



**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ATEROSKLEROZ HASTALARINDA**  
**İNERLÖKİN 6 VE C-REKİTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**SALİH KARAHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİVAS-2015**

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ATEROSKLEROZ HASTALARINDA**  
**İNERLÖKİN 6 VE C-REKİTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**SALİH KARAHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF.DR. ÖMER POYRAZ**

**SİVAS-2015**

**“Ateroskleroz Hastalarında İnterlökin 6 ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Araştırılması”** adlı Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan(Danışman)

Prof. Dr. Ömer POYRAZ

Üye

Prof. Dr. M: Zahir BAKICI

Üye

Prof. Dr. Hüseyin KILIÇ

#### ONAY

Bu tez çalışması, 09/07/2015 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. ALİ ÇELİKSÖZ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-576 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## ÖZET

### ATEROSKLEROZ HASTALARINDA İNTERLÖKİN 6 VE C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Salih KARAHAN

Yüksek Lisans Tezi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ömer POYRAZ

2015, 53 Sayfa

Ateroskleroz, dünyada en sık görülen ölüm nedenleri arasında ve ciddi morbiditeye neden olan hastalıklar arasındadır. Güncel çalışmalarda, aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğuna dair bulguların artmasıyla beraber bu konuda ilgi inflamasyon belirteçleri üzerine yönelmiştir. Çalışmamızda İnterlökin-6 (IL-6) ve C-Reaktif Protein'in (CRP) ateroskleroz ile ilişkisinin ortaya konulması amacıyla Sivas Numune Hastanesinde ateroskleroz tanısı almış 54 (% 62,8) erkek, 32 (% 37,2) kadın toplam 86 kişiden oluşan hasta grubu ile, 40 (% 48,8) erkek, 42 (% 51,2) kadın toplam 82 kişiden oluşan kontrol grubu deneye alınmıştır. Hasta grubunun yaşları 43-86 arasında değişmekte, yaş ortalaması ise 63,9 bulunmuştur. Kontrol grubunun yaşları ise 38-93 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 64,8 bulunmuştur. IL-6 antikor varlığı her iki grupta Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile CRP ise nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. Hasta grubunda IL-6 düzeyi 0,6-413 pg/ml arasında, CRP düzeyi ise 1,3-142 mg/l arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise IL-6 düzeyi 0,6-358 pg/ml arasında, CRP düzeyi ise 0,9-85,1 mg/l arasında değişmektedir. Çalışmamızda IL-6 ve CRP yönünden hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Yaş ve cinsiyet yönünden hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Sonuç olarak elde ettiğimiz bu bulgular IL-6 ve CRP'nin aterosklerozla ilişkili olabileceğini göstermektedir. IL-6 ve CRP'nin ateroskleroz hastalarının tanı ve takibinde kullanılabilecek bir biyolojik gösterge olabileceği düşünülmektedir. Bu yönde yeni çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, İnterlökin-6, C-Reaktif protein, ELISA

## **ABSTRACT**

### **RESEARCHING THE LEVEL OF INTERLEUKIN-6 AND C-REACTIVE PROTEIN AT ATHEROSCLEROSIS PATIENTS**

Master's Thesis

Department of Microbiology

Advisor: Prof. Dr. Ömer POYRAZ

2015, 53 Pages

Atherosclerosis is the most frequent cause of death and takes place among the illnesses that causes the severest morbidity. In recent studies, with the increasing symptoms of atherosclerosis' being a chronic inflammatory disease, the attention on this subject tends towards to inflammation reagents. In our study 54 (% 62,8) men, 32 (% 37,2) women, totally a group of 86 patient diagnosed with atherosclerosis at Sivas Numune Hospital, and 40 (% 48,8) men, 42 (% 51,2) women, totally a control group of 82 people were taken under assay to reveal the correlation between atherosclerosis and interleukin-6 (IL-6) and C-Reactive Protein (CRP).

The age of patients varies from 43 to 86 and the average age is 63,9. The age of control group varies from 38 to 93 and the average age is 64,8. The existence of IL-6 antibody at both groups is studied by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), and CRP is studied by nephelometric method. The level of IL-6 varies from 0,6 to 413 pg/ml and the level of CRP varies from 1,3 to 142 mg/l. As for control group the level of IL-6 varies from 0,6 to 338 pg/ml, and the level of CRP varies from 0,9 to 85,1 mg/l. The differences between the patient and the control group in terms of IL-6 and CRP are found statistically significant ( $p < 0,05$ ). The difference between the patient and the control group in terms of age and sex isn't found significant ( $p > 0,05$ ).

As a consequence the symptoms that we found show that there may be a correlation between atherosclerosis and IL-6 and CRP. IL-6 and CRP are thought to be a bio indicator which can be used for diagnosis and monitoring of IL-6 and CRP in atherosclerosis patients. Carrying out new studies will be beneficial for this subject.

**Key Words:** Atherosclerosis, Interleukin-6, C-Reactive Protein, ELISA

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmanın tđm aőamalarında bilgi, öneri ve eleőtirileri ile beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ömer POYRAZ'a ve çalıőmamda büyük katkısı olan Yrd. Doç. Dr. Cem ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR ve emeği geçen tđm değerli hocalarıma, tez projemi destekleyerek bana maddi olarak sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na, tđm eğitimim süresince manevi destek veren sevgili anneme, babama ve kardeőime, tez eğitimim süresince en büyük yardımcım sevgili eőime teőekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
SİMGELER DİZİNİ .....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Ateroskleroz .....	3
2.2 Aterosklerozda Rol Alan Hücreler.....	3
2.2.1 Endotel Hücresi .....	3
2.2.2 Düz Kas Hücresi.....	5
2.2.3 Monosit-Makrofaj.....	5
2.2.4 T Lenfosit .....	6
2.2.5 B Lenfosit .....	6
2.2.6 Granülosit .....	7
2.2.7 Trombosit .....	7
2.3 Aterosklerozun Patogenezi.....	7
2.4 Aterosklerozun Histopatolojisi.....	9
2.5 Kararlı Aterosklerotik Plak .....	12
2.6 Kararsız Aterosklerotik Plak .....	12
2.7 Aterosklerozda Risk Faktörleri .....	14
2.8 Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması.....	15
2.9 İnflamasyon Teorisi .....	15
2.10 İmmün Sitokinler ve Efektör Mekanizmalar.....	19
2.11 İnflamasyon ve Metabolizma Arasındaki İlişki .....	22
2.12 Aterosklerozda İnflamasyonun Sistemik Belirteçleri .....	22
2.13 Sitokinlerin İmmün Yanıtta Rollerini .....	24
2.14 Sitokinlerin Sınıflandırılması .....	24
2.15 Interlökin-6 (IL-6).....	24

2.16 IL-6 Reseptörleri ve Sinyal Oluşumu .....	25
2.17 IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri .....	26
2.17.1 İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri .....	26
2.17.2 Hematopoez Üzerindeki Etkileri .....	26
2.17.3 Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri .....	26
2.17.4 İnflamatuar Olaylar Üzerindeki Etkileri .....	27
2.17.5 Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri .....	27
2.17.6 Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkileri .....	27
2.18 C-Reaktif Protein (CRP) .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi .....	30
3.2 Kan Örneklerinin Toplanması .....	30
3.3 Deneylerin Çalışılması .....	30
3.3.1 IL-6 Ölçümü .....	30
3.3.2 CRP Ölçümü .....	31
3.3.3 ELISA Deneylerinin Çalışılması .....	31
3.4 Anjiyografik Değerlendirme .....	31
3.5 İstatistiksel Analiz .....	32
3.6 Araştırmanın Etik Yönü .....	32
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	39
6. KAYNAKLAR .....	44
7. ÖZGEÇMİŞ .....	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu.....	10
Şekil 2.2 Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	10
Şekil 2.3 Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	11
Şekil 2.4 Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu.....	11
Şekil 2.5 Koroner plakta inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu.....	14
Şekil 4.1 Her iki gruptaki bireylerin CRP değerlerinin dağılımı.....	34
Şekil 4.2 Her iki gruptaki bireylerin IL-6 değerlerinin dağılımı.....	35

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Aterosklerotik lezyonlarda bulunan bazı sitokinler.....	21
Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.2 Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.3 Hasta grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.4 Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.5 Hasta ve Kontrol grubundaki kadınların CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.6 Hasta ve Kontrol grubundaki erkeklerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması.....	38

## SİMGELER DİZİNİ

<b><math>\mu</math>l</b>	Mikrolitre
<b><math>\mu</math>m</b>	Mikrometre
<b><math>^{\circ}</math>C</b>	Santigrat derece
<b>dl</b>	Desilitre
<b>KDa</b>	Kilodalton
<b>L</b>	Litre
<b>%</b>	Yüzde
<b>ml</b>	Mililitre
<b>mg</b>	Miligram
<b>nm</b>	Nanometre
<b>pg</b>	Pikogram
<b>X<sup>2</sup></b>	Khi-kare
<b>&lt;</b>	Küçük
<b>&gt;</b>	Büyük

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>AMI</b>	Akut miyokard enfarktüsü
<b>bFGF</b>	Temel fibroblast büyüme faktörü
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>FGF</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>FRS</b>	Framingham risk skorlaması
<b>GM-CSF</b>	Granülositmakrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>HDL</b>	Yoğun dansiteli lipoprotein
<b>HSP-60</b>	Isı şok protein-60
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>ICAM</b>	İntrasellüleradezyon molekülleri
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>IL-1RA</b>	İnterlökin-1 reseptör alfa
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin -1 beta
<b>IL-6</b>	İnterlökin -6
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler hasar
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MCP-1</b>	Monosit kemoatraktif protein-1
<b>M-CSF</b>	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
<b>MHC</b>	Major histokompatibilite kompleks molekülleri

<b>MMP</b>	Matrix metalloproteinaz
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>PDGF</b>	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>PKG</b>	Perkütan koroner girişim
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroz faktör alfa
<b>VCAM-1</b>	Damar hücresi adezyon molekülü-1
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelyal büyüme faktör
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>VLA-4</b>	Geç aktivasyon molekülü-4

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar batı toplumlarında önde gelen ölüm nedenlerindedir ve yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzden 100 yıl kadar önce 40 yıl civarında olan insan ömrü bugün gelişmiş toplumlarda 80 yaş sınırını zorlamaktadır ve ülkemizde de 70 yaş civarına ulaşmıştır. Bugün, malignite ve aterosklerotik hastalıklar en önemli toplumsal sağlık sorunları olarak kendini göstermektedir. Ülkemizde 2000 yılında ulusal düzeyde yapılmış olan bir çalışmada ölüme neden olan ilk on hastalığın yüzde %23'ünü iskemik kalp hastalıklarının oluşturduğu görülmektedir. Yine aynı çalışmada ulusal düzeyde sakatlığa maruz kalınarak geçirilen yaşam yılına bakıldığında ise ilk on hastalığın %8'ini iskemik kalp hastalıklarının oluşturduğu görülmektedir [1]. Toplumdaki her beş kişiden birisi en az bir çeşit kardiyovasküler hastalığa yakalanmakta ve her altı kişiden biri 65 yaşından önce bu nedenlerden ölmektedir [2].

Koroner Arter Hastalığının (KAH) temelinde genellikle çocukluk çağında başlayan ve ilerleyici bir süreç olan "ateroskleroz" yer almaktadır [2]. Yirmi yıl kadar önce aterosklerozun, ilerleyici lezyonlarda lipid ve nekrotik artıkların birikimi nedeni ile gelişen dejeneratif ve progresif bir süreç olduğu düşünülmekte iken, son yıllarda bunun etkilenen arterin intimasında düz kas hücre birikimine yol açan multifaktöriyel bir süreç olduğu ortaya konulmuştur. Belli bir genetik yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan aterosklerozun patogenezi, üzerinde yoğun araştırmaların yürütüldüğü güncel bir konudur. Bu araştırmalar içinde ateroskleroz patogenezinde hücre aracılı immünite ve sitokinlerin de yer aldığını gösteren çalışmalar ilgi çekicidir [3,4]. Doğal ve kazanılmış immünitinin elemanı olan sitokinler düşük molekül ağırlıklı, tek bir zincirden oluşan proteinlerdir ve hücre büyümesi, hücre aktivasyonu, doku onarımı, fibrozis ve morfogenez gibi pek çok biyolojik olayı düzenlerler. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar tipte sitokinlerin pek çok enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün ve malign hastalığın patogenezinde katkısı olduğu gösterilmiştir [4].

