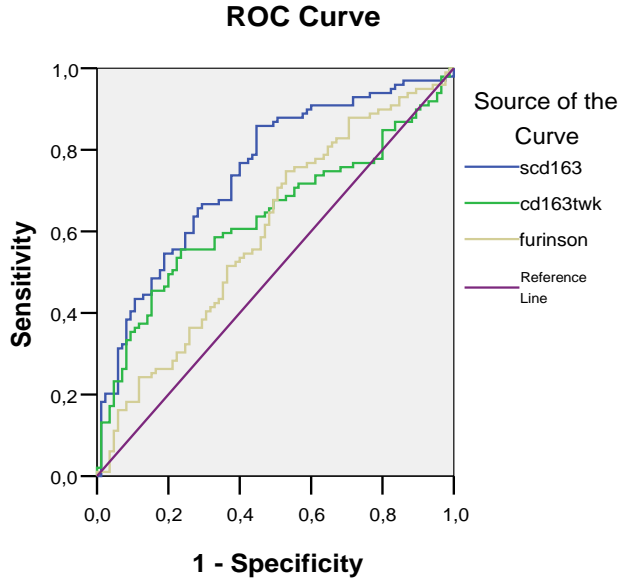
Şekil 3: sTWEAK Düzeyinin Kronik KAH'ı Predikte Ettiğini Gösteren Roc Curve Analizi (AUC 0.773 $p < 0.0001$)



Şekil 4: sCD163/sTWEAK Ve Furin Kronik KAH'ı Predikte Ederken sCD163'ün Kronik KAH'ı Predikte Etmediğini Gösteren Roc Curve Analizi (sCD163/sTWEAK için AUC 0.730 $p = < 0.0001$; furin için AUC 0.660 $p = 0.007$; sCD163 için $p = 0.47$)

4.6.2. AKS İçin ROC Curve Analizi

Roc eğrisi yöntemi analizinde hem yüksek serum sCD163 ve furin düzeylerinin hem de sCD163/sTWEAK oranının AKS'yi diyagnostik olarak predikte ettiği izlendi (Şekil 5) sTWEAK'in ise AKS üzerinde prediktif etkisi izlenmedi ($p = 0.47$)



Şekil 5: sCD163, sCD163/sTWEAK Ve Furin Düzeyinin AKS'yi Predikte Ettiğini Gösteren Roc Curve Analizi (sCD163 için AUC 0.745 $p < 0.0001$; sCD163/sTWEAK için AUC 0.638 $p= 0.001$; furin için AUC 0.600 $p= 0.019$)

4.7. KAH Ve AKS İçin Logistik Regresyon Analizleri

4.7.1.KAH İçin Logistik Regresyon Analizi

Furin, sTWEAK, sCD163 ve CRP düzeyi ile sCD163/sTWEAK oranının KAH ve/veya AKS ile bağımsız ilişkisini ortaya koyabilmek için logistik regresyon analizi yapıldı. Testin gücünü arttırmak için normal dağılıma uymayan furin, sTWEAK, sCD163 ve CRP düzeylerinin logaritmaları alındı. Analiz sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında logfurin ve sCD163/sTWEAK oranının kronik KAH ile bağımsız ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7. KAH İçin Logistik Regresyon Analizi

	Exp (B)	95 % CI	P değeri
logfurin	8.367	1.800-1.343	0.007*
sCD163/sTWEAK	5146.512	3.859-6823223	0.02*
logsTWEAK	22492.109	0.135-4E+009	0.10
logsCD163	8.367	1.800-38.898	0.05
logCRP	0.726	0.308-1.710	0.46

Logfurin, furinin logaritması; logsTWEAK, sTWEAK'in logaritması; logsCD163, sCD163'ün logaritması; logCRP, CRP'nin logaritması; CI, confidence interval (güven aralığı)

