



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ATEROSKLEROZ İLE IL1 α (INTERLEUKIN-1 α -889 C/T)
GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan BAŞÇİL
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2012



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ATEROSKLEROZ İLE IL1 α (INTERLEUKIN-1 α -889 C/T)
GEN POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan BAŞÇİL
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi
Doç. Dr. Erhan ATAHAN**

**SİVAS
2012**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Doç. Dr. Erhan ATAHAN

Yrd.Doç. Dr.Şinasi MANDUZ

Yrd.Doç. Dr. Nurkay KATRANCIOĞLU

Bu tez, 19/06/2012 tarih ve 2012/5 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Erhan ATAHAN olmak üzere, destek ve yardımlarını gördüğüm hocalarım Sayın Doç. Dr. Öcal Berkan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şinasi Manduz'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurkay Katrancıoğlu'na, Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve servis-yoğun bakım çalışanlarına, çalışmam süresince verilerin toplanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımları için tüm poliklinik çalışanlarına, laboratuvar çalışmalarında her türlü kolaylığı gösteren Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünden Sayın Yrd. Doç.Dr. Serdal Arslan ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ateroskleroz, mononükleer lenfositlerin intima tabakasına infiltrasyonu, damar düz kas hücrelerinin çoğalması ve ekstrasellüler matriks birikimi ile karakterize edilen damar duvarındaki hasara cevapla gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişki sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde enflamasyon anahtar rol oynamaktadır. Son çalışmalarda dolaşımda yer alan sitokinlerin inflamatuvar olaylarda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-1 α (IL-1 α) proenflamasyon regülasyonunda önemli rolü vardır. *Allel* taşıyıcılığının koroner arter hastalığı (KAH) riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı IL-1 α -889 C/Tpolimorfizmi ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin araştırılmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma popülasyonu 117 hasta (Grup I) ve 117 sağlıklı (Grup II) bireyden oluşmuştur. Grup I ve Grup II deki bireylerin genomik DNA'sı kan lökositlerinden standart fenol kloroform yöntemi kullanılarak izole edildi. IL-1 α genotipleri PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) - RFLP (Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi kullanılarak analiz edildi. İlaveten IL-1 α genotipleri rastgele seçilen örneklerden direkt dizi analizi yapılarak doğrulandı.

Bulgular: Grup I' de 78 erkek ve 39 kadın bireyden, Grup II' de ise 49 erkek ve 68 kadın bireyden oluşmaktadır. Grup I' de bireylerin yaş ortalaması 61.06, Grup II' deki bireylerin yaş ortalaması ise 59.47'dir. Grup I' de 43 bireyde, Grup II' de ise 28 bireyde yüksek kolesterol bulundu. Grup I' de 62 bireyde, Grup II' de 51 bireyde sigara içiciliği bulundu. Grup I' de 81 bireyde yüksek tansiyon, 42 bireyde diyabet, Grup II' de 32 bireyde yüksek tansiyon, 41 bireyde diyabet bulundu. Aterosklerotik Grup I' de CC genotip taşıyan bireyler grubun %54.70'ini, CT genotip taşıyan bireyler %35.04'nü ve TT genotip taşıyan bireyler ise %10.25'ini oluşturmaktadır. Grup II' de ise bu oranlar CC genotip taşıyanlarda %59.82, CT genotip taşıyanlarda %30.76 ve TT genotip taşıyanlarda %9.40 olarak saptanmıştır. IL-1 α polimorfizmi için C allel frekansı Grup II' de

%75.21 ve Grup I' de %72.22 dir. T allel frekansı dağılımı Grup II' de %24.78 ve Grup I' de ise %27.77 dir.

Sonuç: Koroner Arter hastalığı olanlarla, Grup II arasında yaş, cinsiyet dağılımı, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Koroner arter hastalarının grubunda T alleli frekansı Grup II' e göre fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.462$ OR=1.16; %95 CI=0.77-1.76). Önceki çalışmalarda, IL-1 α düzeylerinin bu açıdan koroner patolojilerden sorumlu olabileceğinin bildirilmesine karşın, genetik mutasyonunun etkisiz olarak saptanması, plazma düzeylerinin başka regülasyon mekanizmalarından da etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Koroner ateroskleroz; IL-1 α gen polimorfizmi; risk faktörleri

SUMMARY

Atherosclerosis is regarded as a chronic inflammatory disease developing in response to injury in the vessel wall and it is characterized by the infiltration of mononuclear lymphocytes into the intima, migration and proliferation of vascular smooth muscle cells, and accumulation of extracellular matrix. Inflammation plays a key role in the development of atherosclerosis, which is caused by interactions between genetic and environmental factors. Interleukin- 1 α (IL-1 α) has a critical role on regulation of proinflammation. It was reported that allele carriage could increase the coronary artery disease risk. The aim the study was to assess the relationship between the IL-1 α -889 C/T polymorphism and the atherosclerosis.

Materials and Methods: The study population was composed of 117 patients (Group I) and 117 healthy adults (Group II). Genomic DNA of case and control was extracted from blood leukocytes using standard phenol-chloroform method. IL-1 α genotype was determined using PCR (polymerase chain reaction) - RFLP (restriction fragment length polymorphism) assay. In addition, IL-1 α

genotype were further confirmed by direct sequencing of randomly selected samples.

Results: Group I 78 male and 39 female individuals, 49 men and 68 women in a Group II composed of individuals. The average age of individuals in the Group I 61.06, the average age of individuals in the Group II 59.47 years old. The Group I 43 and the control group were detected in 28 individuals with high cholesterol. 62 individuals in the Group I and 51 individuals in the Group II was smoking. The Group I 81 individuals with high blood pressure, 42 individuals with diabetes, the Group II 32 individuals with high blood pressure, diabetes was found 41 individuals. In the atherosclerotic coronary artery patients of %54.70 individuals carrying the CC genotype, %35.04 individuals carrying the CT genotype and %10.25 individuals carrying the TT genotype constitutes. In the healthy control group, %59.82 individuals carrying the CC genotype, %30.76 individuals carrying CT genotype and %9.40 individuals carrying TT genotype. IL-1 α polymorphism of C allele frequency is %75.21 in the Group II and %72.22 in the Group I. T allele frequency distribution of %24.78 in the Group II and %27.77 in the Group I.

Conclusion: Those with coronary artery disease group between the Group II age, sex distribution, hypertension and hypercholesterolemia were found statistically significant relationship. In coronary artery disease group T allele frequency was higher than the Group II, but it was not statistically significant ($p=0.462$ OR=1.16; %95 CI=0.77-1.76). Although, previous studies were reported that the IL-1 α levels can be responsible for coronary pathologies, the ineffective detection of the genetical mutation suggests plazma levels can be affected with other regulatory mechanisms.

Keywords: Coronary atherosclerosis; IL-1 α gene polymorphism; risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ixx
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz.....	3
2.2. Arter duvarı anatomisi ve arter duvarı hücreleri	4
2.3. Aterosklerozun histopatolojisi.....	5
2.4. Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar	9
2.5. İntimal Yırtılmalar	11
2.6. İskemik Kalp Hastalığında Klinik Durumların Patogenezi	12
2.6.1. Kararlı Efor Anjinasında Koroner Arter Patolojisi	12
2.6.2. Kararsız Anjina (USAP) Patolojisi	13
2.6.3. Kararsız Anjinada Vazomotor Tonus Bozuklukları.....	14
2.6.4. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) Patolojisi	14
2.7. Koroner Sendromlar ve İnflamasyon Belirteçleri	15
2.8. İskemik Kalp Hastalıklarında Tanı Ölçütleri	15
2.8.1 Stabil (Kararlı) Anjina Pektoris (SAP) Tanı ölçütleri.....	15
2.8.2. Anstabil (Kararsız) Anjina Pektoris (USAP) Tanı Ölçütleri.....	16

2.8.3. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) Tanı Ölçütleri	16
2.9. Koroner Ateroskleroz ve İskemik Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri ..	17
2.9.1. Lipoproteinler	18
2.9.2. Sigara.....	19
2.9.3. Hipertansiyon.....	19
2.9.4. Diyabetes Mellitus	20
2.10. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri	20
2.11. İnterlökinler.....	23
2.11.1. İnterlökin-1 (IL-1).....	27
2.11.2. İnterlökin-1 Ailesi Üyelerini Sentezleyen Genler.....	30
2.11.3. İnterlökin-1'in Hastalıklar ile İlişkisi.....	31
2.11.4. İnterlökin-1'in Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	36
3.2. DNA izolasyonu	36
3.3. Genomik DNA'nın Kalite ve Kantitesinin Belirlenmesi.....	37
3.4. Agaroz Jel Elektroforezi	37
3.5. PCR Amplifikasyonu.....	37
3.6. RFLP Reaksiyonu.....	38
3.6.1. Restriksiyon sindirim:	38
3.7. Sekans Analizi.....	39
3.8. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	52

7. YORUM	53
8. KAYNAKLAR	54

TABLÖLAR

Tablo 1: Ateroskleroz Gelişiminde Görülen Lezyonların Histolojik Sınıflaması..	9
Tablo 2: İnterlökinler	25
Tablo 3: IL-1'nin Sistemler Üzerindeki Etkileri	28
Tablo 4: IL-1'nin İmmunolojik Etkileri.....	28
Tablo 5: Hasta ve Kontrol populasyonlarına ait demografik bilgiler	42
Tablo 6: Allel ve Genotip Frekansı Dağılımları ve Risk Katsayıları.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tip I aterosklerotik lezyonun gelişimi	5
Şekil 2. Tip II aterosklerotik lezyonların gelişimi.....	6
Şekil 3. Tip IV aterosklerotik lezyonların gelişimi.	7
Şekil 4. Tip VI aterosklerotik lezyonların gelişimi.	8
Şekil 5. IL-1 α -889 C/T değişimini belirlemek üzere yapılan NcoI enzimi ile yapılan kesim sonuçları.	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

CRP;	C - reactive protein, C- reaktif protein
AMI;	Acute myocardial infarction, Akut miyokard infarktüsü
IKH (IHD);	Ischemic heart disease, İskemik kalp hastalığı
EKG (ECG);	Electrocardiography, Elektrokardiyografi
LDL;	Low-density lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein
HDL;	High-density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL;	Very low density lipoprotein, Çok düşük dansiteli lipoprotein
DM;	Diabetes Mellitus
IDDM;	Insulin-dependent diabetes mellitus, İnsüline bağlı diabetes mellitus
PGI-2;	Prostaglandin I-2
MHC;	Major histocompatibility complex, Major histokompatibilite kompleksleri
EDRF;	Endothelium-derived relaxing factor, Endotel kaynaklı gevşetici faktör
GF;	Growth factor, Büyüme faktörü
EGF;	Endothelial growth factor, Endotelial büyüme faktörü
FGF;	Fibroblast growth factor, Fibroblast büyüme faktörü
IGF-1;	Insulin-like growth factor-1, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
VCAM;	Vascular cell adhesion molecule, vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM;	Intercellular cell adhesion molecule, intersellüler adezyon molekülü
vWF;	von Willebrand factor, von-Willebrand faktör
IFN;	İnterferon
PDGF;	Platelet derived growth factor, Platelet kökenli büyüme faktörü
TGF;	Tissue growth factor, doku büyüme faktörü
PDECGF;	Platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü
TGF-β;	Transforming growth factor beta, Transforme edici büyüme faktörü beta
TNFα;	Tumor necrosis factor alpha, Tümör nekroz faktör alfa

MCP-1;	Monocyte / macrophage chemotactic protein-1, Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1
IL;	Interleukin, İnterlökin
IL-1α;	Interleukin-1 α , İnterlökin-1 α
IL-1β;	Interleukin-1 β , İnterlökin-1 β
IL-1R;	Interleukin-1 Receptor, İnterlökin-1 Reseptör
mRNA;	Messenger ribonucleic acid, Haberci ribonükleik asid
MCSF;	Macrophage colony-stimulating factor, Makrofaj koloni stimüle edici faktör
Ang II;	Angiotensin II, Anjiyotensin II
AT;	Angiotensin receptor, Anjiyotensin reseptörü
NO;	Nitric oxide, Nitrik oksit
ET;	Endothelin, Endotelin
BSF;	B cell stimulating factor, B hücre stimüle eden faktör
kDa;	kiloDaltons, kiloDalton
MFH;	Mononuclear phagocytic cell, Mononükleer fagositik hücre
ACTH;	Adrenocorticotropic hormone, Adrenokortikotropik hormon
SNP;	A single nükleotide polymorphism, tek nükleotid polimorfizmi
DNA;	Deoxyribonucleic acid, Deoksiribonükleik asid
OD;	The optical density, Optik dansite
T;	Thymine, Timin
C;	Cytosin, Sitosin
EDTA;	Ethylene diamine tetra-acetic acid, Etilen diamin tetra-asetik asid
TBE;	Tris-boric acid-EDTA, Tris-borik asid-EDTA
PCR (PZR);	Polymerase chain raction, Polimeraz zincir reaksiyonu
UV;	Ultraviolet, Ultraviyole
RFLP;	Restriction of part length variability, Restriksiyon bölümünün uzunluk değişkenliği
bp;	Base pair, Baz çifti
OR;	Odds ratio, Odds oran
SD;	The standard deviation, Standart deviasyon

1. GİRİŞ

Ateroskleroz ve buna bağlı ölümler halen dünyada ve ölkemizde en başta gelen ölüm nedenleri olmaya devam etmektedir. Uzun zamandır aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipid depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanığı varsayılmıştır.