KAH erken başlangıç evreleri ile klinik belirtilerin çıktığı evre arasında uzun bir gecikme süresi bulunan bir hastalıktır. Bu nedenle yeni yaklaşımların sekonder önlemler veya KAH komplikasyonlarının tedavisi yerine erken tanıya önem vererek hastalığın



önlenmesinin hedeflemesi gerektiği açıktır. Bu amaçla yeni radyolojik ve biyokimyasal tanı gereçleri araştırılmaktadır.

Koroner kalp hastalıkları riskinde İnterlökin-6 (IL-6)'nın oynadığı rolü saptamak sadece koroner kalp hastalarında değil aynı zamanda hastalık ortaya çıkmadan anahtar metabolik yolların ve fizyolojinin anlaşılmasında da önemli bir rol almaktadır. Bu proinflamatuvar sitokinin koroner kalp hastalığı riskine katkısı bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, inflamasyonun düzenlenmesinde proinflamatuvar sitokinlerden IL-6'nın kritik bir rol üstlendiğini desteklemektedir. IL-6 akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, aynı zamanda C-Reaktif Protein (CRP)'nin karaciğerde üretiminde primer belirleyicidir [5]. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve değişik hücre tiplerinin büyümesinde ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar [6]. Bu moleküller aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyabilirler. IL-6 konak savunmasında pek çok fonksiyona aracılık eder, aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin etkilerini düzenleyerek aterogenez, lipid bozukluğu, hipertansiyon ve insülin direnci gelişimini hızlandırır [7]. Esas etkinliği immün sistem, hematopoez ve inflamasyon üzerinedir [8]. T hücre büyümesini ve sitotoksik T hücre farklılaşmasını uyarır. Bu interlökin aktive olmuş makrofaj ve fibroblastlar tarafından yapılmakla birlikte, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından da yapılmaktadır [6].

IL-6 ve CRP'nin koroner kalp hastalığı ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır [9]. Ülkemizde bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu düşünülen IL-6 ve spesifik olmayan CRP düzeyleri koroner arter hastalığı tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda araştırılarak koroner arter hastalığın patogenezinin aydınlatılması, hastalığının prognozu ve erken tedavisine yönelik yeni yararların ortaya konulması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, dünyada en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur [10]. Büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasının fokal bir hastalığıdır. Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Ateroskleroz patogenezi anlamak için önce normal arter yapısına bakmak gerekir. Arter duvarı üç kısımdan oluşur [3].

1-İntima, tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Bu bölge aterosklerozun geliştiği bölgedir. İntima tabakası medya tabakasından internal elastik membran ile ayrılır.

2-Medya, arter duvarının en geniş bölgesi olup, kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.

3-Adventisya, gevşek bir bağdokusu yapısındaki bu tabaka boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur.

### 2.2 Aterosklerozda Rol Alan Hücreler

#### 2.2.1 Endotel Hücresi

Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Endotel hücresi lökositlerin, adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin trafiğini ve fonksiyonlarını, reseptör ekspresyonu ile düzenler. İnflamatuvar cevapta ve immünyetede endotel hücresi ile immün sistem hücreleri arasında güçlü ilişkiler olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer, trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey, pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının üretiminden sorumlu metabolik olarak etkin bir dokudur. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albüminin daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albüminin çok daha büyük olduğundan endotel engelini ancak transitoz yani plazma vezikülleri aracılığı ile geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs.)

olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside düşük dansiteli lipoprotein'in (LDL) oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk basamaktır [11].

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostasiklin ile nitrik okside bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur. Prostrasiklin kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Nitrik oksit, endotelin koruyucu işlevinde çok önemli bir rol üstlenmektedir. Güçlü antiagregan etkisi nedeni ile trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engeller. Antiinflamatuvar özelliği ise ateroskleroza, her evrede engelleyici bir etki göstermesini sağlar. Nitrik oksit, bu etkisi ile adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini, lipidlerin endoteli geçişini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler [12,13]. Nitekim ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara içilmesi ya da superoksit düzeyinin artışı gibi durumlarda, endotelden nitrik oksit yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir [14]. Endotel hasarı aterosklerozun ilk basamağı olup, endotelial geçirgenlikte artış, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokin üretimini içerir. Nitrik oksit üretiminin veya aktivitesinin azalması endotelin vazodilatatör kapasitesinin bozulmasına neden olur. Bu endotel hasarının en erken bulgularından birisidir. Nitrik oksit üretiminin veya aktivitesinin azalması LDL kolesterolün oksidasyonunu artırır, bilindiği üzere bu aterosklerozun en önemli basamağıdır [15].

Endotel hasarı ile ateroskleroz ve aterojenik risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Endotel hücreleri ayrıca plazminojen de dahil olmak üzere fibrin yıkıcı ürünler de salgırlar. Bununla beraber prokoagulan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir. Endotel aynı zamanda endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddeler üretir. Anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisi dışında prooksidan ve endotelin salınımını uyarıcı etkisi vardır [16]. Endotelin ve anjiyotensin II düz kas hücresi proliferasyonunu uyarır, böylece plak formasyonuna katkıda bulunur [17]. Endotel hücrelerinin bir başka önemli özelliği de tek katlı olmaları ve iyileşirken bu özelliklerini korumak zorunda olmalarıdır. Diğer bir deyişle, hasar gören bölgelerde kümeleşerek kolay iyileşme sağlayamazlar, sadece bölgeyi çevreleyen hücreler rejenerasyondan sorumludur, bu yüzden de iyileşme bu hücrelerin üreme kapasitesi ile sınırlıdır [17].

### **2.2.2 Düz Kas Hücresi**

Normal arter duvarının medya tabakasında yer alan bu hücrelerin esas görevi damar tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın oluşumu esnasında medyadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alırlar [14]. Arter duvarında düz kas hücrelerinin kontraktıl ve sentetik fenotipi olmak üzere iki farklı fenotipi vardır. Kontraktıl fenotip yoğun miyofibriller içerir, medya tabakasında yer alır. Vazoaktif maddelere duyarlı iken, trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi mitojenlere kayıtsızdırlar. Kontraktıl fenotip aktifleşmiş makrofajlardan ve endotelden salgılanan sitokinlerle uyarıldığında sentetik fenotipe dönüşür. Bu fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunan gruptur ve kontraktıl fenotipin aksine vazoaktif maddelere yanıtız kalırken trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi güçlü mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur [18].

### **2.2.3 Monosit-Makrofaj**

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden üreyen fagositik hücrelerdir. Her inflamatuvar olayda olduğu gibi, aterosklerotik plakta da yoğun şekilde bulunur. Aterosklerozun her aşamasında görev alır. Monositi kandan intimaya çeken güç ki bu olay aterosklerozun ilk basamaklarından biridir, okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilinen makrofaj kemotaktik protein-1dir. Makrofaj kemotaktik protein-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör etkisiyle etkisiyle makrofajadönüşür. Monosit koloni uyarıcı faktör okside LDL'nin uyarıcılığı altında endotelden de salınır [19].

Köpük hücre oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülü üzerindeki apolipoprotein B proteini, çöpçü reseptör tarafından tanınacak şekilde dönüşür. Makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile bakteriyel endotoksinleri, apoptotik hücre parçacıklarını, okside LDL gibi çok çeşitli patojen ve partiküllere bağlanıp parçalayacak kapasitededir. Makrofajlara çöpçü reseptörler aracılığı ile alınan okside LDL fagosit edip parçalanır. Oluşan kolesterol bileşikleri kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesi ile çöpçü

reseptörlerde bir down regülasyon olmadığından depolanma işi hücrenin ölümüne kadar sürer. Aterosklerotik plakdaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Makrofaj koloni uyarıcı faktör maruziyeti olduğu sürece, lezyon içinde yaşar ve sayıca artar. Ancak etkinleşmiş makrofajda apoptozis (programlanmış hücre ölümü) sık görülür. Ölen hücrenin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur [20].

#### **2.2.4 T Lenfosit**

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4 (daha yoğun) hem CD8 hücrelerin bulunması aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerinde rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. CD4 T hücreleri MHC sınıf 2'ye (major histokompatibilite kompleks molekülleri) bağlı olarak protein antijenlerini tanır. İnsanlardaki aterosklerotik plaklarda CD4 T hücrelerinin MHC-sınıf 2 aracılığı ile okside LDL, ısı şok proteini 60 (hsp-60) ile aktive olduğu gösterilmiştir [21,22].

CD8 T hücreleri MHC sınıf I bağımlı olup, viral antijenleri tanırlar. Doğal öldürücü olan küçük bir T hücre alt grubu erken dönemde lezyonda bulunur ve lipid antijenlerini tanır. Aterosklerotik lezyondaki sitokinler, Th1 yanıtını yükseltirler [23,24]. Bu yüzden aktive olan T hücreleri efektör Th1'e dönüşür ve makrofaj aktive eden sitokin olan interferon gama (IFN -  $\gamma$ )'yı salgırlar. İnterferon gama, antijen sunumunu ve inflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ) ve interlökin-1 (IL-1) sunumunu artırır [25]. Sinerjistik gösteren bu aktivasyon makrofaj ve vasküler hücrelerden çok sayıda inflamatuvar ve sitotoksik moleküllerin üretimini başlatır [26].

Sonuç olarak periferik dolaşımda IL-6 ve CRP düzeyleri artmıştır. Bu yolla sınırlı sayıda immün hücrenin aktivasyonu hem sistemik dolaşımda hem de lezyon bölgesinde güçlü bir inflamatuvar çağlayan başlamıştır. Th2 yolu ile açığa çıkan sitokinler ise antiaterosklerotik etki gösterirler. Bu sitokinler aynı zamanda elastolitik etkili olup, anevrizma formasyonuna yol açarlar [27].

#### **2.2.5 B Lenfosit**

Ateroskleroza olan insan ve hayvanlarda çalışmalarda okside LDL'ye karşı dolaşımda otoantikörlerin tespit edilmesi ve aterosklerotik lezyonlarda immünglobulinlerin bulunması B lenfositlerin de ateroskleroz patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir.

Ateroskleroz patogenezinde T ve B lenfositlerine ait veriler karışık da olsa, çalışmaların çoğunda hücrel immüitenin ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığı ifade edilmiştir [23].

### **2.2.6 Granülosit**

Granülositler insanda erken ve ilerlemiş ateroskleroz sürecinde nadiren tespit edilirler. Sistemik inflamasyon ve akut koroner sendrom arasında güçlü ilişki olmasına karşın, aterosklerotik lezyonda nötrofiller fazla dikkat çekmemiştir. Naruko ve arkadaşları insanda akut koroner sendroma yol açan plaklarda nötrofil infiltrasyonunu kanıtlamıştır. İlginç olarak akut miyokard infarktüsünden ölen hastalarda plakta oldukça değişken sayıda nötrofil tespit edilirken, kardiyovasküler olay dışında ölen hastaların plaklarında nadiren nötrofile rastlanmıştır [28].

### **2.2.7 Trombosit**

Aterosklerozun hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Endotel hasarında bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur [29].

## **2.3 Aterosklerozun Patogenezi**

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Bu gözlem, aterosklerozun kısmen damar tamiri ile ilgili yanıtların aktivasyonuna bağlı olduğu düşüncesine neden olmuştur. Arteriyel travma, medial düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Zarar damarın içinden de gelse, dışından da gelse bu reaksiyon aynıdır. Arteriyel tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir, mekanik özellikler buna neden olabilir [30].

Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz patogenezi için "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir [31]. Bu hipotezin bazı yönleri, yıllar içinde değişmiş olmasına rağmen, genel kavram günümüzde yaygın olarak kabul görmüştür. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır [15]. Bu durum diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine, (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini açıklayabilir [30].