* **P <0.05**

4.7.2.AKS İçin Logistik Regresyon Analizi

Logistik regresyon analizi sonucunda logsTWEAK, logCD163, logfurin, logCRP düzeylerinin ve sCD163/sTWEAK oranının AKS ile bağımsız ilişkisi olduğu tespit edilemedi (Hepsi için $p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TWEAK düzeyi kronik KAH ve AKS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. KAH ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda TWEAK düzeyinin azaldığı birçok çalışmayla ortaya konulmuştur (104-107). İnflamatuvar hastalıklarda TWEAK düzeyinin azalmasının nedeni net olarak ortaya konulmamakla birlikte, bu durum çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel modellerde TWEAK'ın patolojik etkilerinin Fn14 reseptörüne bağlanması ile ortaya çıktığı, Fn14 ekspresyonunun sadece patolojik durumlarda arttığı gösterilmiştir (156-158). Urbonaviciene G ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PAH'ta gözlenen TWEAK azalmasının onun reseptörü tarafından arter duvarına alınması ile gerçekleştiği öne sürülmüştür (159). Benzer olarak bir başka çalışmada TWEAK düzeyinin çöpçü reseptör sCD163 tarafından temizlenme yoluyla azaldığı belirtilmiştir (160). Bover LC ve ark. yaptığı bir çalışmada sTWEAK'ın Fn14 eksprese etmeyen hücrelerde sCD163 tarafından internalizasyonu ve ardından hücre içi degradasyonunun gerçekleştiği öne sürülmüştür (139). Bir başka çalışmada proinflamatuvar durumlarda TWEAK sentezini sağlayan TWEAK mRNA'nın ekspresyonunun downregüle olduğu gösterilmiştir (161). Sonuç olarak inflamasyonda düşük TWEAK düzeyinden, sentezinin azalması ya da TWEAK'ın artan reseptörler yoluyla bağlanması sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızda sCD163 düzeyi kontrol grubuna göre kronik KAH ve AKS hastalarında yüksekti. Benzer olarak birçok çalışma inflamasyon durumlarında sCD163 düzeyinin arttığını tespit etmiştir (113, 138, 159). Bu nedenle çalışmamızdaki TWEAK düşüklüğünün sCD163 artışı ile ilişkili olabileceği kanaatine varabiliriz.

İnflamatuvar durumlarda şaşırtıcı olarak, TWEAK düzeyinin yüksek tespit edildiği 2 çalışma vardır (111, 162). Chorianopoulos E. ve ark.'nın yaptığı çalışmada STEMI hastalarında kontrol grubu ve kronik KAH'a göre sTWEAK düzeyi daha yüksek tespit edilmişti (111). Inta I. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise inme hastalarında TWEAK düzeyi daha yüksekti (162). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kronik KAH ve AKS hastalarında sTWEAK düzeyi kontrol grubundan düşüktü, kronik KAH ve AKS hastaları

karşılaştırıldığında ise TWEAK düzeylerinde, AKS hastalarında daha yüksek görünmekle birlikte, anlamlı farklılık izlenmedi. AKS durumunda bu parametrelerin değerlendirildiği başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce belirtildiği gibi TWEAK Tip 2 transmembran protein olarak eksprese edilir ve proteolitik olarak bir soluble sitokin formuna dönüşür (12). TWEAK'in membran bağlı formunun biyolojik olarak aktif olup olmadığı bilinmiyor. Hücre kültürlerinde soluble formunun çeşitli biyolojik etkileri indüklediği gösterilmiştir (164). Blanco-Colio LM ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ilk kez plazma sTWEAK ölçülmüş, karotis stenozlu aterosklerotik hastalarda sağlıklılarla kıyaslandığında arteriyel duvar sekresyonunu yansıtan plazma sTWEAK konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (104). Aynı zamanda TWEAK'in aterosklerotik lezyonlarda daha az eksprese olduğu ve salındığı, karotid aterosklerotik plaklardan daha az miktarda sekrete edildiği ve karotid stenozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda sCD163 düzeyinde, kronik KAH ve kontrol grubu arasında, kronik KAH grubunda yükseklik olsa da, anlamlı farklılık izlenmedi. Buna karşılık AKS hastalarında sCD163 düzeyi kontrol grubu ve kronik KAH'a göre anlamlı olarak belirgin yüksek izlendi. Daha önce de belirtildiği gibi inflamasyon durumunda sCD163 düzeyi artmaktadır (113, 138, 159). Kronik KAH'daki düzeyin kontrol grubuna göre anlamlı olmayışı, kronik KAH'da AKS grubuna göre daha düşük dereceli inflamasyonun olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda furin düzeyinde 3 grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Kronik KAH ve AKS hastalarında kontrol grubuna ve AKS hastalarında da kronik KAH'a göre daha anlamlı yüksekti. Çalışmamız bu proteinin KAH'da düzeyini, sTWEAK ve sCD163'le ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda gensini skorlaması yapılarak hastalarımızın koroner arter tutulumu yaygınlığı belirlendi. Skoru yüksek, yani koroner arter tutulumu şiddetli olan hastalarda sCD163/sTWEAK oranı, sCD163, furin ve CRP düzeylerinde anlamlı farklılık vardı. Bu

farklılık sCD163/sTWEAK oranı ve sCD163 düzeyinde en belirgindi. Çalışmamız bu parametrelerin gensini skorlaması ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