Özellikle son 10 yılda moleküler tıptaki ilerlemeler sayesinde inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve ilerleyişinde öneminin sanılandan daha fazla olduğu görölmüştür. Aterosklerozun inflamatuvar doğası her yeni gün yeni bir bilgi eklenerek açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir.

Günümüzde Ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflemasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Metabolik risk faktörleri ile immün mekanizmaların etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile ilerlemesinin yanı sıra trombüs oluşumunda ve plak yırtılmasında da önemli rol oynar (2,3)

Şu ana kadar yapılan epidemiyolojik, klinik, genetik ve hayvan çalışmalarında aterosklerozun patogenezinde pek çok risk faktöründen söz edilmiş ve genetik çalışmalar son günlerde oldukça önem kazanmıştır (4). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar tipte sitokinlerin pek çok enfeksiyon, enflemasyon, otoimmün ve malign hastalığın patogenezinde katkısı olduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar süreçte rol alan yapıları etkileyen genlerin, ateroskleroz gelişimine direkt ve dolaylı olarak katkıda bulunabileceğini göstermiştir (5).

Mekanik etkilerle endotel hücrelerinin yaralanması sonucunda risk faktörlerinin etkisi ile lipid, monosit ve T lenfositlerin damar duvarına geçmesi, aterosklerozun gelişmesine neden olduğu ispatlanmış ve ateroskleroz lipid hipotezinin geliştirilmiş hali olan yaralanmaya cevap hipotezi ile açıklanmıştır (6)

Aterosklerozun her aşamasında önem arz eden makrofaj ve T-lenfositlerinden İnterlökin (IL-1) adı verilen sitokin salınır (7,8). IL-1 makrofaj ve düz kas hücrelerinin hareket, göç ve proliferasyonlarına yol açan mitojenik ve kemotaktik gelişme faktörlerinin (GF) ekspresyonlarına neden olur (9) . Ayrıca köpük hücrelerinin oluşmasına neden olan okside olmuş LDL'nin (10) ve makrofaj ile T lenfositlerin arasındaki haberleşmeyi sağlayan CD-40'ın IL-1 ekspresyonuna neden olması IL-1'nin ateroskleroza katkısını destekler (11). Proenflamatör ajan olan IL-1 hemen hemen tüm vücut hücrelerini etkileyen; uyku, ateş, B ve T-lenfosit proliferasyonu, anjiyogenez gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip bir sitokindir (12).

IL-1'in 2 formu vardır IL-1 α (membran formu) ve IL-1 β (sekretuar formu). Bu iki form 2 bağımsız gen tarafından kodlanır. IL-1 α da 163 tane tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir. Bunun 5'-*flanking* düzenleyici bölgesindeki -889 genin aşırı ekspresyonu inflamatuvar hastalığın sorumlusu olarak kabul edilmektedir (13).

Bu çalışmada IL-1 α -889 C/T gen polimorfizimi ile koroner arter aterosklerozu arasındaki ilişkinin araştırılarak etiyolojik faktörlerin aydınlatılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz ve ona bağılı ölümler halen dünyada ve ülkemizde en başta gelen ölüm nedenleri olmaya devam etmektedir. Koroner arter hastalığı tedavisindeki ilerlemelere (trombolitik tedavi, anjiyoplasti, cerrahideki ilerlemeler, koroner yoğun bakım ünitelerinin gelişimi) rağmen hala *mortalite* ve *morbiditesinin* yüksek bir hastalık olması bu hastalıkla ilgili araştırmaların daha da yoğunlaşmasına neden olmaktadır.

Koroner arter hastalığının patogenezi multifaktöriyel olmasına rağmen inflamatuvar mekanizmaların ateroskleroz üzerinde temel bir etkiye sahip olduğudur. Özellikle son 10 yılda moleküler tıptaki ilerlemeler sayesinde inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve ilerleyişinde öneminin sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür.

Ateroskleroz, elastik arterlerin (karotis, iliak arterler ve aorta) ve büyük-orta boy musküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) kronik hastalığıdır.

Ateroskleroz arterdeki intimal değişimlerin eşlik ettiği, lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve fibröz dokunun yerel birikiminden doğan değişikliklerin bir kombinasyonu olarak tanımlanır (14).

Ateroskleroz arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, odaksal bir hastalıktır. Aterosklerotik plaklar düşük stress bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Aterosklerozun klinik bulguları, plak gelişimi ve büyümesinden çok, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir (15,16).

Kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlarında aktif rol alan ateroskleroz, 4 major hastalık grubunun etiyolojisinde etkindir. Bu hastalıklar şunlardır:

1. Koroner kalp hastalıkları (Miyokard infarktüsü, anjina pektoris, kalp yetmezliği ve ani koroner ölüm)

2. Serebrovasküler hastalıklar (İnme ve geçici iskemik atak)
3. Periferik arter hastalığı
4. Aortik ateroskleroz (Torasik veya abdominal aort anevrizması) (14,17).

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük gelişmelere rağmen, ateroskleroz ve onun en önemli komplikasyonu olan akut miyokard infarktüsü (AMI), birçok ülkede kadın ve erkeklerde ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır (18,19).

2.2. Arter duvarı anatomisi ve arter duvarı hücreleri

Arter duvarı; tunika intima, tunika mediya ve tunika adventisiya olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır. Tunika mediya; arter duvarının en geniş tabakasıdır ve vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Tunika adventisiya; çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. Liflere ek olarak mast hücreleri, adipozitler, fibroblastlar ve sempatik sinir uçları ile kan ve lenf damarlarını içerir. Tunika intima; endoteliyum denen sürekli tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda primitif mezenkimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tabakasından oluşur. Endoteliyum hücresi bariyer oluşturmak ve kan-damar permeabilitesini kontrol etmek üzere özelleşmiş, ince-uzun bir epitel hücrelidir. Arterlerde en fazla bulunan hücre tipi düz kas hücrelidir, damar tonus ve kontraktilesini ayarlamakla görevlidir (15,16).

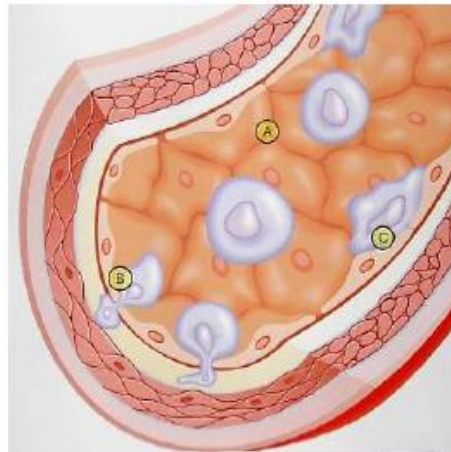
Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, sigara, DM ve hipertansiyon çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenemez (15,16).

Ateroskleroz damar intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı oluşan inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıttır. Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilir de intimal

plaklar karakteristik lezyonudur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında dallanma bölgelerine yakın kısımda yerleşir. Bu neticede, lipoproteinlerin transendotelial difüzyonunda ve hiperlipidemi varlığında subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosistein'in yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak, vasküler geçirgenliği artırır (15,16). Aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan *Klamidya Pnömoniya* varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkatleri çekmiştir^[16]. Köpüksü sitoplazmalı hücrelerdeki lipid, ekstrasellüler lipid ve düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği; plaklar arasında farklılık gösterebilir. Köpük hücreleri büyük oranda damar lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur (20).

2.3. Aterosklerozun histopatolojisi

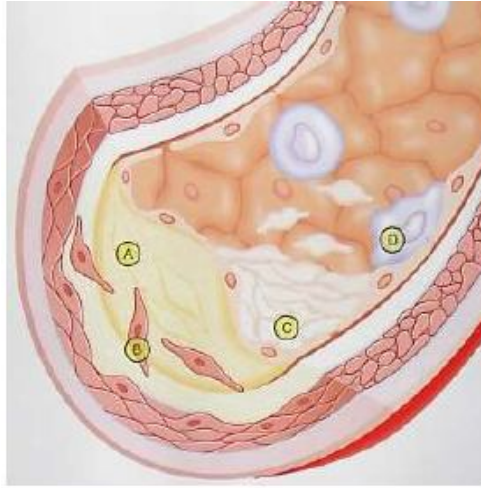
Amerikan Kalp Derneği plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir; İlk lezyon Tip I, minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, damar lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur (Şekil 1.).



- A. Endotel geçirgenliği,
- B. Lökosit göçü,
- C. Lökosit adhezyonu

Şekil 1. Tip I aterosklerotik lezyonun gelişimi (21).

Tip II lezyon, büyük miktarı monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Bu lezyonlarda az miktarda mast hücreleri, T lenfositleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır.

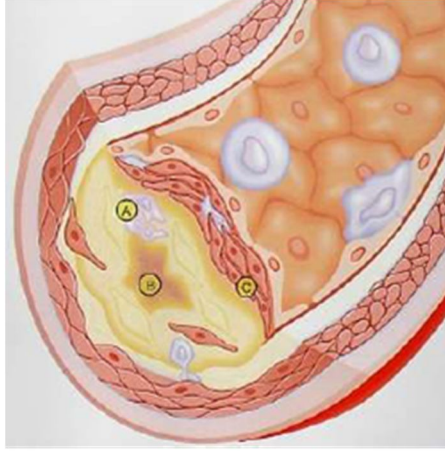


- A. Köpük hücre gelişimi,
- B. Kas hücresi göçü,
- C. Trombosit adhezyon ve agregasyonu,
- D. Lökosit adhezyonu ve girişi.

Şekil 2. Tip II aterosklerotik lezyonların gelişimi (21).

Tip III lezyon, az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar.

Tip IV lezyonda, ekstrasellüler lipid kümeleri biraraya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş lipid, ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır (Şekil 3.). Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığı artmıştır. Bu evrede orijinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma başlar.



- A. Makrofaj birikimi,
- B. Nekrotik çekirdek oluşumu,
- C. Fibröz tabaka oluşumu.

Şekil 3. Tip IV aterosklerotik lezyonların gelişimi (21).

Tip V lezyonda, yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır (16,20).

Tip VI plaklar, çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike olduğu plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır. Subendotelyal fibröz dokuda erozyonlar, fissürler ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir (Şekil 4.). Kararsız anjina ve akut miyokard infarktüsü gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.



- A- Plak rüptürü,
B- Fibröz plak kalınlaşması,
C- Plak kanaması.

Şekil 4. Tip VI aterosklerotik lezyonların gelişimi (21).

Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır. Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilmeye çalışılır. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (16)

İleri tip IV ve tip V plaklar klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık, İskemik Kalp Hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde plak sayısı ile risk faktörleri ilişkilidir. Hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi ve DM gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırırlar (20).

Tip IV ve tip V plakların büyük çoğunluğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde inceli atrofye olan mediya plağın dışarı değilde içeri doğru bombeleşmesine olanak sağlar. İntimal bir plağın gelişmesi, dış çapın kalınlaşmasına ve arter duvarının yeniden yapılanmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine neden olur. İnvasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır (16,20).

Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak uniform ve kalın olabilir. Araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Plak hacminin %10- 70'ini lipid çekirdek oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (20).