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki mediya tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Mediyal atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son dönemden önce bile, medyada yeniden biçimlenme oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arter ciddi ateroskleroz gelişmesine rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir. Yeniden biçimlenme aterosklerotik sürecin olmazsa olmaz bir evresi değildir. Yeniden biçimlenmenin niye bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı tam olarak açıklanabilmiş değildir. Bu konuda çok tutulan varsayımlardan birisi akut koroner sendromların oluşumunda rol alan metalloproteinazların media tabakasının da direncini azaltarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığıdır [32]. Bir diğer güncel tartışma da yeniden biçimlenmenin damar etrafındaki dokuların sağladığı destekle ilişkili olduğudur. Koroner arterlerde intravasküler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, damarın perikard tarafına bakan kesiminde bulunan plakların, miyokard kesimine bakarlara göre daha çok yeniden biçimlenmeye neden olduğu gösterilmiştir [33]. Ateroskleroz, arterleri düzenli şekilde tutmaz: Fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon sigara ve diyabet gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilmesi olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear stresdir. Aterosklerotik plaklar arteriyel sistemde tesadüfi olarak gelişmezler. Daha çok lümen yüzeyi ile LDL gibi

kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir [34].

Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer risk faktörü, homosisteinemidir, çünkü homosisteineminin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir. Homosisteinemi ve ateroskleroz arasındaki ilişki ilk olarak otuz yıl önce tanımlanmıştır. Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da homosisteinemi birkaç basamakta endotel disfonksiyonuna neden olur. Homosisteinemi faktör XII ve faktör V aktivitesini arttırarak endotelin normalde antitrombotik olan özelliğini değiştirir. Bunun dışında homosistein trombomodülin ekspresyonunu inhibe eder, doku faktörü ekspresyonunu arttırır ve endotelden heparan sülfat ekspresyonunu baskılar [35,36]. Bunun dışında endotel hücrelerinden monosit kemotaktik protein-1 ve interlökin-8 (IL-8) ekspresyonunu arttırır. Homosistein aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri için potent mitojendir [36].

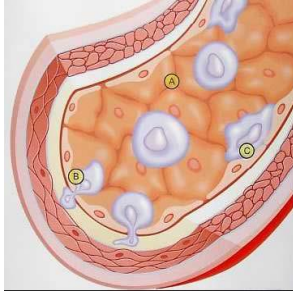
McCully'nin artmış serum homosistein düzeyinin ateroskleroz nedeni olabileceği hipotezinden bu yana bu konuda yirmiden fazla vaka kontrollü kesitsel çalışmada 2000 den fazla hasta incelenmiş. Vitamin B12, B6 ve folik asidin serum homosistein düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir. Ama serum homosistein düzeyindeki bu düşüşün kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir [37].

#### **2.4 Aterosklerozun Histopatolojisi**

Uzun yıllar boyunca, patoloğlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir: yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar. Ancak, aterosklerotik süreç ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, bu görüşün hastalığın karmaşık doğasını yeterli bir şekilde açıklamadığı ortaya çıkmıştır. Yağlı çizgilenmelerin sadece belli bir kısmının, daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonların ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür [38].

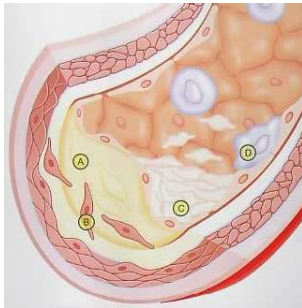
Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.





**Şekil 2.1**Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu

Tip II lezyonda, makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip II lezyonlarda, az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipitle dolu düz kas hücreleri vardır. Bu lezyonların ilerleyip ilerlemeyeceği uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Tip II lezyonun, tip IIa alt grubu çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan adaptif intimal kalınlaşma olan segmentlerde bulunur. Tip II b lezyon ise nispeten ince intiması olan segmentlerde bulunur hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile nadiren daha ileri plaklara dönüşür [38].



**Şekil 2.2**Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu

Tip III lezyon, klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği, küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır [38].



**Şekil 2.3**Tip IV atrosklerotik lezyonların progresyonu

Tip IV lezyonlarda, ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Tip IV lezyonlar genellikle yarım şeklidir ve damar duvarının kalınlığını artırırlar. Bu safhada, orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma oluşur. Bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyeli vardır. Yeni yapılmış anjiyogramda normal görünen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman, yırtılmış tip IV lezyonlarda, trombus oluşumu, en muhtemel açıklamadır [38].



**Şekil 2.4**Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu

Tip V lezyonlar, tip IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen, yırtılmaların çoğu bu lezyon tipinde gelişir. Yırtılmaya eğilimli tip V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasındaki sınır bölgesinde, ince bir fibröz doku tabakası vardır [38].

Tip VI lezyonlar, trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi olaylar, birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombüsün çoğu fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılabilir, ama materyalin bir kısmı plağın içine geçebilir. Bu süreç, anjiyografi ile birlikte

görülen, hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal, yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler, trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak, lezyon tip V morfolojisine geri döner [38].

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren ( tip VII lezyonlar ) veya ön planda kollajenden oluşan ( tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Kalsifikasyon yaşla ilişkili bir kavramdır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunur. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir, ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir [38].

## **2.5 Kararlı Aterosklerotik Plak**

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır [30,36,39-41]:

- 1-Kalın fibröz başlık. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.
- 2- Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir.
- 3- Lipid çekirdeği plağın toplam hacminin %40'ından daha azdır.
- 4- Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı anjina pektoristir. Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir.

## **2.6 Kararsız Aterosklerotik Plak**

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek plaklardır. Bu plakların ortak özellikleri sırasıyla şöyledir [44]:

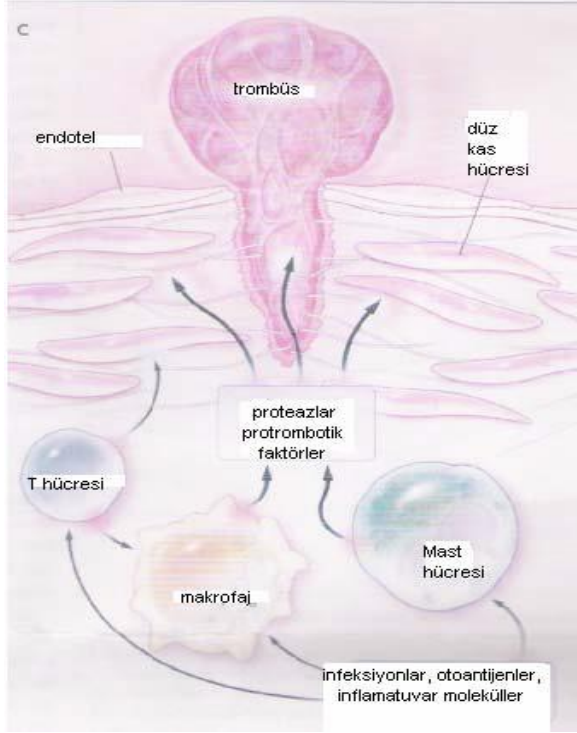
- 1-Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek
- 2-Çok sayıdaki inflamasyon hücreleri ( makrofaj ve T lenfosit )
- 3-Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık
- 4-Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma

Lezyon tipleri ile yukarıda sıralanan özellikler birlikte değerlendirildiğinde kararsız plakların tip IV ve V olduğu görülür. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner daralma yapan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır.

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri omuz bölgeleri diye nitelendirilen fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. İnflamasyon hücreleri çeşitli yollar ile fibröz başlıkta yaralanmaya neden olur. Aktive makrofajlar, T lenfositler, ve mast hücreleri inflamatuvar sitokinler, proteazlar, koagülasyon faktörleri, radikaller ve vazoaaktif moleküller üreterek plağı kararsız hale getirir, kollajeni parçalar ve trombüs formasyonu oluşturarak iskemiye yol açar (Şekil2.5) [44].

Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarırlar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler, fibröz başlığın kolajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş Tlenfositlerden de bir sitokin olan IFN -  $\gamma$  salgılanır. Bu hücre sitokini hem düz kas hücrelerin proliferasyonunu hem de hücrelerin kollajen üretimini baskılar. Bunun yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) ve TNF- $\alpha$  ile T lenfositlerden salgılanan interferon gama (IFN- $\gamma$ ) sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur [41,42].

Plağın kararsız hale gelmesinde anahtar rol oynayan iki tip proteaz vardır: Matriks metalloproteinaz ve sistein proteaz [43,44]. Matriks metalloproteinaz aktivitesi birkaç basamakta kontrol edilir. İnflamatuvar sitokinler matriks metalloproteinaz geninin ekspresyonunu artırır, plazmin matriks metalloproteinaz enziminin proformunu aktive eder ve matriks metalloproteinaz inhibe eden doku proteinlerini baskılar. Benzer şekilde sistein proteazın düzeyi inflamatuvar sitokinler tarafından artırılır ve sistatin adı verilen inhibitörler tarafından baskılanır (Şekil 2.5) [44].



**Şekil 2.5** Koroner plakta inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu

## 2.7 Aterosklerozda Risk Faktörleri

Aterosklerozun yol açtığı KAH gelişmesinde etken olan risk faktörleri epidemiyolojik çalışmalar sonucunda tanımlanmıştır. Bir kişide risk faktörlerinden ne kadar fazla bulunuyorsa KAH'nın gelişme olasılığı o kadar artmaktadır. Koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksektir. Ateroskleroza yol açan genetik ve çevresel risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir [2,45].

### 1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- ✓ İleri yaş (Erkeklerde 45, kadınlarda 55 veya erken menopoz)
- ✓ Erkek cinsiyet
- ✓ Aile öyküsü (Birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce enfarktüs veya ani ölüm bulunması)

### 2. Değiştirilebilen bağımsız risk faktörleri

- ✓ Hipertansiyon
- ✓ Hiperkolesterolemi (Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL-kolesterol >130 mg/dl, düşük HDL-kolesterol <35 mg/dl)
- ✓ Sigara kullanımı

- ✓ Glukoz intoleransı
- ✓ Obesite
- ✓ Sedanter yaşam koşulları
- ✓ Oral kontraseptifler
- ✓ Artmış fibrinojen ve lökosit sayısı

Yukarıda sıralanan majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanısıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında aterojenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein A yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Bu faktörler henüz risk kategorisini belirlemede kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavi yaklaşımında bu faktörlerin de araştırılması, hekime daha yoğun bir tedavi yapması için yol gösterici olabilir [46].

## **2.8 Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması**

1. Kritik darlığa neden olmayan (Çap olarak %50, alan olarak %70'den daha azdarlığa neden olan),
2. Tıkayıcı yani kritik darlık yapan (Çap olarak %50, alan olarak %70 ve üzerinde darlığa neden olan).

Kritik KAH da kendi içinde;

- a. Tek damar hastalığı ve
- b. Çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH) olarak sınıflandırılabilir[47].

## **2.9 İnflamasyon Teorisi**

Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını; fakat inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotelial, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir. Endotelial disfonksiyon; endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotelde gevşeme ile kasılma, pro-trombojenite-antitrombojenite, proliferasyon-antiproliferasyon arası denge bozulur [30,31].

Sıçanlarda uygulanan genetik çalışmalar, ateroskleroz basamaklarının anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır. Hiperkolesterolemi gibi aterojenik

uyarılar maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler subendotelial intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. LDL'nin oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye lipidlerden bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir [48].

Çeşitli inflamatuvar uyarılar ve okside LDL ile aktive olmuş endotel hücreleri, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1, 2), sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-4, TNF- $\alpha$ ), kemokinleri (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörlerini (PDGF, FGF) salgılar. Endotel hücreleri tarafından salınan lökosit adezyon molekülleri monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını sağlar. Damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1), monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür. VCAM-1 erken aterogeneze sadece aterom plaklarındaki monosit ve T hücrelerinden salınan integrin (VLA-4) ile etkileştiği için önemlidir [48].

Selektinler bir başka grup lökosit adezyon molekülleridir. E-selektin (endotelial selektin) polimorfonükleer lökositlerin çağrılmasını sağlar. P-selektin (platelet kaynaklı) ateromada lökositlerin çağrılmasında daha ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler. Endotel yüzeyine yapışmış lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçişini kemokinler sağlar. Kemotaktik sitokinlerin uyarıları mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelial intima içerisine göçünü başlatır. Monosit kemokin proteini-1 (MCP-1) endotelden okside LDL ve çeşitli uyarılarla salınır. IL-6 esas olarak prokoagülan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tip1, CRP düzeylerini artırır. Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, TNF $\alpha$ , CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi artırırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımını artırır [49].