sTWEAK serum düzeyinin kronik kalp yetmezliği hastalarında 4 yıllık takipte kötü prognozu bağımsız olarak predikte ettiği gösterilmiştir (164). Azalmış TWEAK düzeyinin kronik böbrek yetmezliği olup diyalize girmeyen hastalarda gelecek kardiyovasküler olayları bağımsız olarak predikte ettiği gözlenmiştir (165). STEMI olan hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, artmış TWEAK düzeyinin kısa dönem (30 gün) kötü sonuçları predikte ettiği gösterilmiştir (111). PAH olan hastalar ile yapılan bir çalışmada hastalar ortalama 6.1 ± 2.1 yıl takip edilmiş, sTWEAK ve sCD163/sTWEAK oranı uzun dönem mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (159). Çalışmamızda literatürle uyumsuz şekilde sTWEAK ve sCD163 düzeylerinin prognostik önemi belirlenemedi. Bu sonuç, hastalarımızın yukarıda adı geçen çalışmalarının çoğunun aksine daha kısa süre takip edilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda ROC analizleri ile TWEAK düzeyinin kronik KAH'ı, sCD163 düzeyinin AKS'yi, sCD163/sTWEAK oranı ve furinin ise her 2 durumu anlamlı predikte ettiği gösterilmiştir. Regresyon analizlerinde ise sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyinin kronik KAH ile bağımsız ilişkili oldukları gözlenmiştir. Bu ilişki regresyon analizinde AKS hastalarında gözlenmemiştir. Bu verilerin sonuçları prediktör olarak sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyini ön plana çıkarmaktadır. Literatürde 2 çalışmada sCD163/sTWEAK oranının PAH olan hastalarda ateroskleroz yükü ve uzun dönem KV mortalite ile ilişkisini vurgulanmıştır (141,159).

Sonuç olarak; koroner arter hastalığında sTWEAK düşük; sCD163, sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Bu parametrelerin kısa dönem prognostik önemi belirlenememiştir. Özellikle sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyinin koroner arter hastalığı için diyagnostik belirteç olabileceği kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut ve kronik koroner arter hastalarında plazma sTWEAK, sCD163 ve furin düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz ana sonuçlar şunlardır:

- 1- Koroner arter hastalığında sTWEAK düşük; sCD163, sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda özellikle furin düzeyi koroner arter hastalığında ilk kez çalışılmış olup literatüre önemli katkı sağlamaktadır.
- 2- AKS alt grupları arasında (UAP, NSTEMI ve STEMI) bu parametrelerde anlamlı farklılık tespit edilemedi.
- 3- Özellikle sCD163 düzeyi, sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyinin koroner arter hastalığı için diyagnostik belirteç olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu parametrelerin koroner arter hastalığı şiddetini gösteren gensini skor ile anlamlı ilişkisi gözlenmiştir.
- 4- Bu parametrelerin kısa dönem (6 ay) prognostik önemi belirlenememiştir. Prognostik önemlerinin belirlenebilmesi için daha uzun süreli prospektif çalışmalar gerekmektedir.
- 5- Çalışmamızda ile sTWEAK düzeyinin kronik KAH'ı, sCD163 düzeyinin AKS'yi, sCD163/sTWEAK oranı ve furinin ise her 2 klinik durumu anlamlı predikte ettiği gösterilmiştir.
- 6- sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyinin kronik KAH ile bağımsız ilişkili oldukları gözlenmiştir. Bu ilişki AKS hastalarında gözlenmemiştir.

Öneriler:

- 1- Kronik KAH tanısını koymada klinik pratikte sTWEAK, sCD163 ve furin düzeyi ile sCD163/sTWEAK oranının kullanılması faydalı olabilir.
- 2- AKS tanısını koymada klinik pratikte sCD163, furin ve sCD163/sTWEAK oranı kullanılabilir.
- 3- KAH yaygınlığını ve şiddetini belirlemede sCD163 düzeyi, sCD163/sTWEAK oranı ve furin düzeyinden faydalanılabilir.
- 4- Bu parametrelerin STEMI tanısını koymada faydası henüz belli değildir.
- 5- Bu parametreler ile AKS hastalarında hastane içi ve sonrasındaki kısa dönemde (6 ay) istenmeyen kardiyak olayların meydana gelme olasılığı öngörülemez.

7. KAYNAKLAR

1. Greaves, D.R. and Channon, K.M., “Inflammation and immune responses atherosclerosis”, *Trends in Immunology*, vol. 23, no. 11, 535-541, 2002.
2. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr)
3. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol DernArş* 2013;41.
4. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah(eds).The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
5. Roger VL, GoAS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, BordenWB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
6. Martín-Ventura, J. L. et al., Biomarkers in Cardiovascular Medicine, *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):677-88.
7. Burkly, L. C., Michaelson, J. S., Hahm, K., Jakubowski, A., Zheng, T. S., TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: Role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease, *Cytokine*. 2007; 40:1–16.
8. Ortiz, A. et al., Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury: *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2009; 20: 251–258.