Tablo 1: Ateroskleroz Gelişiminde Görülen Lezyonların Histolojik Sınıflaması

	Histolojik Sınıflama	Çıplak Gözle Görünüm
Tip I lezyon	Erken Lezyon	-
Tip II lezyon	Progresyon eğilimli erken lezyon	Yağlı çizgi
Tip III lezyon	Preaterom	İntermediate lezyon
Tip IV lezyon	Aterom	Fibröz plak
Tip V lezyon	Fibroaterom	Fibröz plak
Tip VI lezyon	Hemorajik/Trombotik lezyon	Komplike lezyon
Tip VII lezyon	Kalsifik lezyon	Kalsifiye plak
Tip VIII lezyon	Fibrotik lezyon	Fibröz plak

2.4. Semptomları Ortaya Çıkaran Olaylar

Klinik semptomlara üç majör mekanizma yol açar. Birincisi; tromboz, koroner akımda ani azalmaya neden olur. İkincisi; plak, lümen çapının efor sırasında akımı azaltacak düzeyde daralmasına neden olacak şekilde büyür. Koroner vasomotor tonal yanıtlar koroner ateroskleroz olan kişilerde normal değildir. Ekzantrik bir plak bölgesinde bulunan residü normal damar duvar segmentinde kısmen endotel disfonksiyonu olarak beliren tonustaki kötü kontrol sonucu, bölgesel bir spazm oluşabilir. Lokal gelişen vasospazm daha yaygın bir hal alabilir (20).

Kreşendo kararsız anjina, akut miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümlerin büyük kısmında akut iskemiye başlatan majör etken ülsere aterosklerotik plağa bağlı gelişen ve damar lümenini tıkayan bir trombüstür (20,22). Tromboz tek etken değilse de fibrinolitik tedavinin infarktüs sonrası arterde akımı sağlamada başarılı olması ve nekropsi çalışmaları trombozun önemini ortaya koymaktadır (20).

Akut koroner sendrom da en sık rastlanan bulgu İntralüminal trombüslerdir. Trombüslerin çoğu farklı oranlarda trombosit ve fibrin içerir ve sıklıkla akımı sınırlamayan koroner darlıkların olduğu yerde oluşurlar. Trombüs, kan akımını kendisi veya lokal ya da distal vazokonstrüksiyonla (seratonin, tromboksan ve trombinle tetiklenir) birlikte azaltır veya keser. Taze trombüs, büyüyerek arteri tıkayabilir, tamamen eriyebilir ya da organize olarak plak büyümesine katkıda bulunur (23).

Koroner trombüslerde iki farklı süreç saptanmıştır;

1. Endotel erozyonu: Birçok tip IV ve V plağı kaplayan endotel yüzeyinde, subendotelyal bağ dokunun açığa çıktığı, endotel hücrelerinin kaybolduğu ve trombositlerin yapıştığı ultramikroskopik alanların oluştuğu gösterilmiştir. Bu durumun ilerleyerek plak yüzeyinde endotelin soyulduğu daha büyük alanları oluşturması, semptomlara yol açabilecek çok daha büyük trombüslerin oluşmasına neden olur. Bu trombüsler genelde plağın lümen yüzeyine yapışmıştır (20).

2. Plak yırtılması: Güçlü bir trombojenik uyarıdır. Lipidden zengin bir plağın başlığı yırtılırsa, kan arter lümeninden içeri lipid çekirdeğe girer. Doku faktörü ve kollajen, trombositleri uyararak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur. Çekirdek içinde trombüs oluşması, plağın gerilmesine ve genişlemesine neden olur. Yırtılan başlık lümen içine uzanabilir. Koroner ve aortik plakların nekropsisi çalışmalarında, sağlam plaklara göre lipid içeriği, plak hacminin %50'sinden fazlasını oluşturur. Plak, makrofaj yoğunluğu yüksek, başlıkları ince, düz kas hücre yoğunluğu az olması nedeniyle rüptüre olma eğiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Plak hassasiyetinin iki majör belirleyicisi olan çekirdek büyüklüğü ve başlık kalınlığı, stenoz derecesi ve mutlak plak büyüklüğü ile ilgili değildir. Plak yırtılması beyaz erkeklerde, miyokard infarktüsüne veya ani ölüme yol açan koroner trombüslerin en az %80'inden sorumludur. Koroner trombüsü olan kadınlarda ise yırtılma ve erozyon sıklığı hemen hemen eşittir (20). Plak başlığı yırtıldıktan sonra gelişen olaylar evreler halinde olup, herhangi bir evrede durdurulabilir. İlk evre, plak kaynaklı

veya intimal kanama, hemorajik diseksiyon, plak içi hematoma olarak da adlandırıldığı gibi, plak içi bileşenlerin öncelikle eritrositlerden oluştuğunu gösterir. İntraplak trombüs ifadesini doğrulayacak şekilde büyük miktarda trombosit ve fibrin de içerir. Yırtilan başlığın lümenle kesiştiği yerde trombüs büyük oranda fibrinden ibarettir. Mural trombüs kan akımını engellemeden lümen içine uzanabilir. Son evrede trombüs büyük oranda eritrosit içeren gevşek bir fibrin ağından oluşmaktadır ve arter lümenini tümüyle tıkaabilir (20). Plak yırtılması lümeninde trombüs oluşumunu uyarır. Trombozun gelişimini etkileyen birçok faktör vardır. Yırtığın büyüklüğü değişkendir. İnce bir çatlak olabileceği gibi çekirdek içeriği tümüyle lümenle temas edebilir. Bölgesel kan akımı da önemlidir. Spazm veya çekirdekteki trombüs nedeniyle plak genişlemesine bağlı olarak kan akımının azalması lümeninde majör tromboz riskini artırır. Protrombojenik ve doğal fibrinolitik mekanizmalar arasındaki denge de majör trombozun belirleyicileri arasındadır (20). Plak yırtılmasını onarım süreci izler. Doğal fibrinoliz ile trombüs temizlenir, düz kas hücreleri çoğalır, kollajen yeniden depolanmaya başlanır. Bu iyileşme süreci anjiyoplasti sonrası görülenle aynıdır. Sonunda plak çapında önemsiz bir artış oluşabileceği gibi, total oklüzyona yol açan ciddi büyümeler de olabilir (20).

2.5. İntimal Yırtılmalar

Yırtilan aterosklerotik plakların çoğu, plak hacminin %50'den fazlası hücre dışını kolesterolün oluşturduğu büyük bir çekirdeğe sahiptir. Normalde sistolik çevresel gerilim eşit biçimde dağılır. Lipid çekirdekler yumuşak olduklarından gerilimi taşıyamayıp tekrar plak başlığına yöneltirler. Minimal darlığa neden olan plaklarda gerilim, özellikle plak başlığının ince olduğu bölgelerde artar^[20]. Plak yırtılmasında bir diğer önemli nokta başlık dokusunun kendi mekanik direncidir. Başlık dokusunda in vitro yapılan testlerde kollajenle glikozaminoglikanların azaldığı, lipid yüklü makrofaj sayısının arttığı ve kırılmaya yol açacak gerilim miktarını azaltacak yönde etki ettiği gösterilmiştir. Kollajen tipleri ve elastin içeriği mutlak doku direncini etkilemez.

Bu sonuçlar başlığın proteazlar tarafından aktif olarak parçalanıp parçalanmadığını sorusunu akla getirmektedir. Makrofajlar, TNF- α ve interlökin 1 (IL-1) ile uyarıldığında inaktif metalloproteinazları (MMP) salgılama kapasitesine sahiptir. Bağ dokusunu parçalayan bu enzimler arasında interstisiyel kollajenaz (MMP-1), jelatinaz B (MMP-9), stromelin 1, 2 ve 3 (MMP-3, -10, -11) ve membran tipi metalloproteinaz (MTMMP) sayılabilir. Plazminle aktive edilince veya dokudaki intrinsik inhibitörler inaktive edilince bu metalloproteinazlar bağ doku matrisini parçalayabilirler. Plaklardaki makrofajlar ayrıca elastini parçalayan katepsin K ve S'i üretirler. Başlık ve çekirdek bölgesinde büyük miktarda metalloproteinaz mRNA ve proteini saptanmıştır. Ancak bunların aktiviteleri doku inhibitörleri (TIPS) ile nötralize edilebilir. İn vitro plak parçalarında lizisin odaksal olması kollajenin aktif parçandığını göstermektedir. Spesifik immünohistokimyasal yöntemlerle artmış kollajen yıkım ürünlerinin saptanması da lipidden zengin plaklarda kollajen parçalanmasının arttığının göstergesidir. Makrofajlar tarafından başlatılan yıkım sürecinin, düz kas hücrelerince yürütülen onarım sürecine üstünlük sağlaması plak başlığının yırtılması ile sonuçlanır (20).

2.6. İskemik Kalp Hastalığında Klinik Durumların Patogenezi

2.6.1. Kararlı Efor Anjinasında Koroner Arter Patolojisi

Kararlı (stabil) anjinanın temelinde, koroner arter segmentlerinin bazısında komşu normal arterle kıyaslandığında lümen çapının en az %50 (alanın %75'i) azalmış olması yatar. Darlıklar efor sırasında akımı kısıtlayarak, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacının karşılanmasına engel olur (20,22). Bazı hastalarda arteriyel spazm ile açıklanabilecek geçici dinamik darlıklardan söz edilebilir. Burada arteriyel spazma yol açan, aktive trombositlerden salınan; tromboksan A2 (TxA2) ve serotonin gibi vasokonstriktif ajanlar ile koroner endotelden salınan Prostaglandin I2 (PGI2) ve nitrik oksit (NO) gibi vasodilatatörler arasındaki etkileşimidir. Bu ajanlar trombosit agregasyonunda da etkilidir. Mikrodolaşımda aktive trombositlerin kümeleşmesi geçici miyokardiyal iskemiye yol açabilir (22). İnfarktüs öyküsü olmayıp kararlı anjinası olan

hastaların otopsilerinde iyileşmiş bölgesel infarkt alanları saptanabilir. Bu alanları besleyen arterler, fibröz dokuyla tamamen tıkanabilir. Kompleks Tip VII plaklara bağlı olarak darlık derecesi fazla olabilir veya lümeninde birçok küçük vasküler kanal izlenebilir. Kararlı anjinası olanlarda eski skarlarla ilişkili olmayan bu tarz rekanalize alanlar bulunabilir. Bu da trombotik tıkanmanın mutlaka infarktüsle sonuçlanmadığını gösterir (20).

2.6.2. Kararsız Anjina (USAP) Patolojisi

Kararsız (anstabil) anjinanın işareti olan istirahat iskemisi, dinamik darlığa bağlıdır. Tıkanıklık devamlı olmayıp akım bazen engellenir. İki ana mekanizma olarak; değişen vasomotor tonus ve sorumlu plağın olduğu yerde mural trombüs ileri sürülmüştür. Bu iki süreç bir arada işleyebilir. USAP'in majör nedeni, üzerine trombüs yerleşen plaktır. Trombüs, plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine ve tamamen tıkanmaya olanak tanıyacak düzeyde çözünmüş olmayan, ara bir evrededir. Trombotik plaklar kararlı anjinaya göre, USAP'li hastalarda daha siktir. (%14,8/ %73,7) Kararsız anjina sonrasında aniden ölen kişilerde, küçük miyokard nekrozu alanlarına distal miyokarda trombosit embolilerinin yol açtığı gösterilmiştir. Bu küçük trombosit embolileri yoğun bir şekilde (IIb-IIIa) reseptörünü aktive etmektedir. USAP'in arteryel patolojisi Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ)'den, sadece arterin açık kalması ve akımın devam etmesiyle ayrılık gösterir. AMİ'de ise en azından bir süre için kan akımı tamamen kesilmiştir. Kreşendo tipte USAP, non-Q veya nontransmural infarktüs (NSTEMİ) ve transmural infarktüs (STEMİ) devam eden bir sürecin farklı noktalarıdır. Bu nedenle plazma troponin-T ölçümü gibi miyokard nekrozunun hassas göstergeleri USAP'in klinik tanısında kullanılabilir. USAP damar patolojisinin özeti, tromboz sürecinin mural trombüsün açığa çıktığı noktada duraklamasıdır. İlgili yerde trombotik tıkanma riski en azından 6–12 hafta, sistemik hiperkoagülabilité aktivitesi de birkaç ay yüksek kalmaya devam eder. Trombotik materyal kalıntısının yerini, düz kas hücreleri ve yeni bağ dokusu alana dek oldukça trombojenik olmaya devam eder (20).