Endotel kaynaklı Nitrit Oksit salınımı hasarlı damar bölgesinde azalır. Kardiyovasküler hasar (KVH) gelişimiyle Nitrit Oksit üretiminin azalması yakından ilişkilidir. Nitrit Oksit; trombositlerin damar duvarına tutunmasını, agregasyonunu, lökositlerin endotele tutunmasını, vazokonstriksiyonu ve düz kas hücresi

proliferasyonunu baskılar. CRP ise Nitrit Oksit üretimini baskılar. Böylece Nitrit Oksit azalması protrombotik, proinflamatuvar olaya katkıda bulunur [41].

Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana göçeden monositler burada makrofaja dönüşürler. Bu süreç, aktif edilmiş damar hücreleri tarafından üretilen monosit-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Makrofajlar okside LDL' yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar. Yağlı çizgilenme esas olarak sağlam endotelde köpük hücrelerinin, bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir. Klasik LDL reseptörü dışında çeşitli moleküller; 'scavenger reseptör', çöpçü reseptörler denilen moleküller, köpük hücre oluşumuna neden olan fazla miktarda lipid alınımını sağlarlar. Diğer modifiye lipoproteinlere bağlanan ve köpük hücresi oluşumuna katılan moleküller; CD36 ve macrosialindir [41].

Makrofajlar aterosklerotik hücre birikiminde en çok bulunan hücrelerdir. Köpük hücreleri sadece lipid rezervuarı olarak görev yapmaz. Bu hücreler aynı zamanda proinflamatuvar araçlar, sitokinler, kemokinler, PDGF ve superoksit anyonu gibi okside ajanlardan zengindir. Bu araçlar inflamasyonu başlatır ve lezyonun progresyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda aktive T ve mast hücreleri de endotele tutunurlar. Bütün hücreler lipid havuzundan oluşan fibröz kılıf ile kaplı ateromatöz lezyonun oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu hücreler metalloproteinazların üretimini sağlar. Bu proteolitik enzimler kollajenin parçalanmasına ve fibröz kılıfın bozulmasına neden olur; doku faktörü ve ateromatöz yıkıntının kanla temasını sağlayarak tromboz oluşumunu destekler [50].

T hücreleri de makrofajlar gibi arterin intimasına aktive olmuş endotele bağlandıktan sonra girerler. Tanıdıkları antijen bulunursa T hücreleri oluşan lezyonun içerisinde tekrar aktive olabilirler. T hücrelerinin aktive olması doğal immun yanıtı başlatır. İnsanda, T hücrelerinin plaktan izole edilmesi ve klonlanması, bunların önemli bir bölümünün okside LDL' yi tanıdığını göstermiştir. Ateroskleroz için okside LDL' ye ek olarak diğer bazı antijenler de bu immun yanıtı uyarırlar. HSP-60, beta-2 glikoprotein 1b, okside LDL sadece T hücre bağımlı antijenler olarak görev yapmazlar, aynı zamanda inflamasyonu başlatmak üzere direkt olarak makrofajlar üzerine de etki ederler [50].

Aktivasyondan sonra üretilen T hücre sitokinleri, makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eden proinflamatuvar sitokinlerdir ancak aynı zamanda inflamasyonu baskılayabilir ve fibrozisi başlatabilirler. En önemli T hücre sitokini önemli vasküler



aktivitesi bulunan gamma-interferondur. Gamma-interferon, makrofajları uyaran temel sitokindir. Aktifleşen makrofaj, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrik oksit (NO) radikalleri üretir. Ayrıca TNF- $\alpha$ , prokoagülan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir. Tüm bu etkiler aterosklozu uyarır [50].

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak, bazı yağlı çizgilenmeler fibrin ve yağ içeren gerçek aterosklerotik plaklara dönüşürler. Bu durum, karakteristik olarak, hemodinamik zorlanma bölgelerinde olur.

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler [50].

Aterosklerotik plak komplikasyonlarında düz kas hücrelerinin çoğalması kadar apoptozisi rol oynar. Düz kas hücrelerinin birikimi hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmını hücre dışı matriks kısmı oluşturur. Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlayan uyarılar; PDGF ve TGF- $\beta$ ' dır. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP' larla yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur [50].

Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar, muhtemelen düz kas aktivasyonunu uyarak etki ederler. Bundan sonra hücre göçü, proliferasyonu ve hücrelerin kollajen ve proteoglikan sentezi devam edecektir. Düz kas aktivasyonunu uyaran faktörler olarak; temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve PDGF üzerinde durulmuştur. Bu nedenle, yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili akla yakın bir senaryo, hemodinamik stresin ve/veya inflamatuvar aktivasyonun, trombositler ve/veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum, düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır [45].

## 2.10 İmmün Sitokinler ve Efektör Mekanizmalar

Sitokinler doğal ve kazanılmış immünitede rol oynayan bir protein ailesidir. Temel olarak lökositler tarafından sentezlenmeleri ve lökositler üzerinde etki göstermeleri sebebiyle “İnterlökin=IL” olarak isimlendirilmiştir. İnflamasyon veya antijen ile uyarı sonrasında gelişen yanıt sürecinde sentezlenir ve temelde lokal olarak etki gösterirler [51].

Aktivasyondan sonra üretilen T hücre sitokinleri, makrofajları, endotelial ve düz kas hücrelerini aktive eden proinflamatuvar sitokinlerdir. Ama aynı zamanda inflamasyonu baskılayabilir ve fibrozisi başlatabilirler. Değişik T hücre alt grupları farklı fonksiyonel yanıtlara yol açan farklı sitokin grupları üretirler. Aterom plağında T hücrelerinin çoğu makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan Th1 tipindedir. En önemli Th1 sitokini, önemli vasküler aktivitesi bulunan interferon-gamma'dır, bunun yanında IL-12 ve IL-18 yer alır [51-53].

IFN- $\gamma$ , adezyon moleküllerinin eksprese edilmesi için endotelial hücrelerini aktive eder, prokoagulan aktiviteyi başlatır, düz kas hücrelerinin kollagen ve aktin yapmasını baskılar ve damar duvarında hücre bölünmesini kontrol eder. Fagositozu arttırmak üzere makrofajı uyarır, TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrik oksid radikalleri üretir. Rekombinant IFN- $\gamma$  uygulamasının hiperkolesterolemik farelerde lezyon gelişimini hızlandırdığı görülmüştür [54]. Ayrıca, TNF- $\alpha$  prokoagulan aktiviteyi uyarır ve endotelial yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir. Bütün bu etkiler ateroskleroza uyarır. TNF- $\alpha$ 'nın aterosklerotik lezyonlarda bulunması ve normal dokularda bulunmaması ateroskleroz patogeneğinde önemli yeri olduğunu düşündürmektedir[51].

Th2 sitokinleri arasında IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, IL-10 ve GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) yer alır. IL-4 ve IL-13 antikor üretimini uyarıcı esas sitokinlerdir. IL-5 eosinofilik infiltrasyon ve antikor salınımına neden olur. IL-4 allerjik reaksiyonlarda önemlidir, aterosklerozda hem B lenfositleri hem de mast hücrelerini stimüle eder. IL-4 aynı zamanda makrofajları aktive ederek matrix degradasyonu ve anevrizma formasyonuna neden olan matrix metalloproteinaz adlı elastolitik enzim sekresyonuna neden olur [4].

Sitokinlerden IL-10 ve TNF-  $\alpha$  inflamatuvar reaksiyonda karşı iki uçta rol alır. IL-10 antiinflamatuvar rol oynarken, TNF- $\alpha$  proinflamatuvardır [3,53]. Otoregülatuar bir halkada önce TNF- $\alpha$ ' nın IL-10 üretimini arttırdığı, dönüşte TNF- $\alpha$  sentezini azalttığı kabul edilir [55]. IL-10' un immün ve inflamatuvar yanıtta supresör etkisinin yanında, sitotoksik aktivite ve sitokin sentezi gibi makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu etkileri de vardır. Deneysel olarak, IL-10'un aterosklerotik olayları bloke ettiği görülmüştür ve IL-10' un aterosklerozda, kronik inflamatuvar süreci baskılayabileceği ve tersine döndürebileceği, aynı zamanda trombotik komplikasyonları sınırlayabileceği üzerinde durulmuştur [55,56].

Doğal ve kazanılmış immüitenin elemanı olan sitokinler düşük molekül ağırlıklı, tek bir zincirden oluşan proteinlerdir (Tablo 2.1). Hücre büyümesi, hücre aktivasyonu, doku onarımı, fibrozis ve morfogenez gibi pek çok biyolojik olayı düzenlerler.

**Tablo 2.1** Aterosklerotik lezyonlarda bulunan bazı sitokinler [4]

Aterosklerotik lezyonlarda bulunan bazı sitokinler			
İmmün regüle edici	İnterferon-gamma	T hücreler, NK hücreler	Makrofaj aktivasyonu, inflamasyon, endotelial vedüz kas aktivasyonu, NO üretimi
	IL-2	T hücreleri	T hücre proliferasyonu
	IL-4	Th2 hücreleri	Alerjik reaksiyonlar, hücre aktivasyonu, T hücre B hücre aktivasyonu, T hücreproliferasyonu
	IL-12	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi	Th1 yanıtı indükler
	IL-10	Makrofaj, T hücreler	Th2 uyarısı, Th1 inhibisyonu
Proinflamatuvar	TNF-alfa	Makrofaj, Th1 hücreler,	Adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, nitrik oksid sentezi, prokoagulan
	IL-1	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi	T hücre aktivasyonu
	IL-6	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi	Akut faz reaktanı, B hücre aktivasyonu
Kemokinler	MCP-1	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi	Monosit ve T hücrelerini çeker
	IL-8	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi,	Garnüositleri çeker.
Büyüme faktörleri	PDGF	Trombositler, makrofaj, endotel ve düz kas hücresi	Düz kas hücre proliferasyonu
	FGF	Endotel ve düz kas hücresi	Düz kas ve endotelial hücre proliferasyonu
	VEGF	Makrofaj, düz kas hücresi	Endotelial hücre proliferasyonu
	TGF-beta	Makrofaj, endotel ve düz kas hücresi, trombositler	Fibrojenik, antiinflamatuvar
	M-CSF	Makrofaj, T hücresi ve endotel hücresi	Makrofaj diferansiyasyonu
	GM-CSF	Makrofaj, T hücresi ve endotel hücresi	Monosit ve granüosit diferansiyasyonu

FGF: Fibroblast büyüme faktörü, GM-CSF: Granüosit makrofaj koloni uyarıcı faktör,

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör

## **2.11 İnflamasyon ve Metabolizma Arasındaki İlişki**

İnflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivite arasındaki denge aterosklerozun ilerlemesini kontrol eder. Metabolik faktörler bu süreci birkaç yoldan etkiler. Belli ki, metabolizma arter duvarında lipid toplanmasına katkıda bulunur. Obezitesi olan veya metabolik sendromu olan hastalardaki adipoz doku adipokinleri (adipoz dokudan salgılanan sitokinler olup, leptin, adinopektin ve resistini kapsar) ve inflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 ve TNF $\alpha$ 'yı salgılar. Tüm bunlar aterosklerozdaki inflamatuvar yanıtı etkiler [57,58].

## **2.12 Aterosklerozda İnflamasyonun Sistemik Belirteçleri**

Aterosklerotik arterdeki inflamatuvar süreç, inflamatuvar sitokinler ve diğer akut faz reaktanlarının artışına yol açar. Kararsız anjina pektoris ve Akut Miyokard Enfarktüs (AMI) olan hastalarda, artmış CRP ve IL-6 düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [59,60]. Kararsız anjina pektorisdeki yükselmiş CRP düzeyi muhtemelen aterosklerotik plaktaki koroner trombozise bağlı olup, vazospazma bağlı varyant anjinada CRP düzeyinde yükselme görülmez [75]. Akut koroner sendromu olan hastaların kanında aktifleşmiş inflamatuvar T hücrelerinin sayısı artmıştır. Tüm bu bulgular koroner arterdeki inflamatuvar immün aktivasyonun akut koroner sendromu başlattığını göstermekle beraber inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki seviyeleri de bu hastalığın klinik sürecini yansıtmaktadır [61,62].