9. Hogas, S. M. et al., Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A critical approach, *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010; 4(3):116–127.
10. Blanco-Colio, L. M., Martín-Ventura, J. L., Muñoz-García, B., Moreno, J. A., Meilhac, O., Ortiz, A., Egido, J., TWEAK and Fn14. New players in the pathogenesis of atherosclerosis, *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12;May 1:3648-3655.
11. Chicheportiche, Y. et al., TWEAK, a New Secreted Ligand in the Tumor Necrosis Factor Family That Weakly Induces Apoptosis, *The journal of biological chemistry*: 1997, Vol.272, No.51, Issue of December 19, pp.32401–32410.
12. Wiley, S. R. and Winkles, J. A., TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor, *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003, 14: 241–249.
13. Moreno, J. A. et al., The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK Potential consequences in atherosclerosis, *Atherosclerosis*. 2009, 207:103–110.
14. Graversen, J. H., Madsen, M., Moestrup, S. K., CD163:a signal receptor scavenging haptoglobin–hemoglobin complexes from plasma, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2002, 34:309–314.
15. Han, S. et al., TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor superfamily member, activates NF- κ B through TNF receptor-associated factors, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003; 305:789–796.
16. Adkins, Y. and Kelley, D. S., Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids, *Journal of Nutritional Biochemistry*; 2010, 21:781–792.

17. Graversen, J. H., Madsen, M., Moestrup, S. K., CD163:a signal receptor scavenging haptoglobin–hemoglobin komplekses from plasma, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34:309–314.
18. Fabrick, B. O., Dijkstra, C. D., van den Berg, T. K., The macrophage scavenger receptor CD163, *Immunobiology*, 2005; 210:153–160.
19. Seidah NG The proprotein konvertazs, 20 years later, *Methods Mol Biol.*2011;768:23-57
20. Nakayama K. Furin: a mammalian subtilisin/Kex2p-like endoprotease involved in processing of a wide variety of precursor proteins *Biochem J*;1997Nov 1;327 (Pt 3):625-35
21. Seidah NG. et al.The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia.*J mol med.* 2007; Jul 85(7):685-96
22. Bassi, D. E., Fu, J., Lopez, D. C., & Klein-Szanto, A. J.. Pro-protein convertases: “master switches” in the regulation of tumor growth and progression.*Mol. Carcinogen.* 2005,44, 151–161
23. Scamuffa, N., Siegfried, G., Bontemps, Y., Ma, L., Basak, A., Cherel,G., et al. Selective inhibition of proprotein convertases represses the metastatic potential of human colorectal tumor cells.*J. Clin. Invest*, 2008, 118, 352–363
24. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL,Cohen JC, Hobbs HH A, Spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet.* 2006, 78:410–422

25. Hannu Turpeinen et al., Proprotein konvertazın in human atherosclerotic plaques: The overekspresyon of FURIN and its substrate cytokines BAFF and APRIL. *Atherosclerosis* 219 (2011) 799–806
26. Murray CJ, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
27. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2001; 29:8-19.
28. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88-92.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women, *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
30. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, *Circulation*. 1997;96: 4219-25.
31. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491-5.
32. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:1336-42.

33. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart*. 2001;85:623-7.
34. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:971-6.
35. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, Ciabattini G, Febo F, Di Ienno S, et al. Fluvastatin reduces e P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investing Med*. 2000;48:183-9.
36. Jilma B, Joukhadar C, Derhaschnig U, Rassoul F, Richter V, Wolzt M, et al. Levels of adhesion molecules do not decrease after 3 months of statin therapy in moderate hypercholesterolaemia. *Clin Sci*. 2003;104:189-93.
37. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J*. 2007;153:881-8
38. Cesari M, Penninks BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317-22.
39. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first two days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-84.

40. Koukkunen H, Penttilä K, Kemppainen A, Halinen M, Penttilä I, Rantanen T, et al. C reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med.* 2001;33:37-47.
41. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.
42. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto J de P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1812-8.
43. De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107:690-5
44. Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM, Martín-Conejero A, Madrigal-Matute J, Vega M, et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int Suppl.* 2008;S71-4.
45. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke.* 2005;36:1796-800
46. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl: C19-31.

47. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med.* 2008;264:295-314.
48. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999;99:855-60.
49. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998;97:425-8.
50. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-6.
51. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction —a 10-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 2002;160:433-40.
52. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131:857-60.
53. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
54. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99:237-42.

55. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
56. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100:230-5.
57. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-8.
58. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
59. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2129-38.
60. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:187-97.
61. Anderson JL. Lipoprotein-associated fosfolipaz A2: An independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol.* 2008;101:F23-33.
62. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated fosfolipaz A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *J Am Cardiol.* 2008;10:F51-7.

63. Lerman A, McConell JP. Lipoprotein-associated fosfolipaz A2: A risk marker or a risk factor. *Am J Cardiol.* 2008;101:F11-22.
64. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER 3rd, Hamamdzic D, Burgert ME, Li J, et al. Inhibition of lipoprotein-associated fosfolipaz A2 reduces kompleks coronary atherosclerotic plaque devolpment. *Nat Med.* 2008;14:1059-66.
65. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated fosfolipaz A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2008;118:1172-82.
66. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth Beevers D, MacFadyen RJ, Lip GY. Matriks metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens.* 2004;17:764-9
67. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matriks metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;109:2850-6.
68. Martín-Ventura JL, Leclercq A, Blanco-Colio LM, Egado J, Rossignol P, Meilhac O, et al. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation. *Atherosclerosis.* 2007;194:334-41.
69. Beaudeuks JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matriks metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2003;169:139-46.

70. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *ClinChem Lab Med.* 2001;39:380-4.
71. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2001;141:211-7.
72. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Q J Med.* 2002;95:787-96.
73. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. for the AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:1579-85.
74. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation.* 2003;107: 598-603.
75. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94: 1931-6.
76. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001;89:1092-103.

77. Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001;104:2266-8.
78. Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart*. 2001;86:649-55.
79. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-11.
80. Andre P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med*. 2002;8:247-52.
81. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1049-52.
82. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:275-9.
83. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study. *Circulation*. 2004;110:386-91.
84. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Atorvastatin decreases elevated soluble CD40L in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers study: a substudy of ACTFAST. *Kidney Int*. 2008;74:S60-3.

85. Okumara K, Yagita H. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Eksp Med.* 1995;182:1777-83.
86. Toyozaki T, Hiroe M, Saito T, Iijima Y, Takano H, Hiroshima K, et al. Levels of soluble Fas in patients with myocarditis, heart failure of unknown origin, and healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 1998;81:798-800.
87. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, et al. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas ligand in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1500-3.
88. Shimizu M, Fukuo K, Nagata S, Suhara T, Okuro M, Fujii K, et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:585-90.
89. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Sol JM, Díaz C, Hernández G, Egido J. Decreased circulating Fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis: normalization by atorvastatin. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1188-94.
90. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Tuñón J, García-Camarero T, Berrazueta JR, Egido J. Soluble Fas ligand plasma levels are associated with forearm reactive hyperemia in subjects with coronary artery disease: a novel biomarker of endothelial function? *Atherosclerosis.* 2008;201:407-12.
91. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:168-74.
92. KSu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1547-59.

93. Pockley AG. Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;105:1012-7.
94. Pockley AG, Wu R, Lemne C, Kiessling R, de Faire U, Frostegard J. Circulating HSP60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension*. 2000;36:303-7.
95. KSu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Serum soluble HSP60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*. 2000;102:14-20.
96. Zhang KS, He M, Cheng L, Chen Y, Zhou L, Zeng H, et al. Elevated heat shock protein 60 levels are associated with higher risk of coronary heart disease in Chinese. *Circulation*. 2008;118:2687-93.
97. Dybdahl B, Slørdahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:299-304.
98. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1055-9.
99. Martín-Ventura JL, Duran MC, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Leclercq A, Michel JB, et al. Identification by a differential proteomic approach of heat shock protein 27 as a potential marker of atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:2216-9.
100. Kardys I, Rifai N, Meilhac O, Michel JB, Martín-Ventura JL, Buring JE, et al. Plasma concentration of heat shock protein 27 and risk of cardiovascular disease: a prospective, nested case-control study. *Clin Chem*. 2008;54:139-46.

101. Munoz-Garcia B, et al. TWEAK-Fn14 interaction enhances plasminogen activator inhibitor 1 and tissue factor expression in atherosclerotic plaques and in cultured vascular smooth muscle cells. *cardiovasc res* 2011; 89(1):225-33
102. Wiley, S. R. and Winkles, J. A., TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2003,14:241–249.
103. Van Gorp, H., Delputte, P. L., Nauwynck, H. J., Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy, *Molecular Immunology*, 2010, 47:1650–1660.
104. Blanco-Colio, L. M. et al., Identification of Soluble Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (sTWEAK) as a Possible Biomarker of Subclinical Atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007;27:916-922.
105. Martín-Ventura, J.L., Lindholt, J.S., Moreno, J.A., Vega de Céniga, M., Meilhac, O., Michel, J.B., Egido, J., Blanco-Colio, L.M., Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms, *Atherosclerosis*, 2011, 214:486–489.
106. Kralisch, S. et al., Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease, *Atherosclerosis*, 2008, 199:440–444.
107. Richter, B. et al., Differences in the predictive value of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in advanced ischemic and non-ischemic heart failure, *Atherosclerosis*, 2010, 213: 545–548.
108. Desplat-Je'go, S. et al., TWEAK is expressed at the cell surface of monocytes during multiple sclerosis, *J. Leukoc. Biol.*, 2009, 85: 132–135.

109. Dharmapatni, A. et al., TWEAK and Fn14 ekspresion in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy*, 2011, Mar 24;13(2) R51
110. Filusch, A. et al., Soluble TWEAK predicts hemodynamic impairment and functional capacity in patients with pulmonary artery hypertension, *Clin Res Cardiol*. 2011;100:879-85
111. Chorianopoulos, E. et al., Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome, *Atherosclerosis*.2010; 211:322-6
112. Jelić-Ivanović, Z. et al., Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease, *Clinical Biochemistry*, 2009, 42:1381–1386.
113. Aristoteli, L. P. et al., The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 2006, 184 :342–347.
114. Soluble TWEAK and Inflammation on Mortality in Hemodialysis Patients. *Clin J Am J Soc nephrol*.Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martin-Ventura JL et al Additive Effects of. 2009 Jan;4:110-8
115. Russell R. Mechanisms of disease: atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
116. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001;409:198–201.
117. Kolodgie FD, Narula J, Yuan C, Burke AP, Finn AV, Virmani R. Elimination of neoangiogenesis for plaque stabilization: is there a role for local drug therapy? *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2093–101.

118. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293(13):1653–62.
119. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001;409(6817):198–201
120. Droste A, Sorg C, Hogger P. Shedding of CD163, a novel regulatory mechanism for a member of the scavenger receptor cysteine-rich family. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;256:110–3.
121. Frings W, Dreier J, Sorg C. Only the soluble form of the scavenger receptor CD163 acts inhibitory on phorbol ester-activated T-lymphocytes, whereas membrane-bound protein has no effect. *FEBS Lett* 2002;526:936.
122. Hogger P, Sorg C. Soluble CD163 inhibits phorbol ester-induced lymphocyte proliferation. *Biochem Biophys Res Comm* 2001;288:841–3.
123. Hogger P, Dreier J, Droste A, Buck F, Sorg C. Identification of the integral membrane protein RM3/1 on human monocytes as a glucocorticoid-inducible member of the scavenger receptor cysteine-rich family (CD163). *J Immunol* 1998;161:1883–90.
124. Sulahian TH, Hogger P, Wahner AE, et al. Human monocytes express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155. *Cytokine*. 2000;12:1312–21.
125. Ritter M, Buechler C, Langmann T, et al. The scavenger receptor CD163: regulation promoter structure and genomic organization. *Pathobiology*. 1999;67:257–61.
126. Schaer DJ, Boretti FS, Schoedon G, Schaffner A. Induction of the CD163-dependent hemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Br J Haematol*. 2002;119:239–43.

127. Sulahian TH, Pioli PA, Wardwell K, Guyre PM. Crosslinking of FcγR triggers shedding of the hemoglobin–haptoglobin scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol.* 2004;76:271–7.
128. Matsushita N, Kashiwagi M, Wait R, et al. Elevated levels of soluble CD163 in sera and fluids from rheumatoid arthritis patients and inhibition of the shedding of CD163 by TIMP-3. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:156–61.
129. Buechler C, Ritter M, Ors' o E, et al. Regulation of scavenger receptor CD163 expression in human monocytes and macrophages by pro- and anti-inflammatory stimuli. *J Leukoc Biol.* 2000;67:97–103.
130. Fonseca JE, Edwards JCW, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium—reduced CD163 expression in CD4+T lymphocyte-rich microenvironments. *Arth Rheum.* 2002;46:1210–6.
131. Møller HJ, de Fost M, Aerts H, Hollak C, Moestrup SK. Plasma level of the macrophage-derived soluble CD163 is increased and positively correlates with severity in Gaucher's disease. *Eur J Haematol.* 2004;72:1359.
132. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, B' achli EB. Soluble hemoglobin–haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol.* 2005;74(1):6–10.
133. Moller, H.J., Aerts, H., Gronbaek, H., Peterslund, N.A., Hyltoft Petersen, P., Hornung, N., Rejnmark, L., Jabbarpour, E., Moestrup, S.K., Soluble CD163: a marker molecule for monocyte/macrophage activity in disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 237, 29–33.
134. Walter RB, B' achli EB, Schaer DJ, R' uegg R, Schoedon G. Expression of the hemoglobin scavenger receptor (CD163/HbSR) as an immunophenotypic marker of monocytic lineage in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2003;101:3755–6.

135. Hannu Turpeinen et al.; Proprotein convertases in human atherosclerotic plaques: The overexpression of *FURIN* and its substrate cytokines *BAFF* and *APRIL*, *Atherosclerosis*. 2011;219:799–806
136. Ratcliffe NR, Kennedy SM, Morganelli PM. Immunocytochemical detection of Fcγ receptors in human atherosclerotic lesions. *Immunol Lett*. 2001;77:169–74.
137. H.M. Willemsen, I.C.C. van der Horst, W. Nieuwlan, R.J.H.A. Slart, C.J. Zeebregts, E. de Boef, J.H.N. Schuitemaker, F. Zijlstra, R.A. Tio; The diagnostic value of soluble CD163 in patients presenting with chest pain, *Clinical Biochemistry*. 2009;42: 1662–1666
138. Tricia H. Burdo et al.; Soluble CD163, a Novel Marker of Activated Macrophages, Is Elevated and Associated With Noncalcified Coronary Plaque in HIV-Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;204:1227–36
139. Bover LC, Cardó-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, Aggarwal BB, Arap W, Pasqualini R A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol*. 2007;178(12):8183–94.
140. Grazina Urbonaviciene et al. Impact of soluble TWEAK and CD163/sTWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease; *Atherosclerosis*. 2011; 219:892–899
141. Juan A. Moreno et al. Peripheral Artery Disease Is Associated With a High CD163/sTWEAK Plasma Ratio; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1253–1262.
142. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297–329