2.6.3. Kararsız Anjinada Vazomotor Tonus Bozuklukları

Efor ve intrakoronar asetilkolin infüzyonu ile uyarılan vazokonstrüksiyona, normal vazodilatör yanıtın yetmezliğinden, kısmen endotelden NO salınımının azalması sorumludur. Bazı USAP vakalarında anjiyografide, minimal darlık, ekzantrik darlık veya hiç darlık olmayan yerlerde bölgesel dinamik vazokonstrüksiyon görülmektedir. Bunda plaklardan üretilen endotelin-1 artışının payı olduğu düşünülebilir. Bir başka olası spazm nedeni de trombositlerden salınan bölgesel vazoaktif maddelerdir. İleri sürülen bir diğer neden yoğun adventisiyal enflamasyonla ilişkilidir. Mast hücreleri doğrudan adventisiyal sinir dokusuna etkileyen maddeler salgılayabilir. Prinzmetal anjina formu; anjiyografide biraz ateroskleroz görülen ancak önemli sabit darlık olmayan arterlerde izlenmektedir. Kadınlarda anjiyografik olarak normal veya hafif hasta arterlerde daha sık kararsız anjina olması, akut iskemik olay görülen erkeklere göre, vazospastik bileşenin daha fazla olduğunu düşündürmektedir (20).

2.6.4. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) Patolojisi

Her bir majör koroner arter dalı miyokardın belirli bir alanını besler. Komşu epikardiyal arterler arasında çapraz akımlar insanda azdır. AMİ'nin erken saatlerinde anjiyografi ilgili alanı besleyen arterin tıkanıldığını gösterir. Zaman ilerledikçe tıkanıklığın saptanması azalır. Antegrad akım geri dönünce (spontan trombüs lizis nedeniyle) lümen içinde dolma defekti görülür. Fibrinolitik tedavi sorumlu arterin yeniden açılmasını artırır. Tıkayıcı koroner trombüslerin çoğunda hem lümen içi hem de plak içi etkenlerle oluşan plak rüptürü vardır. Trombüsün plak içi bileşenleri trombositler tarafından oluşturur. Yarık bölgesindeki trombüs yoğun fibrin kümelerinden oluşur (20).

AMİ'de darlığın minimal veya hiç olmadığı damar duvarında aniden trombüs gelişir ve kısa süre içinde tıkanmaya yol açar. Önceden kollateral oluşumuna olanak sağlayan önemli darlık var olabilir. Bu tip arterlerde tromboz oluşması infarktüse neden olmayabilir. Tromboz mural olabilir, trombosit yığınlarının distal embolizasyonu ya da son tıkayıcı atak öncesinde aralıklı tıkanmalarla beraber olabilir. Antegrad akım saatler içerisinde yeniden

başlayabilir ya da başlamaz. Nekrotik alanlar arasında canlı miyokard alanlarının kalması sıktır. Bölgesel olan ama subendokardiyal alanda sınırlı kalan (nontransmural) infarktüsler hemen her zaman bu şekildedir. Transmural infarktüsle karşılaştırıldığında nontransmural olanlarda önceden kollateral akım bulunması ve/veya yeniden antegrad akım başlaması daha sıktır. İnfarkt genişlemesi, infarkt rüptürü ve kardiyojenik şok gibi tehlikeli komplikasyonlar neredeyse sadece transmural infarktüsle ilişkilidir ve de uzun koroner arter segmentlerinin uzun süreli total oklüzyonuna bağlıdır (20).

2.7. Koroner Sendromlar ve İnflamasyon Belirteçleri

Ateroskleroz, odaksal intima bölgelerinde modifiye lipidlere karşı oluşan inflamatuvar bir yanittir. Tüm plaklar gelişimlerinin herhangi bir aşamasında böyle bir yanıt gösterirler. Bu yanıt tamamen sönebilir veya plak yırtılması ya da endotel erozyonuna yol açarak trombozla sonuçlanabilir. Akut koroner sendromlara neden olabilir. Fibrinojen ,C-reaktif protein, neoptenin ve çözümler intersellüler adezyon molekülünü (ICAM) içeren çok sayıda inflamatuvar aktivite belirteçleri toplum bazında akut iskemik olay riskini yansıtır. Sistemik enflamasyon aktivitesi, aort ve koroner arterlerde aktif plak yükünün bir göstergesi olabilir. Lipide bağlı olmayan mekanizmalar da (Kronik peritonit, Helikobakter ve Klamidya enfeksiyonları, romatoid artrit) plak üzerine etkili inflamatuvar aktiviteyi artırabilir (20).

2.8. İskemik Kalp Hastalıklarında Tanı Ölçütleri

2.8.1 Stabil (Kararlı) Anjina Pektoris (SAP) Tanı ölçütleri

Süre, sıklık ve ortaya çıkaran faktörlerin 60 gündür değişmediği on dakikadan kısa süren; tipik olarak göğüste retrosternal yerleşimli, ağırlık hissi, yanma, baskı, sıkıştırma ya da ağrı şeklinde tarif edilebilen, genellikle dinlenme ya da nitrogliserin ile geçen rahatsızlık hissidir. Birlikte bulantı, kusma, nefes darlığı, baş dönmesi olabilir. Hastaların %90'ında en az bir koroner arterde %70'den fazla daralma vardır. Hastaların %10'undan azında düşük derecede obstrüksiyon, koroner arter spazmı ya da küçük damar hastalığı olabilir (24).

2.8.2. Anstabil (Kararsız) Anjina Pektoris (USAP) Tanı Ölçütleri

Önceden var olan stabil anjinanın sıklık, şiddet, ağrı süresinin artması, ortaya çıkarıcı faktörlerin düzeyinin azalması ya da 60 günden daha kısa süredir olan egzersiz ya da dinlenme sırasında ortaya çıkan ağrıdır (24). Günümüzde Braunwald'ın geliştirdiği ağrı şiddeti, klinik durum ve alınan tedaviyi de içeren anstabil anjina sınıflaması kullanılmaktadır (25).

Akut miyokard infarktüsü ile anstabil anjina pektoris arasındaki ayırım kesin olmamakla birlikte, miyokard nekrozunu kanıtlamak için kullanılan metodlar ve tanımlara bağlıdır. Klinik ve anatomopatolojik olarak, akut koroner sendrom spektrumunda non-ST elevasyonlu Mİ (non-Q dalgalı MI, NSTEMİ), ST elevasyonlu Mİ (çoğunlukla Q dalgalı MI, STEMİ) ve minör miyokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil anjina pektoris yer almaktadır. Minör miyokard hasarı ile birlikte ya da tek başına anstabil anjina, koroner kan akımında ciddi bozulmaya ya da geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır (26).

2.8.3. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) Tanı Ölçütleri

Günümüzde yaygın epidemiyolojik kullanımda AMİ için en kesin ölçütler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından saptananlardır (27). Bu ölçütlere göre bir olgunun kesin AMİ olarak tanımlanması için ya seri elektrokardiyografilerde (EKG) belirlenmiş olan iki değişiklikten biri olması (ekstremitte derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1mm ST segment elevasyonu, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 2mm ST segment elevasyonu) (24) ya da otopside yeni Mİ bulgusunun olmasıdır. Bunlar olmaksızın “tipik” semptomların olması, kardiyak enzimlerin yüksek olması ve EKG’de daha az belirgin değişikliklerin olması da olgunun kesin AMİ olduğunu gösterebilir (27).

AMİ tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktadır. Miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Ancak bu enzimlerden hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında AMİ ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa

sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (26).

2.9. Koroner Ateroskleroz ve İskemik Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri

Ateroskleroz genler ve çevre arasındaki çok sayıda karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Kişinin proaterojenik faktörlere yanıtını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, İKH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Yüksek riskli toplumlarda yapılan otopsiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda benzer alt gruplarda plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulunmuştur. Erkeklerde yapılan otopsielerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör; yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır (28). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için: sigara içimi, hipertansiyon, DM varlığı, yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyleri, düşük serum HDL kolesterol düzeyleri ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (29). Bu risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL kolesterolüdür (ya da total kolesterol) (29,30). Total kolesterol düzeyinin 4mmol/L (150mg/dL) altında olduğu toplumlarda başka bir majör risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar seyrek olur (30). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde hipertansiyon, düşük HDL kolesterol düzeyi, sigara ve DM koroner ateroskleroz oluşumunu arttırarak kişide İKH oluşmasına yol açar. Bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar (31). Bilinen İKH risk faktörleri içinden bir tanesi olan serum kolesterol düzeyi hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar (32).

Semptomatik aterosklerotik plaklarının dekadlar içinde oluşması ve heterojen yapıda olması, meseleyi karışık hale getirmektedir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir (20).

2.9.1. Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi İKH için bağımsız risk faktörleridir (29). Anjiyografik çalışmalar, epidemiyolojik gözlemler ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL düzeyinin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğunu doğrulamıştır (31,33). Yüksek LDL kolesterol düzeyi, primer İKH risk faktörü olarak gözükmektedir. Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır (29,30,33).

Düşük HDL kolesterol düzeyi, ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda İKH'nı gösteren güçlü bir ölçüttür ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir(31). Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır (31). Bu durum özellikle total ve LDL kolesterol orta düzeyde yüksek olduğunda (190-250mg/dL ve 115-175mg/dL) geçerlidir. En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır (33). Total kolesterol / HDL kolesterol oranı, kolesterole bağlı riski taramak için faydalıdır. Bu oran 4,5'tan yüksekse, 12 saatlik açlığı izleyen lipid profiline bakılmalıdır. Bunun nedeni 12 saat sonra lipoprotein içeren tek trigliseridin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olmasıdır (trigliserid/kolesterol oranı 5/1'dir). Böylece Friedewald formülü kullanılarak ($LDL \text{ kolesterol} = \text{total kolesterol} - \frac{\text{trigliserid}}{5} - \text{HDL kolesterol}$) LDL kolesterol düzeyi hesaplanabilir. Ancak trigliserid düzeyi 400mg/dL üzerinde ise bu formül

kullanılmaz. Bu durumlarda, nefrotik sendrom, hipotiroidi, östrojen kullanımı, karaciğer hastalığı gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılmalıdır (34).

2.9.2. Sigara

Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ancak kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda olduğu gibi, tek başına İKH riskini arttırmaz (30). AMİ oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, Hiperkolesterolemi koroner ateroskleroza artırırken sigara AMİ'ni tetikler (31). Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğunu düşündüren bulgular şunlardır; Sigara trombusun aracılık ettiği olaylarda (AMİ) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın, aterosklerozun semptomlara yol açtığı durumlarla (anjina pektoris) bağlantılı değildir. Anjiyografik olarak sigara yavaş plak gelişiminden çok (ateroskleroz) koronerlerde hızla tıkanmayla (tromboz) ilişkilidir (35,36,37). AMİ'de tromboliz sonrası sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha az kalıcı duvar hastalığı kalır (37,38,39). Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, yüksek fibrinojen, aktive trombositler) ilişkilidir (40). Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla AMİ riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini gösterir (35).

2.9.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, İKH için bağımsız bir risk faktörüdür (30). Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü şekilde etkileşir. Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen; ortalama arter basıncı ile pulsatil bir bileşen; nabız basıncı yer almaktadır. Ortalama arter basıncı düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini arttırmada nabız basıncı, sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin sertleşmesi yaşlılarda İKH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (41).

Kan basıncı düzeylerine dayanan risk sınıflandırılmasına yönelik 1999 WHO/ISH hipertansiyon kuralları (42), dört risk düzeyi içerir: Kan basıncı yüksekliği ile birlikte bulunan risk faktörleri, hedef organ hasarının varlığı ve birlikte bulunan klinik hastalıklar arasındaki etkileşime bağlıdır. Risk sınıflandırması için kullanılan faktörler; yaş (erkekler > 55, kadınlar > 65 yaş), total kolesterolün 250mg/dL üzerinde olması, diyabet, sigara ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsüdür. Hipertansiyon ile ilişkili hedef organ hasarı; proteinüri ve/veya plazma kreatin düzeyinde hafif artış, sol ventrikül hipertrofisi, aterosklerotik plağın radyolojik veya ultrasonografik olarak görülmesi ve hafif-orta derecede hipertansif retinopatidir. Birlikte bulunan klinik hastalıklar; konjestif kalp yetmezliği, diyabetik nefropati, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, İKH, dissekan anevrizma, semptomatik periferik arter hastalığı ve ilerlemiş hipertansif retinopatidir (42).