IL-6 koroner aterosklerotik plaklarda inflamasyon durumunda, dolaşımda saptanan bir sitokindir. IL-6 hem endokrin hem de parakrin etkileri olan pek çok fonksiyonu olan bir sitokindir. Bakteriyel toksinler ve bakteri orjinli metalloproteinazlar IL-6'nın aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyarabilirler [63]. IL-6 konak savunmasında pekçok fonksiyona aracılık eder, IL-6 aktive olmuş makrofajların ve lenfositlerin etkilerini düzenleyerek aterogenez, lipid bozukluğu, HT ve insülin direnci gelişimini hızlandırır [64]. IL-6 akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, aynı zamanda CRP'nin karaciğerde üretiminde primer belirleyicidir [5]. Serum IL-6 düzeyi AMI, kararsız anjina pektoris, perkütan koroner girişimlerde ve geç stenozda artar. IL-6 trombosit agregasyonu ile beraber doku faktörü, makrofaj LDL reseptörü, CRP ve fibrinojenin ekspresyonunu uyarır. IL-6 aynı zamanda IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler [65].

CRP, vücuttaki çok sayıda akut faz reaktanlarından biri olup, IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'ya yanıt olarak karaciğerden salınır. CRP fagositoz aracılı klasik kompleman sistemini aktive eder, enfeksiyon ve doku inflamasyonunun spesifik olmayan sensitif bir belirteçidir [66]. İlginç olarak CRP'nin intima-mediya kalınlığı veya koroner arter hastalığının yoğunluğu gibi ateroskleroz yoğunluğuyla zayıf bir ilişkisi vardır [67]. Bu nedenle CRP ateroskleroz yoğunluğundan ziyade plak kararsızlığı ve buna bağlı ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayları belirlemede daha spesifik ve güçlü bir belirteçtir. Orta derecede artmış CRP düzeyi, sağlıklı bireylerde de koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür [68,69]. Buna karşın bu testin sağlıklı bireylerde tarama amacıyla kullanılması konusu hala tartışmalıdır. Kolesterolün dışında, HT, DM ve obezite gibi daha yaygın bilinen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de inflamatuvar sistem ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastalarda anjiyotensin II, süperoksit anyonlarının ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar belirteçlerin üretilmesine yol açar [70,71]. Hiperglisemik hastalardaki glikozilasyon ürünleri proinflamatuvar sitokinleri ve prooksidan durumları aktive edebilir ve yağ dokusu TNF- $\alpha$  ile IL-6 sentezleyerek obez kişilerde daha ileri düzeyde inflamatuvar durumların ortaya çıkmasına yol açar [72].

CRP ya da inflamasyonun diğer belirteçlerinin konsantrasyonları, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda ve kronik inflamatuvar durumlarda yüksek olabilir [73]. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/l veya altındadır [74].

CRP ile kardiyovasküler prognoz arasındaki olası ilişki ilk olarak akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gösterilmiştir [75,76]. CRP konsantrasyonları  $\geq 3.0$  mg/L olan kararsız göğüs ağrısı olan hastalarda, CRP düzeyleri  $< 3.0$  mg/L olan hastalara göre daha fazla iskemik epizod görülmüştür [77]. Bunu izleyen çok sayıda yaygın, Akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran hastalarda CRP'nin prognostik yararını hem kısa hem de uzun dönemde doğrulamıştır. Dört yıla kadar izlem yapılan uzun dönemli bir çalışmada, CRP düzeyleri 2-10 mg/L olan bireylerde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranı %7.8 iken, CRP düzeyleri  $>10$  mg/L olanlarda bu oranın %16.5'e yükseldiği bulunmuştur [78].

Erken yaşta Miyokard enfarktüsü'ü (MI) geçiren hastalarda yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, CRP'nin gelecekteki ölüm riski için anlamlı bir gösterge olduğu bulunmuştur [79].

### **2.13 Sitokinlerin İmmün Yanıtta Rollerini**

Sitokinler hem doğal hem de kazanılmış immünitinin elemanıdır. Bu moleküller düşük molekül ağırlıklı olup (10-10/10-15 molar) tek bir zincirden oluşur. Hücre büyümesi, hücre aktivasyonu, doku onarımı, fibrozis ve morfogenez gibi pek çok biyolojik olayı düzenlerler. Aynı sitokin birden çok hücre tarafından yapılabilir ve aynı sitokin genellikle farklı hücreler üzerinde farklı etki uyandırabilir. Sentezlendikten sonra depolanmaz ve etkilerini lokal olarak gösterirler. Görevlerini, hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerine bağlandıklarında oluşan özgün sinyaller ile gerçekleştirirler. Farklı sitokinlerin sinerjistik ve antagonistik özellikleri de olabilir [80].

### **2.14 Sitokinlerin Sınıflandırılması**

Sitokinler immün sistemde üstlendikleri rollere göre iki grupta değerlendirilebilir. İnflamatuvar cevabın başlangıcında olaya katılacak olan hücreler ve moleküller için gerekli uyarıyı sağlayan sitokinlere “proinflamatuvar sitokinler” denilmektedir. Bu gruba dahil olan sitokinler IL-1 $\alpha/\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (interferon-gama), IL-12, IL-18, IL-15, IL-8 ve IL-23 olarak sıralanabilir. İnflamasyon sonucunda meydana gelen doku hasarının sonlandırılmasında hücrel ve humoral etki gösteren sitokinler ise “antiinflamatuvar sitokinler” grubunda değerlendirilmektedir. IL-1RA (IL-1 reseptör alfa), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 ve TGF- $\beta$  (transforming growth factor- beta) bu grupta yer alır [4,80].

### **2.15 Interlökin-6 (IL-6)**

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur [26,30]. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir [52].

IL-6, immün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar [26-29]. TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus (HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler

ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler [52]. IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder [53].

## 2.16 IL-6 Reseptörleri ve Sinyal Oluşumu

IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerdeki sinyalleri üç değişik kategoride değerlendirilebilir [51];

- 1.Farklılaşmanın indüklenmesi veya B hücrelerinden immünglobulin (Ig) yapılmasının hızlandırılması veya hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması.
- 2.Myelom/plazmositom veya T hücrelerinin büyümesinin hızlandırılması.
- 3.Myeloid lösemi hücrelerinin veya meme kanseri hücrelerinin büyümesinin engellenmesi.

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle  $10^2-10^3$  civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler [51,52].

IL-6'nın fonksiyonel hali homodimerdir ve tip 1 sitokin reseptörüne bağlanan sitokinlerdeki gibi her bir subünite dört alfa heliks yapısında globüler dizilim yapar [54]. IL-6 reseptörünün komplementer DNA'sı klonlanmıştır. Reseptör tek bir transmembran segmentle birlikte 468 aminoasitten oluşmaktadır. Sitoplazmik kısım 82 aminoasitten meydana gelir. Diğer sitokinlerin aksine sinyal iletimi için intrasitoplazmik kısım gerekli değildir. IL-6 reseptörü 60 kDa'luk sitokin bağlayıcı protein ve 130 kDa'luk sinyal ileten subüniteden oluşur. Bağlayıcı bölge Ig zinciri ve iki sistein/WSXWS paterni içeren tip 1 sitokin reseptörü özelliği gösterir. Sinyal ileten subünitede bu paterni içerir ama IL-6'ya bağlanmaz, diğer sitokinlerden sinyal getirir[54]. Aminoasit sırasının karşılaştırılması ile IL-6 reseptörünün Ig'lerin C2 dizisine ait olduğu ve ilk 100 aminoasidin Ig benzeri segment oluşturduğu gösterilmiştir. GCSF, IL-1 ve IL-6'nın hepsi C2 dizisinden oluşur. IL-6 reseptörü 5 adet N glikolizasyon kısmına sahiptir. Molekül ağırlığı 60 kDa olan reseptörü ile etkileştikten sonra, reseptör ile birleşen 130 kDa molekül ağırlıklı bir sinyal ileticisinin varlığı gösterilmiştir. Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir IL-6'nın postreseptör mekanizmaları henüz bilinmemektedir [26,28,30,51,52].



## **2.17 IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri**

### **2.17.1 İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri**

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6 uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini artırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür [51,52]. TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar [53].

### **2.17.2 Hematopoez Üzerindeki Etkileri**

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini G<sub>0</sub> fazında iken aktive etmektedir [51]. Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler [53]. Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini artırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir [52].

### **2.17.3 Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri**

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur [36-38]. IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir [82]. IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, hapatogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller [36-38]. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar [38].

#### **2.17.4 İnflamatuvar Olaylar Üzerindeki Etkileri**

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram negatif bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksek bulunmuştur [55,56]. Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir [57,58]. HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılımasını artırır [59]. IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır [53].

#### **2.17.5 Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını artırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır [52].

#### **2.17.6 Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkileri**

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir [53]. IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multiple myelom patogeneğinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. Romatoid artritli hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri tarafından IL-6 üretilmektedir. İdrar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ilerleme süreci arasında bir ilişki vardır [51,52].

IL-6'nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu düşündüren birçok çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada IL-6'nın kararsız anjina pektorisli hastalarda artmış mortalitenin güçlü bir prediktoru olduğu gösterilmiştir [39]. Diğer bir prospektif çalışmada 40 ve 84 yaş arasındaki sağlıklı olgularda, yüksek IL-6 seviyelerinin kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-6'nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir. CRP ile ilişkili bulunmakla birlikte, IL-6

gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir [40].

### **2.18 C-Reaktif Protein (CRP)**

CRP, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan protein yapısındaki inflamasyon belirteçidir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globüler subünitten oluşur. Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanmasıyla sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur. Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır [24,25].

CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [26]. CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/l veya altındadır [74].

Normal değerler bireyler arasında da farklılık gösterir. Bir risk göstergesi olarak endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle de ilgili birçok kanıt vardır. Diğer başka çalışmalarda ise CRP'nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CRP'nin ayrıca vazodilatator ve trombosit

agregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine negatif etkisi vardır. Bu, CRP'nin koagülasyon mekanizmasındaki rolünü de gösterir [74].

CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin artırılmasıdır. CRP ölçümünün, akut miyokard infarktüsli hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940' lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatoz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakından ilişkilidir [27]. Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir. Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır [28].

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir; başta vücut kitle indeksi (VKİ) olmak üzere, ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnek olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır [29].

Basit olarak CRP'nin gösterdiği etkileri özetleyecek olursak; kompleman aktivasyonunu arttırması, nitrik oksit sentezi ve nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin azaltılması, hücre adezyon moleküllerinin üretiminin artışı ve son olarak ta LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu arttırmasıdır [29].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi**

Bu çalışma Ocak 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Sivas Numune Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine ve Acil Servise başvurarak koroner anjiyografi yapılan hastalar üzerinde yapıldı. Koroner anjiyosu kardiyologlar tarafından yapılan ve değerlendirilen hastaların, koroner arterlerinde %70 ve üzeri lezyon bulunan 86 kişi hasta grubu olarak, koroner anjiyo sonucu koroner arter hastalığı olmayan 82 kişi ise deney grubu olarak alındı. Bu çalışma toplam 168 kişi üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya ciddi kalp dışı hastalığı olan (hipertroidi, hematolojik hastalıklar, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı vb), önemli valvüler veya konjenital kalp hastalığı olan, otoimmün hastalığı olan (sistemik lupus eritematozus, progresif sistemik skleroz, romatoid artrit vb), hamile olan ve başvuru anında akut viral veya bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar alınmadı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri ile ilgili bilgileri kaydedildi.

#### **3.2 Kan Örneklerinin Toplanması**

Koroner anjiyosu yapılan hastalardan IL-6 ve CRP testleri için işlem sonrasında jelli kan alma tüplerine kan örnekleri alındı ve bu örnekler laboratuvara getirildi. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri -20 °C’de derin dondurucuda muhafaza edilerek çalışma gününe kadar saklandı.

#### **3.3 Deneylerin Çalışılması**

##### **3.3.1 IL-6 Ölçümü**

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmada Orgenium (Vantaa, Finlandiya) firmasından sağlanan AviBion marka Human IL-6 hazır ticari ELISA kitleri kullanıldı. Çalışmalar kit içerisinde bulunan kullanım kılavuzuna uygun olarak yapıldı. Bu testin analitik duyarlılığı < 7 pg/ml ve ölçüm aralığı 7.8-500 pg/ml olarak belirtilmektedir. IL-6’nın sağlıklı bireylerde normal serum düzeyleri ile bir bilgi bulunmamaktadır.