143. Taylor NA, Van De Ven WJ, Creemers JW. Curbing activation: proprotein konvertazs in homeostasis and pathology. *FASEB J.* 2003;17:1215–27.
144. Jin W, Fuki IV, Seidah NG, et al. Proprotein konvertazs are responsible for proteolysis and inactivation of endothelial lipase. *J Biol Chem.* 2005;280:36551–9.
145. Stawowy P, Fleck E. Proprotein konvertazs furin and PC5: targeting atherosclerosis and restenosis at multiple levels. *J Mol Med.* 2005;83:865–75.
146. Lessner SM, Galis ZS. Matriks metalloproteinases and vascular endothelium-mononuclear cell close encounters. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14:105–111.
147. Galis ZS, Khatri JJ. Matriks metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002;90:251–262.
148. Kuzuya M, Kanda S, Sasaki T, Tamaya-Mori N, Cheng KSW, Itoh T, Itohara S, Iguchi A. Deficiency of gelatinase a suppresses smooth muscle cell invasion and development of eksperimental intimal hyperplasia. *Circulation.* 2003;108:1375–1381.
149. Worley JR, Baugh MD, Hughes DA, Edwards DR, Hogan A, Sampson MJ, Gavrilovic J. Metalloproteinase ekspresion in PMA-stimulated THP-1 cells: effects of peroksisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) agonists and 9-cis-retinoic acid. *J Biol Chem.* 2003;278:51340–51346.
150. Yana I, Weiss SJ. Regulation of membrane type-1 matriks metalloproteinase activation by proprotein konvertazs. *Mol Biol Cell.* 2000;11:2387–2401.
151. Thomas G. Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:753–766.
152. Seidah NG, Chretien M. Proprotein and prohormone konvertazs: a family of subtilases generating diverse bioactive polypeptides. *Brain Res.* 1999;848:45–62.

153. Stawowy et al.,Furin-Like Proprotein Konvertazs Are Central Regulators of the Membrane Type Matriks-Pro Matriks Metalloproteinase-2 Proteolytic Cascade in Atherosclerosis. *Circulation*. 2005;111:2820-2827
154. Gensini GG. Coronary arteriography: role in myocardial revascularization. *Postgrad Med* 1978;63(1):121-8.
155. Oishi Y,Wakatsuki T,Nishikado A,Oki T,Ito S. Oishi Y,Wakatsuki T,Nishikado A,Oki T,Ito S. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*.2000 Feb;11(1):77-81.
156. B. Muñoz-García, J.A. Moreno, O. López-Franco *et al*.Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (2009), pp. 2061–2068
157. K. Schapira, L.C. Burkly, T.S. Zheng *et al*. Fn14-Fc fusion protein regulates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and inhibits macrophage lipid uptake in vitro *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (2009), pp. 2021–2027
158. Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, Martinez E, Sanchez S, Hernandez G, Ortega L, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is ekspressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin.*Stroke*.2006;37:2044–2053
159. Urbonaviciene G,Martin-Ventura JL,Lindholt JS,Urbonavicius S,Moreno JA,Egido J,Blanco-Colio LM., Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease.*Atherosclerosis*.2011Dec;219(2):892-9.

160. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, Ortega L, Egido J, Blanco-Colio LM., The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):103-10.
161. Chicheportiche Y, Fossati-Jimack L, Moll S, Ibnou-Zekri N, Izui S. Down-regulated expression of TWEAK mRNA in acute and chronic inflammatory pathologies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279(1):162-5.
162. Inta I., Frauenknecht K, Dörr H. *et al.* Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2008;275:117–120.
163. Kim SH, Kang YJ, Kim WJ, Woo DK, Lee Y, Kim DI, Park YB, Kwon BS, Park JE, Lee WH., TWEAK can induce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 in macrophages. *Circ J*. 2004;68:396–399.
164. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N. Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1050–6.
165. Yilmaz MI, Sonmez A, Ortiz A, et al. Soluble TWEAK and PTKS3 in non-dialysis CKD patients; Impact on endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:785–92.

8- ÖZET

Akut Ve Kronik Koroner Arter Hastalarında Plazma sTWEAK, sCD163 Ve Furin Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: sTWEAK ve sCD163 daha önce koroner arter hastalığında (KAH) araştırılmış, furin ise sadece aterosklerotik plakta gösterilmiştir. Özellikle düşük sTWEAK ve yüksek sCD163 düzeylerinin kardiyak biyobelirteç olabilecekleri vurgulanmıştır. Çalışmamızda kronik KAH ve akut koroner sendromda (AKS) ilk kez furin, sTWEAK ve sCD163'ün bir arada prognostik ve diyagnostik etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya acil servis ya da polikliniğimize başvurup koroner anjiyografi yapılan 30 sağlıklı kontrol, 85 kronik KAH ve 99 AKS olmak üzere toplam 214 hasta alındı. Bu hastalardan kan örnekleri alınarak ELISA yöntemiyle serum sTWEAK, sCD163, ve furin düzeyleri çalışıldı. Gensini skorlaması yapılarak KAH şiddeti ile parametrelerin ilişkisi incelendi. AKS hastaları 6 ay boyunca prospektif olarak kardiyak komplikasyonlar açısından takip edildiler.