2.9.4. Diyabetes Mellitus

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip 2 diyabetes mellitustur. İKH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (31). Total kolesterolü 150mg/dL'nin altında olan toplumlarda DM olan bireylerde dahi aterosklerotik olaylar seyrek (30). Bununla beraber DM, İKH riskini kadınlarda yedi kat, erkeklerde iki ile üç kat arttırmaktadır (43). DM trombotik olayları arttırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör I (PAI-I) düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve DM'lu hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (15). Diyabetiklerde ve sadece bozulmuş açlık glikozu olanlarda statinle lipid düşürmenin faydalı olduğu gösterilmiştir (44).

2.10. Aterosklerozun Moleküler Komponentleri

1. Adezyon molekülleri: Bu moleküllerden olan VCAM-1 ve ICAM-1 immünglobulin gen ailesinin üyeleridir. Endotel hücrelerinde bulunurlar. İnsan ateromunda endotel hücreleri VCAM-1 ve ICAM-1 salgırlar. Ayrıca, VCAM-1

düz kas hücreleri tarafından salgılanabilir. Aterogenezde endotel hücrelerince yapılan VCAM-1 ve ICAM-1' in ortaya çıkması muhtemelen monosit kemotaksisinin önemli bir komponentidir. VCAM-1 aterosklerozdaki immün reaksiyonda da rol oynar (45).

2. Monosit/Makrofaj Kemotaktik Protein-1 (Monocyte / Macrophage Chemotactic Protein-1 (MCP-1)): Makrofajlardan, düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden ekspresse olabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinde TNF, IL-12, IFN, okside LDL, endotoksinlerin etkisiyle MCP-1 mRNA düzeyinde artış görülür. Muhtemelen MCP-1 geni endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda gen ekspresyonu için gerekli olan fonksiyonel nükleer faktör κ (kappa) bağlayıcı bölüm içerir (46). Son çalışmalarda minimal okside LDL'nin nükleer faktör κ 'nin potent aktivatörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaklardan özellikle makrofajdan zengin bölgelerde MCP-1 mRNA artmıştır. Düz kas hücrelerinde ve monositlerde ekspresse olan MCP-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder. Bu da aterosklerotik lezyonlara makrofaj katılımını sağlar (47).

3. Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (Macrophage colony-stimulating factor (MCSF)): Dolaşımdaki monosit ve doku makrofajlarının hayatlarının devamı için gereklidir. MCSF monosit fonksiyonlarını potansiyalize eder ve değişik uyarılara bağlı olarak endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Aterogenez sırasındaki lokal MCSF üretimi makrofajların hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yardım eder. Ayrıca scavenger reseptörlerinin ekspresyonunda ve apoprotein- E'nin sekresyonunda artma gibi özel makrofaj fonksiyonlarını sağlar. Derin subendotel tabakadaki yetersiz MCSF miktarı köpük hücrelerin ölümünden ve nekrotik alanların gelişiminden de sorumludur (48).

4. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α)): Düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. TNF α adezyon molekülleri aracılığıyla monosit tanımlanmasını sağlar. Ayrıca bu plaklardaki neovaskülarizasyondan sorumludur (49).

5. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör (Platelet-derived growth factor (PDGF)): Düz kas hücreleri için en önemli mitojen olup, monositler kadar kemotaktiktir. Ateroskleroz lezyonlarındaki makrofajlarda ve düz kas hücrelerindeki PDGF gen ekspresyonu artmıştır. TGF- β ve IL-1 gibi değişik sitokinlerin etkisiyle oluşan düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF tarafından ayarlanır (50).

6. Fibroblast Büyüme Faktör (Fibroblast Growth Factor (FGF)): Hücrelerin proliferasyonunda, migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. FGF düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Ekstrasellüler matrikste de bulunur (51).

7. Dönüştürücü Büyüme Faktör beta (Transforming Growth Factor beta (TGF- β)): Bu faktör doku tamirini başlatıp sona erdiren ana sitokin olup güçlü fibrinojenik bir moleküldür. TGF- β düz kas hücrelerinde proliferasyonu düzenler. Erken dönemlerde TGF- β antiproliferatif etki gösterebilir. TGF- β düz kas hücrelerinde büyümeyi uyarır. Bu etkiyi düz kas hücrelerinde PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezini arttırarak gösterir (52). TGF- β düz kas hücrelerini ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin üretimi için uyarır. Bunu da matriks materyalini normal olarak azaltan enzimleri inhibe ederek gerçekleştirir. Sonuçta fibröz plakların gelişiminde ana etkiye sahiptir. TNF- α gibi TGF- β anjiyogenezisi stimüle eder ve neovaskülarizasyonu sağlar. Fibronektin düzeyini arttırarak düz kas hücrelerinde sentetik fenotipin ekspresyonuna neden olabilir (53).

8. Anjiyotensin II (Ang II): Vasküler dokularda hipertrofi ve proliferasyona neden olur. Düz kas hücrelerinde AT1 ve AT2 olmak üzere iki tane reseptörü vardır. AT1, Ang II ile bağlantılı olarak vazokonstriksiyonu sağlar. Aynı şekilde AT2 ise düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon açısından daha önemli gözükmektedir. Ang II TGF- β 'nin ekspresyonunu arttırarak düz kas hücrelerinde inhibitör etki gösterir. Sonuçta Ang II ekstrasellüler matriksin komponentlerinin ekspresyonunu düzenler (54).

9. Nitrik Oksit (Nitric Oxide (NO)): Bu molekül hem vasküler tonusu sağlar hem de trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler. NO düz kas

hücrelerinde mitogenezi ve proliferasyonu inhibe eder (55). Sigara, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon NO üretimini ve sekresyonunu bozar. NO düzeylerinde azalma vasküler tonüsü değiştirir ve düz kas hücrelerindeki proliferasyonu azaltır. Aktif makrofajlardaki NO sentezine neden olan uyarılar, oksidatif hasarı kolaylaştıran NO miktarında sürekli bir artışa neden olur.

10. Endotelin (Endothelin (ET)): Düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Okside LDL endotel hücrelerinden ET üretimini arttırır. İlerlemiş aterosklerotik durumlarda dolaşımdaki ET düzeyleri yükselmiştir. Dolaşan monositler ile aktif makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Makrofajlar PDGF, IL-1 ve TNF oluşturarak da endotel hasarına yol açabilir (56). Düz kas hücrelerinin ET ve NO gibi vazomodülatör ajanlara cevap veren kontraktıl tipi, ateroskleroz durumlarında büyüme faktörleri salgılayan sentetik tipe dönüşür. ET düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkinlik gösterir. Bu mitojenik etki protein kinaz C yolu ile olmaktadır. ET, IGF, TGF ve EGF ile sinerjist olarak fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstermektedir (57).

11. İnterlökin; Okside LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri primer proinflamatuvar sitokin adı verilen interlökin-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler. Bu primer proinflamatuvar sitokinler interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP gibi akut faz reaktanlarının (C reaktif protein, fibrinojen, albümin, ferritin) salınmasına yol açarlar. Sistemik subklinik enflemasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür (58).

2.11. İnterlökinler

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir

dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler. Etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de, sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. Bu sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır (59). İnterlökinler tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2: İnterlökinler (60)

İsim	Kaynak	Hedef reseptörler	Hedef hücreler	Fonksiyon
IL-1	makrofajlar, B hücreleri, monositler, Dendritik hücreler	CD121a, CD121b	yardımcı T hücreleri	ko-uyarım
			B hücreleri	maturasyon & proliferasyon
			NK hücreler	etkinleştirme
			makrofajlar, endotel, diğer	inflamasyon, küçük miktarlar akut faz reaksiyonuna, büyük miktarlar ateşe sebep olur.
IL-2	TH1-hücreleri	CD122/CD25, CD132	etkinleştirme T hücreleri ve B hücreleri, NK hücreler, makrofajlar, oligodendrositler	T hücre yanıtında gelişmeyi ve farklılaşmayı uyarır. İmmünoterapide kanser ya da doku nakli hastaları için kullanılabilir.
IL-3	etkinleştirilmiş yardımcı T hücreleri, mast hücreleri, NK hücreler, endotel, eozinofiller	CD123, CDw131	hematopoietik kök hücreler	eritrositlere, granüositlere gelişme ve farklılaşma
			mast hücreleri	gelişme ve histamin salınımı
IL-4	TH2-hücreleri, yeni etkinleştirilmiş tecrübesiz CD4+ hücresi, bellek CD4+ hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar	CD124, CD132	etkin B hücreleri	proliferasyon ve farklılaşma, IgG1 ve IgE sentezi. Alerjik yanıtta (IgE) önemli rol.
			T hücreleri	proliferasyon
			endotel	
IL-5	TH2-cells, mast hücreleri, eozinofiller	CD125, CDw131	eozinofiller	üretim
			B hücreleri	farkılaşma, IgA üretimi
IL-6	makrofajlar, TH2-hücreleri, B hücreleri, astrositler, endotel	CD126, CD130	etkin B hücreleri	plazma hücrelerine farklılaşma
			plazma hücreleri	antikor salgısı
			hematopoietik kök hücreler	farkılaşma
			T hücreleri, diğerleri	akut faz reaksiyonu, hematopoiezis, farklılaşma, inflamasyona sebep
IL-7	kemik iliği stromal hücreler ve timus stromal hücreler	CD127, CD132	pre/pro-B hücresi, pre/pro-T hücresi, NK hücreler	B, T, ve NK hücre yaşamıyla ilgili, gelişim ve homeostaz, ↑proenflamatör sitokinler
IL-8	makrofajlar, lenfositler, epitelial hücreler, endotelial hücreler	CD128	nötrofiller, bazofiller, lenfositler	nötrofil kemotaksi
IL-9	Th2-hücreleri, özellikle	CD132	T hücreleri, B	IgM, IgG, IgE'yi etkili hale

İsim	Kaynak	Hedef reseptörler	Hedef hücreler	Fonksiyon
	CD4+ yardımcı hücreleri		hücreleri	getirir, mast hücrelerini uyarır.
IL-10	monositler, TH2-hücreleri, CD8+ T hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar, B hücresi altkümeleri	CD210	makrofajlar	sitokin üretimi
			B hücreleri	etkinleştirme
			mast hücreleri	
			Th1 hücreleri	Th1 sitokin üretimini baskılar (IFN- γ , TNF- β , IL-2)
IL-11	kemik iliği stroma		kemik iliği stroma	akuz faz proteini üretimi, osteoklast formasyonu
IL-12	dendritik hücreler, B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar	CD212	etkin T hücreleri,	sitotoksik T hücrelerine IL-2, \uparrow IFN- γ , TNF- α , \downarrow IL-10 ile farklılaşma
			NK hücreleri	\uparrow IFN- γ , TNF- α
IL-13	etkin TH2-hücreleri, mast hücreleri, NK hücreler		TH2-hücreleri, B hücreleri, makrofajlar	B-hücreleri (IgE)'nin gelişme ve farklılaşmasını uyarır, TH1-hücrelerini ve makrofaj inflamasyon sitokinleri (örn. IL-1, IL-6), \downarrow IL-8, IL-10, IL-12 baskılar.
IL-14	T hücreleri ve kesin kanserleşmiş B hücreleri		etkin B hücreleri	B hücreleri'nin büyüme ve farklılaşmasını kontrol eder, Ig salgısını baskılar.
IL-15	mononükleer fagositler (ve bazı diğer hücreler), özellikle virüslerce enfeksiyonu izleyen makrofajlar	CD132	T hücreleri, etkin B hücreleri	doğal öldürücü hücrelerin üretimine neden olur.
IL-16	lenfositler, epitelyal hücreler, eozinofiller, CD8+ T hücreleri		CD4+ T hücreleri	CD4+ kemoçekiciler
IL-17	T hücrelerinin alt kümeleri		epitel, endotel, diğer	osteoklastogenez, angiogenez, \uparrow enflamasyon sitokilleri

2.11.1. İnterlökin-1 (IL-1)

İnsan vücudunda ateş oluşum sebep ve mekanizması aydınlatılmaya çalışılırken vücuda giren ve vücut için yabancı olarak tanımlanan mikroorganizmalardan endotoksin adı verilen moleküllerin sentez edildiği belirlenmiştir. Belirlenen endotoksinlerin hem laboratuvar hayvanlarına hem de insanların vücuduna verilmesi vücutta bağışıklık sistemini uyarıp ateşe neden olur. 1948 yılında endotoksin varlığı ile uyarılan bağışıklık sistemi elemanlarından Polimorfonükleer lökositlerin saldığı Endojen Pirojen (EP) adı verilen molekülün ateş oluşumunda rolü olduğu ve EP'nin diyalize olmayan pek çok proteolitik enzim ve ribonükleazlar tarafından kesilmeyen % 1'in altında oranda karbonhidrat içeren akut granulosit sıvıda ve dolasımda bulunan molekül olduğu belirlenmiştir (61).