### **3.3.2 CRP Ölçümü**

Hasta ve deney grubunun CRP testi çalışmaları hizmet alımı şeklinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. CRP testleri, Image 800 cihazında (Beckman Coulter, ABD) cihaza ait hazır ticari test kiti ile üretici firma kullanım kılavuzu çerçevesinde nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır. Ölçüm aralığı 0-2000 mg/l'dir. Bulunan <2 mg/l'nin altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir.

### **3.3.3 ELISA Deneylerinin Çalışılması**

Hasta ve kontrol grubu serumları vorteks cihazı üzerinde karıştırıldı. Kit içerisinde bulunan lyofilize standart sulandırılarak standart ana çözeltisi elde edildi. Bu ana standart çözeltisinden sulandırmalar yapılarak 7,8-500 pg/ml arasındaki değerlerde 7 adet standart çözelti hazırlandı. Hazırlanan bu standart çözeltilerinden ve hasta serumlarından ilgili kuyucuklara 50 µl aktarıldı. Her kuyucuğa kullanıma hazır 50 µl biyotin antikor eklendi ve 90 dakika süreyle oda ısısında inkübe edildi. Bu süre sonunda kit içerisinde bulunan konsantre yıkama solüsyonu sulandırılarak ELISA yıkama cihazında bu sıvı ile kuyucuklar beş defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl kullanıma hazır HRP-Streptavidin solüsyonu eklendi ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar tekrar beş defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 50 µl kullanıma hazır TMB solüsyonu eklendi ve 20 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 25 µl stop solüsyonu eklendi ve bekletilmeden ELISA mikropalak okuyucusunda, 450 nm dalga boyunda sonuçlar okundu. Standartlardan elde edilen absorban değerleri ile grafik hazırlanarak deney serumları absorban değerleri standartlardan elde edilen grafik eğrisi üzerinde değerlendirilerek hasta ve kontrol grubuna ait serumların IL-6 düzeyleri belirlendi.

### **3.4 Anjiyografik Değerlendirme**

Tüm hastalara diagnostik koroner anjiyografi ilgili uzmanlar tarafından femoral arterden uygulandı ve standart görüntüler alındı. Anjiyografi filmleri hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını bilmeyen Sivas Numune Hastanesi kardiyologları tarafından değerlendirildi.

### **3.5 İstatistiksel Analiz**

Elde verilen SPSS (14.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U (Kolmogorov – Smirnov) testi, parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Khi-kare ( $X^2$ ) testi uygulanmıştır. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

### **3.6 Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 576 no'lu araştırma projesi olarak değerlendirilmiş ve etik kurul (01-2013) onayı (ek 1) alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma Sivas yöresindeki ateroskleroz hastalarında IL-6 ve CRP düzeylerinin araştırılması amacıyla, Sivas Numune Hastanesine Ocak 2013- Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran ve yapılan koroner anjiyografi sonrası aterosklerotik damar hastalığı tanısı alan 86 hasta grubu ve aterosklerotik hastalık tanısı bulunmayan 82 kontrol grubu olmak üzere toplam 168 kişi değerlendirmeye alınmıştır.

Hasta grubundaki bireylerin ortalama yaşları 63,9 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaşları ise 64,8 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0,05$ ) bulunmuştur.

Hasta grubundaki bireylerin 32'si (%37,2) kadın, 54'ü (%62,8) erkek, kontrol grubundaki bireylerin 42'si (%51,2) kadın, 40'ı (%48,8) erkektir. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. Grupların demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1:**Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Gruplar	Yaş			Cinsiyet				Toplam
	Ort .	±	S	K	%	E	%	
<b>Hasta grubu</b>	63,9	±	10,6	32	37,2	54	62,8	86
<b>Kontrol grubu</b>	64,8	±	13,6	42	51,2	40	48,8	82
	t=0,46		p=0,643	x <sup>2</sup> =3,34		p=0,067		

Hasta grubundaki bireylerin IL-6 düzeyleri incelendiğinde, ortalama IL-6 düzeyi 36,7 pg/ml bulunurken, kontrol grubundaki bireylerin ise ortalama IL-6 düzeyi 10,4 pg/ml bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler IL-6 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) bulunmuştur

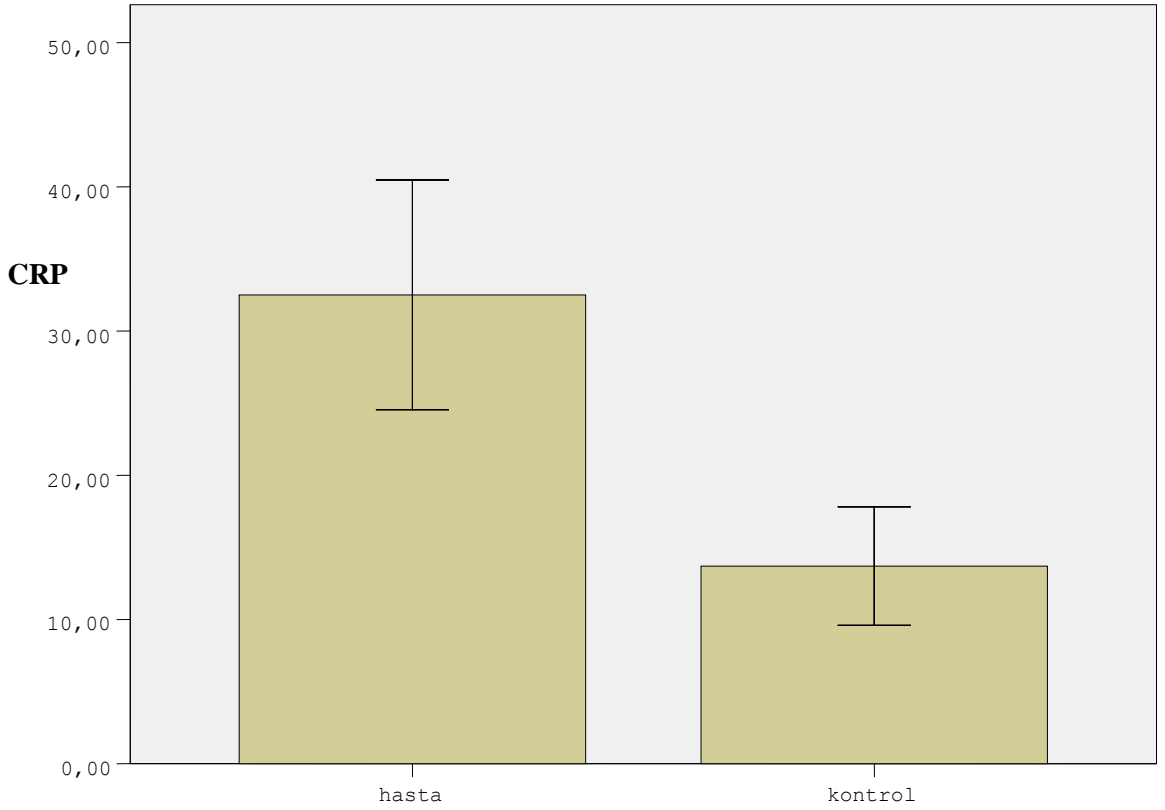
Hasta grubundaki bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde, ortalama CRP düzeyi 32,5 mg/l bulunurken, kontrol grubundaki bireylerin ise ortalama CRP düzeyi 13,7 mg/l bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler CRP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar tablo 4.2, şekil 4.1 ve şekil 4.2'de verilmiştir.



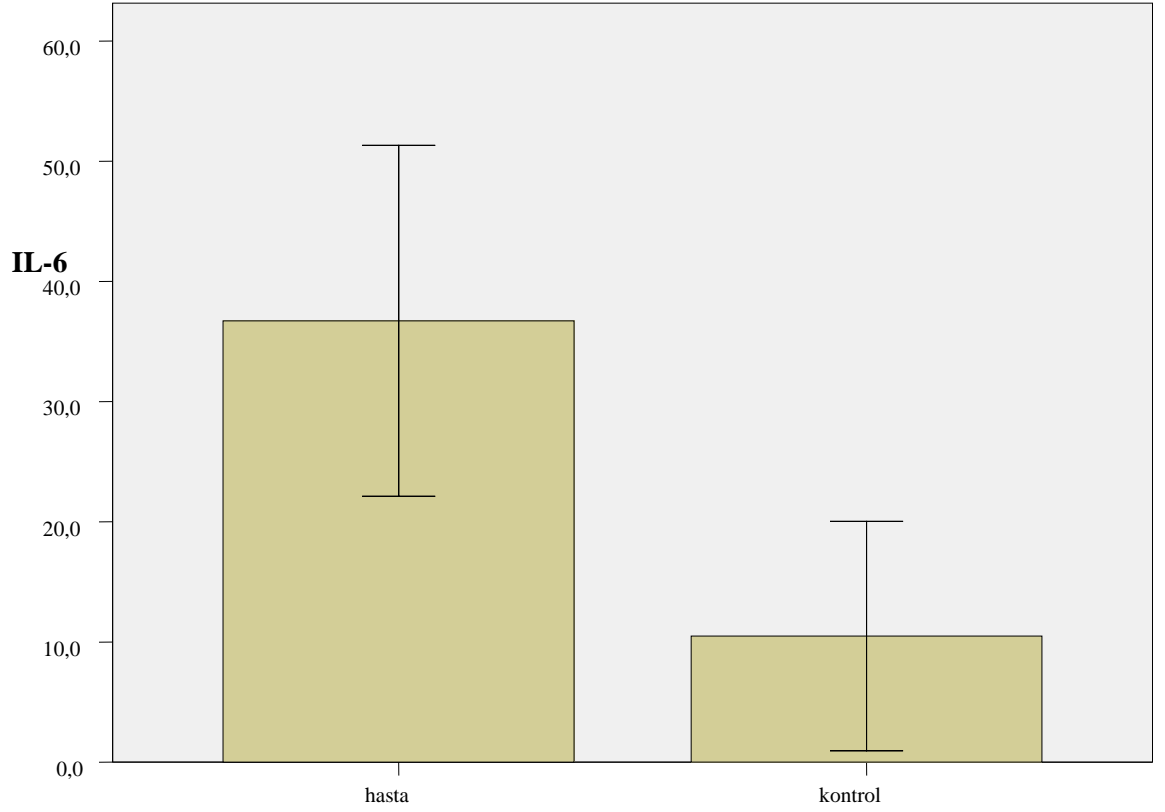
**Tablo4.2:** Hasta ve Kontrol grubundaki bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması

Gruplar	CRP		IL-6	
	Ort .	(Min-Max)	Ort .	(Min – Max)
<b>Hasta grubu</b>	32,5	1,3-142,0 mg/l	36,7	0,6 - 413pg/ml
<b>Kontrol grubu</b>	13,7	0,9-85,1 mg/l	10,4	0,6 - 358pg/ml
	p=0,001*		p=0,001*	

\*p<0,05



**Şekil 4.1:** Her iki gruptaki bireylerin CRP değerlerinin dağılımı



**Şekil 4.2:Her iki gruptaki bireylerin IL-6 değerlerinin dağılımı**

Hasta grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde kadın bireylerin ortalama CRP düzeyi 23,0 mg/l bulunurken, erkek bireylerin ortalama CRP düzeyi ise 38,1 mg/l bulunmuştur. Hasta grubundaki kadın ve erkek bireyler CRP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) bulunmuştur.

Hasta grubundaki kadın ve erkek bireylerin IL-6 düzeyleri incelendiğinde kadın bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 29,8 pg/ml bulunurken, erkek bireylerin ortalama IL-6 düzeyi ise 40,8 pg/ml bulunmuştur. Hasta grubundaki kadın ve erkek bireyler IL-6 yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz ( $p > 0,05$ ) bulunmuştur. Edilen sonuçlar tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3:**Hasta grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması

Cinsiyet	Hasta CRP		Hasta IL-6	
	Ort .	( Min -Max)	Ort .	( Min – Max)
<b>Kadın</b>	23,0	1,3-104,0 mg/l	29,8	0,6 - 184,0 pg/ml
<b>Erkek</b>	38,1	1,6-142,0 mg/l	40,8	0,6 – 413,0 pg/ml
	p=0,031*		p=0,948	

\*p<0,05

Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde kadın bireylerin ortalama CRP düzeyi 12,6 mg/l bulunurken, erkek bireylerin ortalama CRP düzeyi ise 14,8 mg/l bulunmuştur. Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireyler CRP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz (p>0,05) bulunmuştur.

Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireylerin IL-6 düzeyleri incelendiğinde kadın bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 13,7 pg/ml bulunurken, erkek bireylerin ortalama IL-6 düzeyi ise 6,9 pg/ml bulunmuştur. Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireyler IL-6 yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz (p>0,05) bulunmuştur. Edilen sonuçlar tablo 4.4’de verilmiştir.

**Tablo 4.4:** Kontrol grubundaki kadın ve erkek bireylerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması

Cinsiyet	Kontrol CRP		Kontrol IL-6	
	Ort .	(Min–Max)	Ort .	( Min – Max)
<b>Kadın</b>	12,6	0,9-67,8mg/l	13,7	0,6 - 358,0 pg/ml
<b>Erkek</b>	14,8	1,3-85,1mg/l	6,9	0,6 - 358,0 pg/ml
	p=0,507		p=0,758	

Hasta ve kontrol grubundaki kadın bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde hasta grubundaki kadın bireylerin ortalama CRP düzeyi 23,0 mg/l bulunurken, kontrol grubundaki kadın bireylerin ortalama CRP düzeyi 12,6mg/l bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki kadın bireyler CRP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0,05$ ) bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki kadın bireylerin IL-6 düzeyleri incelendiğinde hasta grubundaki kadın bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 29,8 pg/ml bulunurken, kontrol grubundaki kadın bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 13,7pg/ml bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki kadın bireyler IL-6 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar tablo 4.5’de verilmiştir.

**Tablo 4.5:** Hasta ve Kontrol grubundaki kadınların CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması

Gruplar	CRP		IL-6	
	Ort .	(Min –Max)	Ort .	(Min –Max)
<b>Hasta Kadın</b>	23,0	1,3-104,0 mg/l	29,8	0,6 - 184,0 pg/ml
<b>Kontrol Kadın</b>	12,6	0,9-67,8 mg/l	13,7	0,6 - 358,0 pg/ml
	p=0,081		p=0,001*	

\* $p<0,05$

Hasta ve kontrol grubundaki erkek bireylerin CRP düzeyleri incelendiğinde hasta grubundaki erkek bireylerin ortalama CRP düzeyi 38,1 mg/l bulunurken, kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama CRP düzeyi 14,8mg/l bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki erkek bireyler CRP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki erkek bireylerin IL-6 düzeyleri incelendiğinde hasta grubundaki erkek bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 40,8 pg/ml bulunurken, kontrol grubundaki erkek bireylerin ortalama IL-6 düzeyi 6,9 pg/ml bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki erkek bireyler IL-6 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar tablo 4.6’da verilmiştir.

**Tablo 4.6:** Hasta ve Kontrol grubundaki erkeklerin CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırılması

Gruplar	CRP		IL-6	
	Ort .	(Min–Max)	Ort .	( Min – Max)
<b>Hasta Erkek</b>	38,1	1,6-142,0mg/l	40,8	0,6 – 413,0pg/ml
<b>Kontrol Erkek</b>	14,8	1,3-85,1mg/l	6,9	0,6 – 358,0 pg/ml
	p=0,001*		p=0,001*	

\*p<0,05

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki ilerlemelere rağmen, birçok ülkede kadın ve erkeklerde ölüm nedeni olarak başta gelmektedir. Günümüzde aterosklerozun okside LDL, hipertansiyon, sigara metabolik ve çevresel hasarlara yanıt olarak gelişen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmekte ve koroner aterosklerozun doğuracağı klinik sonuçlar açısından lümen daralmasının derecesinden ziyade inflamasyonun şiddetinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir [3,40,81].

KAH erken başlangıç evreleri ile klinik belirtilerin çıktığı evre arasında uzun bir gecikme süresi bulunan bir hastalıktır. Bu nedenle yeni yaklaşımların sekonder önlemler veya KAH komplikasyonlarının tedavisi yerine erken tanıyı ve hastalığın önlenmesini hedeflemesi gerektiği açıktır. Bu amaçla yeni radyolojik ve biyokimyasal tanı gereçleri araştırılmaktadır.

Koroner kalp hastalıkları riskinde IL-6'nın oynadığı rolü saptamak sadece koroner kalp hastalarında değil aynı zamanda hastalık ortaya çıkmadan anahtar metabolik yolların ve fizyolojinin anlaşılmasında da önemli bir rol almaktadır. Bu proinflamatuvar sitokinin koroner kalp hastalığı riskine katkısı bulunduğu düşünülmektedir. IL-6 inflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir. Aynı zamanda akut faz cevabı için merkezi bir uyarandır, CRP'nin karaciğerde üretiminde de primer belirleyicidir [5]. IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olarak düzenleyici rol oynar [6]. Aktive olmuş nötrofil ve monositlerin membranlarından serbestlenmesini uyabilirler. IL-6 konak savunmasında oldukça önemli olayları düzenler [7].

Uzun dönem Framingham Kalp Çalışması, kardiyovasküler hastalık gelişiminde kolesterolü, majör bir risk faktörü olarak ortaya koyarak, aterosklerozun patogenezi için kullanılabilir bir biyolojik gösterge olarak tanımlamıştır [82]. Aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan mekanizmaların araştırılması, hastalık oluşum sürecinin, kolesterol ve lipidlerin arteriyel duvarda birikmesinden öte, belirgin bir inflamatuvar yanıtın yer aldığı kompleks mekanizmalar içerdiğini ortaya koymuştur. [81-83].

IL-6; T ve B hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezenşiyal hücreler, kemik iliğindeki stroma hücreleri ve çeşitli tümör hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenir. Kültüre edilmiş insan düz kas hücrelerinin normalde çok az IL-6 yaptıkları, fakat ortamda endotoksin, tümör nekrotizan faktör ve IL-1 varlığında yapımın önemli miktarda arttığı gözlemlenmiştir [84,85]. Aktive olmuş

makrofajlar aralarında IL-1' de dahil olmak üzere düz kas hücreleri için kemotaktik özellik taşıyan bazı faktörler salgılamaktadır. IL-6' nın bu özelliği, düz kas hücrelerinin media tabakasından intima tabakasına göçü ve yağlı çizgilenmenin fibromuskuler lezyonlara dönüşümünde kritik bir aşama olduğu için özel bir öneme sahiptir [84,85].

Biasucci ve ark. IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında arttığını ve kısa dönem koroner olaylarda belirleyici bir faktör olduğunu saptamıştır [9]. Lindmark ve ark. ise 3489 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada IL- 6 düzeyinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olabileceğini ve yüksek IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında mortalitenin artışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [86].

Çalışmamızda aterosklerotik damar hastalığı tanısı alan 86 hasta grubu ve aterosklerotik hastalık tanısı bulunmayan 82 kontrol grubu olmak üzere toplam 168 kişi çalışmaya dâhil edildi. Gruplar arasında yaş yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Bu farklılığın yaş aralığının geniş olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Hasta grubundaki bireylerin 32'si (%37,2) kadın, 54'ü (%62,8) erkek, kontrol grubundaki bireylerin 42'si (%51,2) kadın, 40'ı (48,5) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Her iki gruptaki bireyler CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Hasta grubunda CRP ve IL-6 değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Piconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gibi karaciğerde fibrinojen ve prokoagulan maddelerinin üretimini de artırdığı gösterilmiştir [94].

Kırımlı ve ark. çalışmalarında Unstable Angina Pectorisli (UAP) hastalarda IL-6, CRP ve aktive T lenfosit yüzdesinde artış olduğu dolayısıyla inflamasyon olduğunu ve bu yükselmenin ilk 24 saatte olduğunu göstermişlerdir. İskemiyin kontrol altına alınması yani ilişkili koroner arterdeki inflamasyonun kontrol altına alınması ile IL-6 ve CRP gibi inflamasyon markerlerinin inişe geçtiğini göstermişlerdir [105].

Biasucci ve ark. UAP'li hastalarda IL-6 ve CRP düzeylerinin stabil anjinal hastalardan yüksek olduğunu ve IL-6 ve CRP düzeylerinin iyi bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır [99].

Georges ve ark. çalışmalarında, IL-6 -597 G/A, -572 G/C ve -174 G/C polimorfizmlerinin kardiyovasküler morbidite riskinin artışı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. C alel taşıyan MI' lı hastaların anlamlı olarak yüksek risk taşıdığını bildirmişlerdir [102]. Chiappelli ve ark. IL-6 -174 G/C SNP' in MI için bir risk faktörü oluşturabileceğini saptamışlardır [103].

Winter ve arkadaşları stabil koroner arter hastalığı nedeniyle perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda CRP' yi bir belirteç olarak bulmuşlardır [104]. IL-6 akut faz proteini olan CRP üretiminin önemli bir düzenleyicisi ve uyarandır [95].

CRP karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteindir. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [26].

Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP' nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur [24,25]. Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin artırılmasıdır.

CRP ölçümünün, akut miyokard infarktüsü hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940' lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatoz içerikle yakın ilişkilidir.

CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır. Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL-1b artırıcı etki yapar [87]. CRP'nin nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından



gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinden de bahsedilmektedir [88]. Bu bölgelerde sentezin nasıl kontrol edildiği iyi bilinmese de, plazma CRP düzeyine bu sentez yerlerinin de etkisi olmaktadır. CRP inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir [89,90].

Framingham Kalp Çalışmasından 1949 erkek ve 2497 kadının 8 yıl izlendiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngördüğü doğrulanmış ancak, risk stratifikasyonunda geleneksel risk faktörlerine ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir [91]. Aynı şekilde Rotterdam Çalışmasında da, 55 yaş üzeri kadın ve erkeklerde CRP ölçümü geleneksel risk faktörlerinin üzerine katkı sağlamamıştır [92].

Miller ve ark. 1534 kişinin geleneksel risk faktörlerinin şiddetine göre yüksek, sınırda ve normal gruplara ayrıldığı çalışmada, CRP yüksekliğinin büyük oranda risk faktörlerinin varlığına bağlı olduğu ve sınırda ya da yüksek düzeyde risk faktörü olmayan kişilerde CRP'nin nadir olarak yüksek saptandığı sonucuna varılmıştır [93].

Lagnard ve ark. CRP'nin kompleman sistemini aktive ederek aterosklerotik damarlar ve iskemik myokard ile direkt ilişkide olduğu, böylece inflamasyon ve tromboza yol açtığını ileri sürmüşlerdir [106].

Ridker ve ark. myokard nekrozu olmadan CRP düzeyinde yüksekliğin aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise PROVE IT-TIMI çalışmasında CRP düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz gelişmesinin yavaşlaması saptanmıştır. AFCAPS/Tex CAPS çalışmasının sonucunda CRP düzeyinin azalması ile gözlenen AKS olaylarında da düşme gözlenmiştir [107]. CRP yüksekliği en çok obezite, kilo fazlalığı ve diyabet varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Ridker ve ark. yaptığı Womens Health Study çalışmasında sağlıklı Amerikan kadınlarında gelecekteki KVH riskini göstermekde, CRP'nin LDL den daha güçlü bir marker olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmayla beraber yapılan birçok çalışmanın sonucunda CRP'nin Framingham Risk Skorlamasına göre (FRS) 10 yıllık risk skorunun hesaplanmasında CRP'nin aditif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan birçok çalışmanın ışığında Amerikan Kalp Cemiyeti ve CDCP (Centers for Disease Control and Prevention) FRS ye göre riski % 10–20 arasında olan intermedier grup hastalarda CRP'nin KVH için risk belirleyicisi olarak kullanabileceğini öngören bir bildiri yayınlamışlardır [91,107].

Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki kadın ve erkek bireyler CRP yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Ancak IL-6 yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). CRP düzeyindeki farklılık çalışmamıza alınan erkek bireylerin sayısının fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak CRP'nin kardiyovasküler hasarlarda spesifik olmayan bir belirteç olduğu unutulmamalıdır.

Kontrol grubundaki kadın ve erkekler CRP ve IL-6 yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0,05$ ) bulunmuştur. Çalışma kısıtlılığından dolayı kontrol grubundaki bireyler cinsiyet yönünden diğer çalışmalarla karşılaştırılamamıştır.