Bulgular: sTWEAK düzeyi kronik KAH ve AKS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.0001$). sCD163 düzeyi AKS hastalarında kronik KAH ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlendi ($p < 0.0001$). Furin düzeyi AKS grubunda en yüksek saptanmış olup kronik KAH ve kontrol grubuna göre anlamlıydı ($p < 0.0001$). Yüksek sCD163 ($p < 0.0001$), furin ($p = 0.019$) düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı ($p < 0.0001$) KAH şiddeti ile önemli derecede ilişkili bulundu. ROC curve analizinde düşük sTWEAK düzeyi kronik KAH'ı ($p < 0.0001$); yüksek sCD163 düzeyi AKS'yi ($p < 0.0001$); yüksek furin düzeyi (KAH için $p = 0.007$; AKS için $p = 0.019$) ve sCD163/sTWEAK oranı (KAH için $p < 0.0001$; AKS için $p = 0.001$) ise her ikisini anlamlı şekilde predikte etti. Regresyon analizinde logfurin ($p = 0.007$) ve sCD163/sTWEAK oranı ($p = 0.02$) kronik KAH ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilirken AKS'de bu ilişki gösterilemedi. AKS hastalarında yapılan 6 aylık iskemik komplikasyon takibinde sTWEAK, sCD163, sCD163/sTWEAK oranı ve furinin prognostik önemi belirlenemedi.

Sonuç: Çalışmamız ile ilk kez bir arada plazma sTWEAK, sCD163, furin düzeyleri ile sCD163/sTWEAK oranı KAH'da araştırılmıştır. Düşük sTWEAK düzeyi kronik KAH'ı; yüksek sCD163, furin düzeyleri ve sCD163/sTWEAK oranı ise hem kronik KAH hem de AKS'yi predikte etmiştir. Furin ve sCD163/sTWEAK oranının ilk kez kronik KAH ve AKS için diyagnostik belirteç olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: sTWEAK, sCD163, furin, kronik KAH, AKS

9- ABSTRACT

The Evaluation Of Serum Levels Of sTWEAK, sCD163 And Furin In Patients With Chronic And Acute Coronary Artery Diseases

Objective: sTWEAK and sCD163 recently have been studied in coronary arterial disease (CAD) patients but furin was only evaluated in atherosclerotic plaques. Especially lower serum sTWEAK and higher serum sCD163 concentrations was expressed as potential biomarkers of CAD. We aimed to firstly evaluating the diagnostic and prognostic importance of sTWEAK, sCD163 and furin in patients with chronic and acute CAD.

Methods: 30 healthy controls, 85 patients with chronic coronary heart disease and 99 patients with acute coronary syndrome (ACS) referred in emergency unit or our cardiology department and then underwent coronary angiography in our hospital were included to this study. sTWEAK, sCD163 and furin levels were determined by ELISA method from their blood samples. Gensini scoring were performed to investigate the association these parameters with CAD severity. The patients with ACS were followed up with regard to cardiac complications during 6 months.

Results: sTWEAK levels in patients with chronic and acute CAD were significantly lower than control group ($p < 0.0001$). sCD163 levels in patients with acute CAD were significantly higher than the chronic CAD and control group ($p < 0.0001$). Furin levels were significantly different between three groups ($p < 0.0001$). We observed highest levels of furin in patients with acute CAD. sCD163 ($p < 0.0001$), furin levels ($p = 0.019$) and sCD163/sTWEAK ratio ($p < 0.0001$) were significantly associated with CAD severity. According to ROC curve analysis, decreased sTWEAK significantly predicted the chronic CAD ($p < 0.0001$); elevated sCD163 significantly predicted the acute CAD ($p < 0.0001$); elevated furin levels (chronic CAD $p = 0.007$; acute CAD $p = 0.019$) and sCD163/sTWEAK ratio (chronic CAD $p < 0.0001$; acute CAD $p = 0.001$) significantly predicted both chronic and acute CAD. Logfurin levels ($p = 0.007$) and sCD163/sTWEAK ratio ($p = 0.02$) were independently associated with chronic CAD according to regression

analysis. It were not observed significance relations between these parameters and development cardiac complications after ACS during 6 months.

Conclusion: In our study, it was firstly determined the plasma sTWEAK, sCD163, furin levels and sCD163/sTWEAK ratio levels in CAD. Decreased sTWEAK levels predicted the chronic CAD; elevated sCD163 predicted the acute CAD; elevated furin levels and sCD163/sTWEAK ratio predicted both chronic and acute CAD. It was concluded that furin levels and sCD163/sTWEAK ratio was diagnostic marker for both chronic and acute CAD.

Keywords : sTWEAK, sCD163, furin, chronic CAD, acute CAD