Ateş etkeni olarak düşünölen EP'nin nötrofillerden ve monositlerden sentezlenen iki farklı çeşitte olması söz konusudur (62). EP sadece ateşe neden olmaz ayrıca hepatik Akut Faz Protein sentezini uyarır, plazma demir (Fe) ve çinko (Zn) seviyesini düşürür, nötrofil, anoreksi, uykuya neden olup, Adrenokortiko Tropik Hormon (ACTH) salınması gibi daha birçok fonksiyona sahiptir. EP'nin sahip olduğu fonksiyonlar merkezi sinir sistemi, metabolik, hematolojik, vasküler duvar üzerinde sistemik etkileri olarak ayrılabilđi gibi T-lenfositleri, B-lenfositleri, doğal katil hücreler, makrofajlar, kemik iliği hücreleri üzerinde immünolojik etkileri de sınıflandırılabilir (Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 3: IL-1'nin Sistemler Üzerindeki Etkileri (63)

Merkezi Sinir Sistemi	Metabolik	Hematolojik	Damar Duvarı
Ateş Uyku ↑ ACTH ↑ <u>Nöropeptit</u> ↓ Açlık	↑ Hepatik protein ↑ <u>Na</u> atılımı ↓ Plazma <u>Fe/Zn</u> ↓ ↑ İnsülin ↓ <u>Sitokrom p450</u> Laktik <u>asidozis</u>	<u>Nötrofili</u> <u>Lenfopeni</u> ↑ tümör öldürme ↑ Kemik iliği GF ↑ Non-spesifik direnç	↑ Lökosit yapımsa ↑ PGI ₂ /PGE ₂ Hipotansiyon <u>Leak Kapiler Sendrom</u> ↓ damar direnci ↑ Platelet Aktivasyonu

Tablo 4: IL-1'nin İmmunolojik Etkileri (63)

Hücre Adı	Etkisi
T-lenfositler	IL-2 üretimi, IL-2R sayısı ve bağlanma artışı T hücreleri için GF , İnterferon- γ indüksiyonu, diğer lenfokin sentezi
B-lenfositler	Transforme olmuş ve olmamış B hücrelerinde GF sentezi B hücre büyümesi ve farklılaşması (IL-4 ve IL-6 ile ortak çalışma)
Makrofajlar	PGE ₂ , CSF ve diğer sitokin sentezi Makrofaj göçünün hızlanması IL-1 sentezinin artması
Kemik iliği hücreleri	CSF sentezinin artması Olgun olmayan prekürsörler üzerinde CSF ile sinerjizm oluşturma
Doğal katil hücreler	Tümör lize edilmesinde interferon ve IL-2 ile sinerjizm Tümör hücrelerine bağlanma artışı, sitokin sentezinin uyarılması

EP çeşitli fonksiyonları nedeni ile lökositik endojen medyatör, lenfosit aktive edici faktör, katabolin, mononükleer aktive edici faktör, hemopoyetin-1, osteoklast aktivatör faktörü gibi çeşitli isimler ile adlandırılmış ama tüm fonksiyonlarını içeren ve günümüzde anılan adı olan IL-1 adı ile tanımlanmıştır (64). IL-1'nin pek çok biyolojik fonksiyona sahip olması vücuttaki çeşitli hücreleri etkilemesine bağlıdır. Bu hücreler arasında derideki keratinositler, sinoviyal fibroblastlar, langerhans hücreleri, karaciğer mezenseyal hücreleri,

beyindeki B-lenfositleri, doğal katil hücreler, astrositler, mikroglia hücreleri, damar EH, Düz Kas Hücresi, korneya, jinjival, timik epitel hücreleri bulunmaktadır (64).

IL-1 olarak adlandırılan EP proinflamator özelliğe sahip IL-1 α , IL-1 β adı verilen iki çeşittir. Hem IL-1 α hem de IL-1 β 17 kDa moleküler ağırlığa sahip olup IL-1 α 5.3, IL-1 β 7.2 pI'ya sahiptir. Proinflamator özelliğe sahip IL-1 α , IL-1 β dışında anti-inflamatör özelliğe sahip olan İnterlökin-1 Reseptör Antagonist (IL-1Ra) bulunur. IL-1'nin biyolojik fonksiyonları sadece IL-1'nin bağlandığı IL-1 Reseptör Tip I (IL-1RI) ve Tip II (IL-1RII) olan IL-1 Reseptörleri (IL-1R) ile açığa çıkar. IL-1RI 80 kDa, IL-1RII ise 68 kDa moleküler ağırlığa sahip üç kısımdan oluşan reseptörlerdir. IL-1R kısımlarından hücre dışında kalan kısım IL-1'nin bağlandığı ekstraselüler bölge olup, üç Immunogloblin G (IgG) benzeri yapıdan oluşur. IL-1R'ün hücre yüzeyine bağlayan kısım transmembran bölge olarak adlandırılır. Hücreye IL-1 bağlandığının sinyalini intraselüler bölge olarak adlandırılan kısım aktarır. IL-1RI T-lenfositleri, kondrositler, sinoviyal sıvı hücreleri, hepatositler, keratinositler, Düz Kas Hücresi, EH yüzeylerinde bulunur. IL-1RII'nin ekstraselüler kısmı 329, transmembran kısmı 26, intraselüler kısmı 29 amino asitten oluşur ve B ve T hücre yüzeylerinde konumlanır. Ayrıca IL-1'nin sinyal iletiminde rolü alan IL-1 21 Reseptör Aksasör Protein (IL-1RAcP) bulunur. IL-1'nin biyolojik fonksiyonları bağlandığı hücreyi uyarıp hücre içinde hedef genleri eksprese ettirme veya baskılama olarak açığa çıkar. IL-1'nin eksprese ettiği veya baskıladığı genler arasında sitokinler, GF ve çeşitli proteinler bulunur. IL-1'nin immunolojik fonksiyonları dışında sıtma, bakteri enfeksiyonu, letal radyasyon, hiperoksiya, İltihabi Bağırsak Hastalığına karşı koruyucu etkileri bulunur (64). IL-1 α , IL-1 β 31 kDa moleküler ağırlığa sahip öncül IL-1 (proIL-1) olarak sentez edilirler. ProIL-1 α lider peptide sahip olmamasından dolayı sentez edildikten sonra hücre dışına salınmaz ve sitoplazmada konumlanırken yaklaşık % 10-15'i miristolizasyona uğratarak hücre yüzeyinde yerleşim gösterir ve Ca'a bağlı hücre zarı ile ilişkili sistein proteyaz olan kalpeyinler tarafından kesilerek ciddi hastalıklarda serbest bırakılır. IL-1 β ise 31 kDa moleküler ağırlığa sahip öncül IL-1 β (proIL-1 β) olarak sentez edilir ve sadece IL-1'i kesme özelliğine

sahip IL-1 Dönüştürücü Enzim (ICE) ile kesilerek olgun IL-1 β 'a dönüştürülür ve hücre dışına salınır (65). IL-1Ra öncül halde sentez edilir ve 25 amino asitten oluşan lider peptidin kesilip uzaklaştırılması ve glikolize edilmesi ile olgun hale getirilir ve hücre dışına salınır.

2.11.2. İnterlökin-1 Ailesi Üyelerini Sentezleyen Genler

ProIL-1 β 269 amino asitten oluşan 30,747 moleküler ağırlığa sahip biyolojik olarak aktif olmayan IL-1 olarak sentez edilir (66). IL-1 β 'yı sentezleyen gen 52-822 nükleotid arasında değişen uzunlukta 7 ekson ve 460-1981 nükleotid arasında değişen uzunlukta 6 introndan oluşur (67). IL-1 α 'yı sentezleyen gen 7 ekson ve 6 introndan oluşan 10206 bp uzunluğundadır (68). IL-1RI üç IgG benzeri yapısal sekile sahip 319 amino asitten oluşan ekstraselüler kısım, 217 amino asitten 24 oluşan intraselüler kısım ve 20 amino asitten oluşan transmembran kısımlarından oluşur (69). IL-1 β geni insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda 2q13-21 bandında lokalize olurken (70), IL-1 α geni 2q13 bandında konumlanmaktadır (71). IL-1RI'ı sentez eden gen insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda 2q12 bandında (72) IL-1RII'yi sentez eden gen ise 2q12-22 bandında lokalize olmaktadır (73). IL-1 α ve IL-1 β arasında 35 kb, IL-1 β ile IL-1RN geni arasında 220 kb IL-1 α ile IL-1RN geni arasında 295 kb uzaklık bulunur (74). IL-1RI'ı kodlayan gen 12 ekson ve 11 introndan oluşan 75 kb büyüklüğünde IL-1RII'ı kodlayan gen ise 9 ekson ve 9 introndan oluşan 38 kb büyüklüğündedir (75). IL-1RAcP 3355 bp uzunluğunda, 1710 bp Replikasyon Orijinine sahip gen üzerinden 20 amino asitten oluşan lider peptite sahip 570 amino asitlik polipeptit olarak sentez edilir. IL-1RAcP 340 amino asitten oluşan ekstraselüler kısım, 29 amino asitten oluşan transmembran kısım ve 181 amino asitten oluşan intraselüler kısım olmak üzere üç farklı kısımdan oluşur (76). IL-1 ailesi üyelerini kodlayan IL-RI, IL-1RII, IL-1 α , IL-1 β , IL-1RN ard arda aynı kromozom üzerinde birbirlerine yakın olarak konumlanırlar da IL-1 ailesi üyesi olan IL-1RAcP 3q28 bandında konumlanır (77). Belirlenen IL-1 ailesi üyelerini sentezleyen genlerin arasında ve yakınında altı yeni IL-1 ailesi üyesi daha konumlanmaktadır (78,79).

2.11.3. İnterlökin-1'in Hastalıklar ile İlişkisi

IL-1'nin pek çok vücut hücresi üzerinde çeşitli fonksiyonlarının, proinflatör özelliğini baskılayan doğal antagonistinin olması enflemasyon ile ilişkisi olduğu düşünülen veya kanıtlanan pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde rolünün olabileceği fikrini doğurmuştur. Bu hastalıklar arasında Romatoit Artirit, İltihabi Bağırsak Hastalığı, Akut Myeloid Lösemi (AML) ve Kronik Miyologenöz Lösemi (CML), İnsüline Bağlı Seker Hastalığı (IDDM) bulunur. Patogenezleri farklı olan bu otoimmün hastalıklar üzerinde sahip olduğu fonksiyonları nedeni ile az ya da çok IL-1 ile ilişkilidir (80). IL-1 ile ilişkili olan bu otoimmün hastalıklarda hem IL-1Ra hem de IL-1 seviyesi normalin üzerinde olsa da IL-1Ra miktarı IL-1β miktarına kıyasla düşüktür (81). Başta enfeksiyon olmak üzere pek çok vücut iç dengesinin bozulduğu durumlarda bağışıklık sisteminin harekete geçirmesi ile uyarılan IL-1 vücuttaki iç dengeyi bozucu etken ve durumun ortadan kaldırılması sırasında biyolojik fonksiyonlarını gerçekleştirir. Vücut iç dengesinin sağlanması sırasında IL-1 yangı başlatıcı özelliği ile yangı (enflemasyon) oluşmasına yol açar. İç dengenin tekrar sağlanması durumunda IL-1'nin etkisini bastıran anti-inflatör ajan olarak adlandırılan IL-1Ra yangıyı bastırır. Böylece IL-1 ile IL-1Ra arasında doğal denge sağlıkta söz konusu olur. Ama IL-1 ile ilişkili otoimmün hastalıklarda doğal denge bozulmaktadır. IL-1Ra ve IL-1 miktarı yangılı alanda normal şartlara kıyasla yüksekken IL-1Ra/ L-1β oranı düşüktür. Bu dengenin hastalıklarda bozulması IL-1Ra veya IL-1 sentez eden genlerde sıklıkla görülen polimorfizmlere dayandırılmasına neden olmuştur (10).