Yapılan son çalışmalar, yükselmiş IL-6 plazma düzeyinin MI'nın önemli bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir [96-99]. Ayrıca IL-6'nın aterosklerozun patogenezinde rol aldığı öne sürülmüştür [100,101]. Ancak fenotip belirteçler yaş, cinsiyet, beslenme ve çevresel etkenler gibi farklı faktörler tarafından etkilenebilmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada ateroskleroz ile IL-6 ve CRP arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Bu nedenle IL-6'nın ateroskleroz hastalarının tanı ve takibinde kullanılacak bir biyolojik gösterge olabileceği düşünülmektedir. Yüksek CRP düzeyi koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, inme ve kararsız angina için bir kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ama CRP spesifik bir belirteç olmadığından ayırıcı bir faktör olarak kullanılamamaktadır. Ateroskleroz tedavisinde göz önüne alınması gereken en önemli unsurlardan bir tanesinin inflamasyon olduğu açıktır. Yeni çalışmaların bu yönde yapılması faydalı olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] Akgün S. (2000). Ulusal Hastalık Yüğü Sonuçları, Sağlık Bakanlığı Hıfzısıhha Merkezi ve Bařkent Üniversitesi işbirliği. Türkiye.
- [2] Koylan N. (2000). Koroner kalp hastalıęı epidemiyolojisi, lipid dūřürücü ilaç ile ilgili büyük klinik çalıřmalar. *Türk Klin Kardiol Der*,13( ek 1): 9-20.
- [3] George SJ, Johnson J (2010). Pathogenesis of Atherosclerosis, *Atherosclerosis Molecular and Cellular Mechanisms*: 1-2
- [4] Borish L, Steinke JW (2003). Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*, 111(3): 460-475.
- [5] Haddy N, Sass C, Droesch S, et al (2003). IL-6, TNF alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: The STANISLAS cohort. *Atherosclerosis*, 170(2):277-283.
- [6] Bilgehan H. (1996). Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, 340
- [7] Bennet AM, Fei GZ, Prince JA. et. al. (2003). Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*,171(2): 359-367
- [8] Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE, Woods A (2000). Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*, 21(19): 1574-1583
- [9] Biasucci LM, Caligiuri G, Dinarello CA, Fantuzzi G, Ginnetti F, Liuzzo G, Maseri A, Rebuffi AG(1999). Increasing levels of IL-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 99(16):2079-2084
- [10] Murray CJ, Lopez AD (1997). Global mortality, disability, and the contribution of riskfactors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*,349 (9063) :1436-1442.
- [11] Türk halkında kalp kökenli ölümler (2000). Türkiye Kalp Raporu, Yenilik Basımevi, 11-15.
- [12] Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, et al (1997). Nitric oxide regulates monocytes chemotactic protein-1. *Circulation*, 96(3):934-940.
- [13] De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al (1995). Nitric oxide decreases cytokine induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 96(1):60-68.

- [14] Li Hi, Forsterman U (2000). Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*, 190(3):244-254.
- [15] Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al (1989). Beyond cholesterol, modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 320(14):915-924.
- [16] Sowers JR (2002). Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med*, 346(25):1999-2001.
- [17] Drexler H. (1998). Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol*, 82(10A):3-4.
- [18] Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK (1988). Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma *NEJM*, 318(23):1493-1498.
- [19] Farugi RM, Di Corleto PE (1993). Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ*, 69(ek 1):19-29.
- [20] Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ (2000). The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 149(2):251-266.
- [21] Xu Q (2002). Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(10):1547-1559.
- [22] De Boer OJ, Van Der Wal AC, Houtcamp MA, et. al (2000). Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to Chlamydia pneumoniae, *Cardiovasc Res*, 48(3):402-408.
- [23] Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et. al (1999). Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*, 145(1):33-43.
- [24] Uyemura K, Demer LL, Castle SC et. al (1996). Cross-regulatory roles of IL-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*, 97(9):2130-2138.
- [25] Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH (2003). Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*, 21:713-758.
- [26] Hansson GK (2001). Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21(12):1876-1890.
- [27] Shimuzi K, Shichiri M, Libby P, et. al (2004). Th2 predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest*, 114(2):300-308.

- [28] Naruko T, Ueda M, Haze K, et. al (2002). Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*, 106(23):2894-2900.
- [29] Williams G, Pickup John C (2004). Handbook of Diabetes Mellitus. *Third Edition. Published by Blackwell*, 1-5
- [30] Ross R (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2):115-126.
- [31] Ross R, Glomset JA (1976). The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 295(7):420-425.
- [32] Kaski J.C (2003). Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J*, 24(4):329-336.
- [33] Pratty F, Arbustini E, Laberlarte A, et. al (2003). Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of pericardial fat? A three dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J*, 24(4):329-336.
- [34] Schwenke DC, Carew TE (1989). Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol fed-rabbits: II. Selective retention LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, 9(6):908-918.
- [35] Lentz SR, Sadler JE (1991). Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest*, 88(6):1906-1914.
- [36] Poddar R, Sivasubramanian N, Di Bello PM, et al (2001). Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation*, 103(22):2717-2723.
- [37] Mc Cully KS, Wilson RB (1975). Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*, 22(2):215-73.
- [38] Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et. al (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92(5):1355-1361.
- [39] Weisberg P (1999). Mechanisms modifying atherosclerotic disease—from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis*, 147(ek 1):3-10.
- [40] Kinlay S, Ganz P (1997). Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 80(2):111-161.

- [41] Kristensen SD, Ravn HB, Falk E (1997). Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 80(5A):5-9.
- [42] Weissberg PL (1999). Atherosclerosis involves more than just lipids: Plaque dynamics. *Eur Heart J*, 1(ek 1):13-18.
- [43] Jones CB, Sane DC, Herrington DM (2003). Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res*, 59(4): 812-823.
- [44] Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al (2004). Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(8):1359-1366.
- [45] Hansson G, Nilsson J (2001). Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited*, 1(1):1-12.
- [46] Goran K, Anna-Karin L, Cecilia SN (2006). Inflammation and Atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1:297–329.
- [47] Braunwald's (2005) Heart Disease, 7th edition, Textbook of cardiovascular medicine, 1281.
- [48] Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al (2002). Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Res*, 91(4):281.
- [49] Luster AD (1998). Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J, Med* 338(7):436.
- [50] Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu (2002).
- [51] Hansson GK (1997). Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 8(5):301-311.
- [52] Goran K, Robertson AK, Shoderberg-Naucher C (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol Mech Dis*, 1:297-329
- [53] Frostergard J, Ulfgren AK, et al (1999). Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*, 145(1):33-43.
- [54] Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. (2000). Exogenous interferon- $\gamma$  enhances atherosclerosis in apolipoprotein E $^{-/-}$  mice. *Am. J. Pathol.* 157(6):1819-1824.
- [55] Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K (1998). Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 31(6):1217-1225.

- [56] Van der Poll T, Jansen J, Levi M, ten Cate H, ten Cate JW, van Deventer SJH (1994). Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. *J Exp Med*, 180(5):1985–1988.
- [57] Arner P (2003). The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*, 14(3):137-145.
- [58] Yudkin JS, Juhan-Vague I, Haw E, et al (2004). Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease; The HIFMECH Study. *Metabolism*, 53(7):852-857.
- [59] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al (1994). The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 331(7):417-424.
- [60] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin P (2000). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 343(16):1139-1147.
- [61] Caligiuri G, Paulson G, Nicoletti A, Maseri A, Hansson GK (2000). Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation*, 102(10):1114-1119.
- [62] Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et. al (2000). Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*, 101(25):2883-2888.
- [63] Biasucci LM, Liuzzo G, Cervo A, et. al (2003). Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*, 107(24):3015-3017.
- [64] Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et. al (2003). Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 171(2):359-367.
- [65] Ikeda U, Ito T, Shimada K (2001). Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*, 24(11):701-704.
- [66] Mortensen RF (2001). C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res*, 24(2):163-176.
- [67] Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et. al (2001). Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*, 88(2):112-117.
- [68] Ridker PM (2001). High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103(13):1813-1818.
- [69] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et. al (1998). For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events

after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*, 98(9):839-844.

[70] Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lssegue B, et. al (1997). Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: New concepts. *Hypertension*, 29(2):366-373.

[71] Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et. al (1999). Angiotensin induces inflammatory activation of human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(7):1623-1629.

[72] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emis JJ, et. al (1999). C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(4):972-978.

[73] Blake GJ, Ridker PM (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, 89(9):763-771.

[74] Shah SH, Newby LK (2003). C-reactive protein: A novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review*, 11(4):169-179.

[75] Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW (1990). Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 65(3):168-172.

[76] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et. al (1994). The prognostic value of C-reactive protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 331(7):417-424.

[77] Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI (2002). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: A cute phase response related decreased insulin sensitivity and high density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4-5.

[78] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group (2000). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 343(16):1139-1147

[79] Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berk K (2002). C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis*, 160(2):433-440.

[80] Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (2005). Cellular and Molecular Immunology, Elsevier Saunders pub. *Cytokines*, 5(1):243- 275.

[81] Libby P, Theroux P (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25):3481-3488.



- [82] Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C (2004). C- reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment results from a large cohort study in southern. *Circulation*,109(11):1349-1353.
- [83] Vaina S, Stefanadis C (2005). Detection of the vulnerable coronary atheromatous plaque. Where are we now? *Int Cardiovasc Intervent*,7(2):75-87
- [84] Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE (2000). Genetic of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur heart J*,21(19):1574-1583.
- [85] Ağçal C,Kaftan HA, Tanrıverdi H, Küçükaya B, Yurtseven Z, Polat B, Kılıç M (2001). Koroner arter hastalığında akut faz reaktanlarının ve sitokinlerin rolü. *T Klin Kardiyoloji*,14(6):353-358.
- [86] Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A (2001). Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*, 286(17):2107-2013.
- [87]Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D (1995). Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci*,762(2):102-107
- [88] Kuta AE, Baum LL (1986). C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med*,164(1):321-326.
- [89] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 145(5):408-415.
- [90] Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al (2003). Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*,107(9):1303-1307.
- [91] Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ (2005). C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *ArchInternMed*,165(21):2473-2478.
- [92]Van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC (2003). Thevalue of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *ArchInternMed*, 163(11):1323-1328.

- [93] Miller M, Zhan M, Havas S (2005). High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 165(18):2063-2068.
- [94] Piconi L, Quagliario L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A (2004). Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2(8):1453-1459.
- [95] Blake GJ, Ridker PM (2001). Novel clinical markers of vascular Wall inflammation. *CircRes*, 89(9):763-771.
- [96] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101(15):1767-1772.
- [97] Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong le A, Kuller LH, Arnold AM, Sharrett AR, Humphries SE (2002). In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22 (12):2066-2071.
- [98] Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, Kawai T, Shimada K (1992). Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 24(6):579-584.
- [99] Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A (1996). Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*, 94(5):874-877.
- [100] Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Yamamoto K, Misawa Y, Hasegawa T, Kano S, Shimada K (1994). Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine*, 6(1):87-91.
- [101] Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, et al (2004). Higher levels of interleukin-6 are associated with low echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*, 35(3):677-681.

- [102] Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D, Ruidavets JB, Cambien F, Tiret (2001). Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *J MolMed*, 79(5-6):300-305.
- [103] Chiappelli M, Tampieri C, Tumini E, Porcellini E, Caldarera CM, Nanni S, Branzi A, Lio D, Caruso M, Hoffmann E, Caruso C, Licastro F (2005). Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet*, 32(6):349-353.
- [104] Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, vanStraalen JP, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Piek JJ, Tijssen JG (2002). The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients under going elective coronary angioplasty. *EurHeart J*, 23(12):960-966.
- [105] Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi (2001). 29(4):6
- [106] Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al (1999). C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 100(1):96-102
- [107] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1998). Plasma concentrations of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 97(5): 425-428

## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

Adı Soyadı	Salih KARAHAN
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas 1988
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Sivas Numune Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi
E posta adresi	salihkarahan_58@hotmail.com

### Eğitim ve Akademik Durum:

Lise	Hacı Mehmet Sabancı Lisesi, 2005
Üniversite	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sağlık Memurluğu, 2009
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 2011- (Devam Ediyor)

### İş Tecrübesi:

Cumhuriyet Üniversitesi	Sağlık Memuru, 2009-2010
Sivas Numune Hastanesi	Sağlık Memuru, 2010- Devam Ediyor

### Katılım Belgesi ve Sertifikalar:

Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Sertifikası, Acil Müdahale ve CPR Eğitimi,

İlk Yardım Eğitimi Sertifikası