2.11.4. İnterlökin-1'in Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi

Antikuagulant ve antitrombotik yüzeye sahip olan EH'ler yaralanmaya cevap hipotezine göre yaralanınca monositlerden salınan IL-1 ile prokuagulant hale dönüşürler (82). Aterosklerozda önem arz eden makrofajlardan salınan IL-1 Düz Kas Hücrelerinin proliferasyonu sağlayan PDGF salınmasını uyarır. PDGF PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB olarak üç izoform halinde olup PDGF-AA izoformu Düz Kas Hücresi üzerinde en fazla mitojenik aktiviteye sahiptir (83).

Mekanik olarak yaralanan arter duvarının onarılması sırasında Düz Kas Hücreleri, makrofajlar, lenfositler proliferasyona uğrar. Proliferasyonun Tunika İntima tabakasında hızlı Tunika Medya tabakasında ise yavaş gerçekleşerek aterosklerotik plak lümen içine doğru genişler (84). Düz Kas Hücreleri, EH yüzeyinde konumlanan IL-1RI IL-1 β veya IL-1 α bağlandığında IL-6 sentezini gerçekleştirir (85). İnsan Vasküler Düz Kas Hücreleri plateletler veya türevleri ile muamele edilince IL-6 ve IL-8 gibi aterosklerotik lezyonda varlıkları kanıtlanan sitokinleri sentez ederler (86). Stabil olmayan anjina vakaları arasında ciddi kardiyovasküler şikayet gösterenlerin IL-1Ra ve IL-6 serum seviyeleri tedaviye cevap verenlere kıyasla yüksek olması IL-6 ve IL-1Ra seviyelerinin AKS'ın teşhisinde önemi olabileceğini gösterir (87). CRP'nin koroner arter hastaları ile ilişkisi olması ve CRP'nin IL-6 gibi sitokinlerle ve IL-1, TNF- α gibi sitokinlerin IL-6 uyarması ve IL-1, ICAM, selektin sentezini tetiklemesi ile koroner arterlerdeki enflemasyonla ilişkilidir (88). Normal vücut şartlarında 1 g / ml olan ama akut faz enflemasyon durumlarında 100 - 500 kez artış gösteren akut faz proteini CRP'nin ve proinflamator ajan olan IL-1 β 'nin İnsan Koroner Arter Endotel Hücreleri ve İnsan Koroner Arter Düz Kas Hücrelerinin VCAM-1, ICAM-1, E-selektin sentez etmelerine neden olurlar (89). Anti-inflamatör ajan olan IL-1Ra'in arter duvarında az veya hiç sentez edilmesi aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olur. Hatta ciddi lezyonlar sonucu ölümler gerçekleşebilir (90).

IL-1, IL-6 gibi proinflamator sitokinlerin seviyeleri stabil olmayan anjina vakalarında yüksek olması IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamator sitokinlerin koroner aterosklerotik plaklarının yırtılması üzerinde etkisini gösterir (91). Koroner arterlerde ciddi endotel disfonksiyonu zaman içinde ciddiyet taşıyan kalp rahatsızlıklarına neden olur (92).

Normal arter duvarında enflemasyonu baskılayan anti-inflamatör özelliğe sahip sitokinlerin varlığı söz konusudur. Bunlar TGF- β , IL-10, IL-1Ra olup damar duvarının NO sentezi ile vasküler rahatlamayı sağlarken kanın damar duvarı üzerindeki mekanik baskısını azaltır (93). Normal LDL'yi içlerine alamayan makrofajlar CRP varlığında CD32 reseptörleri ile normal LDL'yi içlerine alarak köpük hücrelerine dönüşürler (94). Aterosklerozda rol alan enflemasyon

markırları sitokinler, adhezyon molekülleri ve AFP olarak üçe ayrılır. IL-1, TNF- α primer proenflamasyon sitokinler olup, IL-6 ve IL-8, MCP-1 gibi sekonder proinflatör sitokinleri uyarırlar. Sekonder proinflatör sitokinler CRP, SAA, fibrinojen'i uyarırlar (95). Makrofajlar Reaktif Oksijen Türleri (96) ve oxLDL ile uyarılınca IL-1 sentezini gerçekleştirirler (97).

IL-1Ra ve CRP serum seviyesi stabil olmayan anjina vakalarında yüksek olması stabil olmayan anjina tanısında markır olarak gösterilebileceğini ortaya koyar (98). EH'lerinden sentez edilen IL-1Ra'in hem enflamasyon baskılama hem de lipid metabolizması üzerinde etkisi bulunur. Aterosklerotik lezyonlarda IL-1'nin damar duvarında başlattığı yangı IL-1Ra tarafından baskılanamayınca ateroskleroz gelişir (99). Depresyon ve stresin damar duvarında yaptığı mekanik baskı endotel yaralanması ile sonuçlanabilir ve CRP, IL-6 ve IL-1, TNF- α , ICAM-1, Eselectin, MCP-1 gibi ateroskleroz ile ilişkisi olan moleküllerin yüksek seviyede sentez edilmesi depresyon ve stresin enflamasyona bağlı koroner ateroskleroz üzerindeki etkisini gösterir (100). AKS'de plak yırtılmasına bağlı klinik semptomların patogenezinde pıhtılaşmanın önemi büyüktür. Yaralanan EH bölgesinden ve fibröz şapkadaki salınan Doku Faktörü Faktör VII ve Ca varlığında Faktör X'u aktive eder. Faktör X'da protrombin adı verilen proenzimin kesilerek trombine dönüşmesini sağlar. Trombinde fibrinojeni fibrine dönüştürerek kanın pıhtılaşmasına yol açar. Normal şartlarda pıhtılaşma ile fibrinoliz arasında denge sonucu kan pıhtılaşmadan lümen içinde ilerler. Ama aterosklerozda bu denge bozulur ve fibrinoliz yeterli miktarda gerçekleşmez veya gerçekleşmesi engellenir. EH tarafından salınan PA molekülü plazminojeni plazmine dönüştürür ve plazminojen fibrini fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. PA'nın aktivitesi yaralanmış olan EH tarafından salınan Plazminojen Aktivitör İnhibitör (PAI) ile engellenir. AKS patogenezinde ICAM-1, VCAM, MCP-1, IL-1, CRP önem arz eder (101). Ateroma plakları küçük lipid havuzu, yüksek sayıda Düz Kas Hücreleri içeren ekstraselüler matriks ile kalın fibromusküler şapka bulunan yırtılmaya karşı dirençli stabil plaklar ile geniş lipid havuzu, ince fibromusküler şapkası, yüksek sayıda enflamasyon hücrelerine sahip olan yırtılmaya eğilimli stabil olmayan plaktır. Klinik vakalara neden olan stabil olmayan plak yırtılmaları TNF, IL-1, M-

CSF gibi moleküller makrofaj ve lökositlerin MMP salınmasını uyarması ile olur. Stabil plakların yırtılmaya karşı dirençleri T-lenfositlerin Düz Kas Hücreleri çoğalmasını ve matriks üretimini durdurabilen interferon salması ile olabilir (102).

KAH tedavisinde kullanılan Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A redüktaz inhibitörleri olan statinler hem başarılı lipid düşürme etkisine sahip olup hem de IL-1 β seviyelerini düşürürler (103). Miyokard nekrozunu Kreatin Kinaz (CK), Kreatin Kinaz MB İzoenzimi (CK-MB), Troponin I gibi kalp kası hücrelerinin sentezlediği enzimlerin seviyeleri belirler. Bu enzimlerin seviyeleri AMI'dan 3-6 saat sonra yükselmekte, Kreatin Kinaz MB İzoenzimi MI esnasında bile hastaların belli oranında normal seviyededir. Ama AMI geçirenlerin IL-1Ra seviyeleri AMI geçirmeyenlere kıyasla yüksek olup IL-1Ra seviyesi AMI öncesinde yüksek olarak AMI tanımlanması için markır olarak kullanılmasına neden olabilir (104). IL-1Ra ve sCD40L seviyeleri koroner aterosklerotik plaklarda diğer vücut kısımlarına göre daha yüksek miktardadır (105).

Ateroskleroz ile ilişkisinin olduğu düşünülen enflamasyon ajanlarının doku kültürlerinde görevlerinin belirlenmesi ile tanımlanmaya çalışılan ateroskleroz bu ajanları sentez eden genlerdeki polimorfizmler ile KAH arasındaki ilişki incelenmesine neden olmuştur. İnsanın 6. kromozomunun q21.1-21.3 bandında konumlanan makrofajlardan salınan proinflatör sitokin olan TNF- α 'yı sentez eden TNF-A geninde tespit edilen G-308 A polimorfizmi ile ne MI ne de koroner ateroskleroz ve koroner stenoz arasında ilişki bulunmaz. Ayrıca enflamasyon azaltıcı, hücre proliferasyonu düzenleyici, hücre göçü, farklılaşması, yara iyileştirilmesinde rol alan sitokin olan TGF- β 'yı sentez eden 19q13.1-13.3 bandında konumlanan TGF-B geninde Asp26 Thr dönüşümüne neden olan polimorfizm ile İskemik Kalp Hastalığı (İKH) arasında ilişki yoktur. İnsanın 5. kromozomunda konumlanan CD14'ü sentez eden gendeki -260T alleli MI ile ilişkilidir. 1q21-24 bandında konumlanan P selektin genindeki Pro715 alleli MI koruyucu özellikte, E selektini sentezleyen gende Phe554, Arg128 allelleri MI ile ilişkilidir. 17q23 bandında konumlanan PCAM-1'i sentez eden gende Val 125 alleli KAH ile ilişkili iken Mİ ile ilişkisizdir(106). Erkeklerde konneksin 37 genin 1019. pozisyonundaki C/T değişikliği, kadınlarda stromelisin-1 genin -1171.

(5A/6A) 32 değişikliği ile PAI-1 geninde -668. (4G/5G) değişikliği ile MI geçirme arasında ilişki bulunur (107). lmcl olmayan MI geçiren erkeklerde hem CRP hem de IL-6 seviyesi yüksekken kadınlarda sadece CRP seviyesi yüksektir (108).

Aile hikayesinin önemli bir faktör olduğu kardiyovasküler olaylarda bu tip genetik mutasyonlarının etkinliği ön plana çıkarken, sonradan kazanılmıŐ olan kromozom kırıklarının varlığı da ayrı araştırma konusu olmuştur. Bu açıdan tek gen delesyonları farklı sonuçlar verebilmekle birlikte, heredite çalıŐmalarının yanında önemini korumaktadır (109). Bu nedenle bu çalışmada aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta IL-1 α -889 C/T polimorfizmi araştırıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışma kapsamında referans çalışmadaki hasta ve kontrol grubu sayıları dikkate alınarak aynı bölge de yaşayan EKG, EKO ve Koroner Anjiyografi tetkikleri ile Koroner Arter hastalığı tanısı konmuş 117 bireylik hasta grubu (Grup I) ile aynı bölge de yaşayan rastgele seçilmiş kardiyak tetkikleri yapılmış, aşikar Koroner Arter Hastalığı semptomları bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşan 117 bireylik kontrol grubundan (Grup II) oluşmuştur. Grup I'e ait kan örnekleri 2011-2012 yılı içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında ve bölgede bulunan diğer hastanelerin Kalp ve Damar Cerrahi servislerinde hastalığı tespit edilen bireylerden alınmıştır. Çalışma kapsamında kullanılacak Grup I ve Grup II'ye ait kan örnekleri için Cumhuriyet Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır.(Etik Kurul No: 2011-017).

3.2. DNA izolasyonu

Bireylerden total genomik DNA izolasyonu Sambrook ve ark., (1989) tarafından tanımlanan standart fenol-kloroform protokolünde bazı modifikasyonlar gerçekleştirilerek uygulandı (110). EDTA'lı tüplerde saklanan kan örneklerinden 400µl hacimde örnek 1.5ml'lik ependorf tüplere aktarıldı ve üzerlerine eklenen 400µl STE homojenizasyon tamponu (0.1 M NaCl, 0.01 M EDTA, 0.05 M Tris HCl (pH 8), 10% SDS) ile süspanse edildi. 50 µg/ml konsantrasyona sahip olacak şekilde proteinaz K eklendi ve 55°C'de belirli aralıklarla karıştırmak üzere 2-3 saat inkübasyona bırakıldı. Ekstraksiyon sonrası ekstraktlara iki kez bir hacim fenol, bir hacim kloroform-izoamil alkol (25:24:1) ekstraksiyonu ve bir kez daha kloroform-izoamil alkol (24:1) ekstraksiyonu uygulandıktan sonra, alkol presipitasyonu yapılarak elde edilen genomik DNA 1xTE (10 mM Tris HCl, 0.1 mM EDTA, pH 8.0) tamponunda çözülerek -20°C'de saklandı.

3.3. Genomik DNA'nın Kalite ve Kantitesinin Belirlenmesi

Bireylerden izole edilen DNA örneklerinden 5µl alınarak, aşağıda açıklandığı gibi, %1'lik agaroz jelde elektroforeze tabi tutularak etidyum bromid ile boyandı. İzole edilen DNA numuneleri kalite açısından (izolasyon sırasında hasar görüp görmediği) incelendi. İzole edilen DNA'nın konsantrasyonu, spektrofotometre ile 260 nm'de absorbansları okunarak belirlendi. Stok DNA örneklerinden 20 µl alınarak 980 µl distile su ilave edilip 50 kat seyreltikten sonra kuvarz küvetlerde konup spektrofotometrede absorbansı ölçüldü. Ayrıca stok DNA'nın 280 nm'de absorbansı ölçülerek protein kontaminasyonu olup olmadığı test edildi. İzole edilen DNA'nın konsantrasyonunu belirlemek için aşağıdaki formülden yararlandı:

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = 260 \text{ nm'deki OD (absorbans)} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50$$

Bir absorbans 50 µg/ml çift iplikçikli DNA'ya karşılıktır.

3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

Amplifikasyon ürününden yaklaşık 5µl alınarak, 1µl yükleme tamponu (6X) (%50 gliserol, 0.1 M EDTA , %0.1 bromfenol mavisi, Xylen siyanol) ile karıştırıldı. TBE tamponu içerisindeki (0,089 M Tris, 0,089 M Borik Asit ve 0,011 M EDTA, pH:8.3) %1,5'lük agaroz jelde ayrıştırıldı. Agaroz jelin hazırlanmasında, 10X TBE, distile su, 0,5µg/ml etidiyum bromid ve agaroz (sigma) kullanıldı. Elektroforezden sonra, DNA Ultra Viyole ışığı altında görüntülendi ve PCR ürünleri kontrol edildi.

3.5. PCR Amplifikasyonu

Polimorfizm bölgesini içine alan 194 bp'lik bölge, IL-1AF1 5'-GCA TGC CAT CAC ACC TAG TT-3' ve IL-1AR1 5'-TTA CAT ATG AGC CTT CCA TG-3' primerleri kullanılarak, daha önce tanımlandığı şekilde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı(111). PCR; 5 µl DNA şablonu, 10X tamponu içerisinde 1 U Taq polimeraz (Fermentas, Lituanya), 200 µmol dNTP, 1.5mM MgCl₂ ve her bir primerden 20 pmol içeren 50 µl toplam hacim içerisinde

gerçekleştirildi. PCR şartları şu şekilde tanımlandı: 94 °C'de 5 dak ilk denatürasyonu takiben, denatürasyon 95 °C'de 30 sn, bağlanma 60 °C'de 1 dak ve uzama 72 °C'de 1 dak; son denatürasyon 95 °C'de 5 dk, toplam 25 siklus. Elde edilen PCR ürünleri, %2'lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulduktan sonra, ethidium bromid ile boyanarak UV altında bantlar görüntüledi. -889'deki C allelini belirlemek için, 5 µl PCR ürünü, NcoI (Fermentas, Ottawa, ON, Canada) enzimi ile, uygun tampon içerisinde 4 saat 37 °C'de inkübe edilerek kesildi. Elde edilen kesim ürünleri %3 agaroz jel elektroforezine tabi tutulduktan sonra ethidium bromid ile boyanarak UV altında görüntüledi. Bu işlem sonucunda üç farklı sonuç bulunmuştur: 194 bp fragmanı (TT genotip); 174 ve 20 bp fragmanları (CC genotip) ve 194, 174 ve 20 bp fragmanları (TC genotip) bulundu. 20 bp fragmanları agaroz jelde görüntülenemedi.

3.6. RFLP Reaksiyonu

IL-1 α da çalışılan polimorfizmde bireylerin genotipleri PCR'a dayalı RFLP yöntemiyle belirlendi. Polimorfizm için enzimin kullanıldığı Restriksiyon kesim şartları aşağıdaki gibidir.

3.6.1. Restriksiyon sindirim:

- Distile su: 3,5 µl
- Enzim tamponu: 1 µl
- Rest. Enzim: 0,5 µl
- PCR ürünü: 5 µl
- Toplam hacim: 10

IL-1 α lokusu ile Kodon -889 C/T polimorfizmini belirlemek üzere NcoI restriksiyon enzimi kullanıldı. Enzim tamponu (Tris-asetat pH: 7,9, 10mM magnezyum asetat, 66mM potasyum asetat, 0.1mg/ml BSA, Fermentas) 10 katı konsantrasyonda kullanıldı.

NcoI enziminin tanıma dizisi aşağıdaki gibidir:

5'...C[^]C A T G G...3'

3'...G G T A C[^]C...5'

3.7. Sekans Analizi

RFLP sonucu belirlenen genotipleri doğrulamak amacıyla farklı genotipe sahip (yabani, heterozigot ve varyant genotip) bireylere ait örneklerin %5'i sekans analizi yaptırıldı. Sekans analizi sayesinde RFLP sonucu oluşması muhtemel kısmi sindirim riski elimine edildi. Bu çalışmada jelden DNA ekstraksiyon kiti kullanılarak PCR ürünleri saflaştırıldı (AXYGEN). Farklı genotipteki PCR ürünleri %1 lik agaroz jelde yürütüldü. Jeldeki her örneğe ait bantlar UV altında bir bistüri ile kesildi ve temiz bir zeminde küçük parçalara ayırarak 1,5 ml'lik ependorf tüplere konuldu. Her bir tüp hassas terazide darası alınarak jel parçalarının ağırlıkları ölçüldü. Jelden DNA İzolasyonu için AXYGEN in DNA jel ekstrasyon Spin Protokolü kullanıldı. PCR bantının olduğu jel parçası tüpe yerleştirildi. Hacmi belirlenen her bir tüp içerisindeki jel parçaları üzerine her hacmin 3 katı kadar Tampon DE-A (Jel çözücü) eklendi. Her bir tüp süspanse hale gelene kadar vortekslendi. Her bir tüp 6-8 dak 75 °C' ye kadar ısıtılarak jelin tamamıyla çözülmesi sağlandı. Her 2-3 dak bir hafifçe tüp vortekslendi ve jelin çözünmesi hızlandırıldı. Kullanılan Tampon DE-A nın yarı hacminde Tampon DE-B (Bağlayıcı Tampon) eklendi. Örnek hacmi kadar 1x izopropanol eklendi. Ependorf tüplere filtrasyon sütunu yerleştirildi ve 1 dak 15 000 rpm de santrifüj edildi. Filtrasyon sütunu çıkartıldı ve tüpün dibine inen sıvı pipetle alındı. Sonra tekrar filtrasyon sütunu yerleştirildi ve üzerine 500µl Tampon W1 (Yıkama Tamponu) eklendi. 15 000 rpm de 30sn santrifüj edildi. Filtrasyon sütunu çıkarılarak tüp dibindeki sıvı pipetle alındı ve sütun tekrar yerleştirildi. Üzerine 700µl Tampon W2 (Desalinize Tampon) eklendi ve 15000 rpm de 30 sn santrifüj edildi. Filtrasyon sütunu çıkartıldı ve tüpün dibine inen sıvı pipetle alındı. Filtrasyon sütunu yerleştirdikten sonra bir kez daha 700µl Tampon W2

eklendi ve bu kez 15000 rpm de 1 dak santrifüj edildi. Filtrasyon sütunu çıkartıldı ve tüpün dibine inen sıvı pipetle alındı. Sonra tekrar filtrasyon sütunu yerleştirildi. Tüp bir kez daha 15 000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi ve filtrasyon sütunu 1.5 ml lik santrifüj tüpüne yerleştirildi. Üzerine 65 °C de 1 dakika bekletilen çözücünden 30µl alarak tüpe eklendi. Daha sonra oda sıcaklığında 1 dakika bekletildi ve 15 000 rpm de 1 dakika santrifüj edildi. Filtrasyon 21 sütunu çıkartılarak, tüpün dibine inen çözünmüş DNA'nın 5 µl si %1 lik agaroz jelde yürütüldü. Resmi çekildi ve 25 µl lik çözünmüş DNA örnekleri primerleriyle birlikte dizilemeye gönderildi.

3.8. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (13.0) programı kullanılarak yapıldı. IL-1α genotipinin çalışma ve kontroller arasındaki istatistiksel önemi ve risk katsayısı (OR) Pearson'un X^2 testi kullanılarak hesaplandı. Olasılık değeri (p) 0,05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız tanısı kesinleşmiş 117 Koroner Arter Hastalığı olan Grup I ile Kardiyak tetkikleri yapılmış, aşikar Koroner Arter Hastalığı semptomları bulunmayan 117 sağlıklı Grup II arasında yapıldı.

Grup I 78 (%66.66) erkek ve 39 (%33.33) kadın bireyden, Grup II ise 49 (%41.88) erkek ve 68 (% 58.11) kadın bireyden oluşuyordu (Tablo5). Grup I ve Grup II arasında cinsiyete bağlı dağılımda istatistiksel olarak farklılık bulundu ($p<0.05$).

Grup I' deki bireylerin yaş ortalaması 61.06 ± 6.81 , Grup II' deki bireylerin yaş ortalaması ise 59.47 ± 7.14 'dir. (Tablo 5) Grup I ve Grup II arasında yaşa bağlı dağılımda istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Grup I' de 74 (%63.24) bireyde yüksek kolestrol yoktu, 43 (%36.75) bireyde yüksek kolesterol bulundu. Grup II' de 89 (%76.06) bireyde yüksek kolestrol yoktu, 28 (%23.93) bireyde yüksek kolesterol bulundu. (Tablo 5) Grup I ve Grup II arasında yüksek kolesterole bağlı dağılımda istatistiksel olarak farklılık bulundu ($p<0.05$).

Grup I' de 62 (%52.99) bireyde sigara içiciliği bulundu, 55 (%47.00) bireyde sigara içiciliği yoktu. Grup II' de 66 (%56.41) bireyde sigara içiciliği yoktu, 51 (%43.58) bireyde sigara içiciliği bulundu. (Tablo 5) Grup I ve Grup II sigara içiciliğine bağlı dağılımda istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Grup I' de 81 (%69.23) bireyde yüksek tansiyon bulundu, 36 (%30.76) bireyde yüksek tansiyon yoktu. Grup II' de 85 (%72.64) bireyde yüksek tansiyon yoktu, 32 (%27.35) bireyde yüksek tansiyon bulundu. (Tablo 5) Grup I ve Grup II arasında yüksek tansiyona bağlı dağılımda istatistiksel olarak farklılık bulundu($p<0.05$).

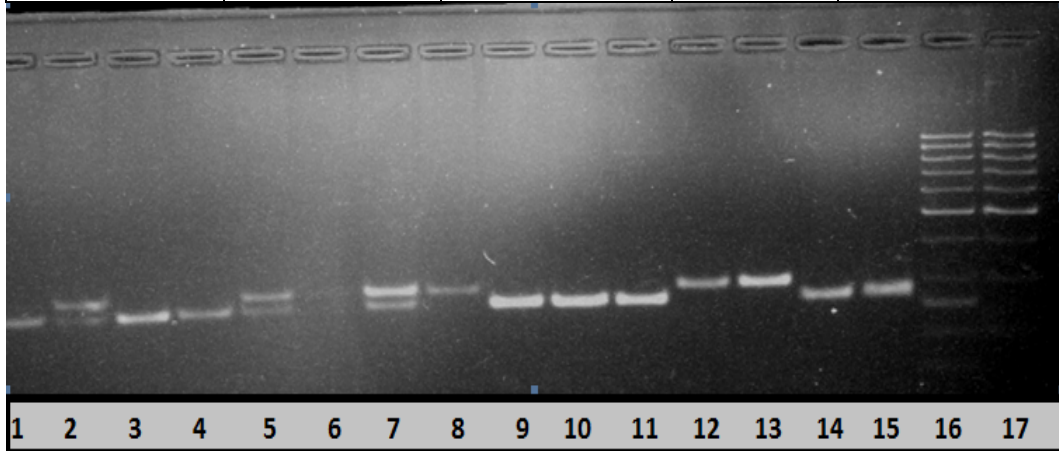
Grup I' de 75 (%64.10) bireyde diyabet yoktu, 42(%35.89) bireyde diyabet bulundu. Grup II' de 76 (%64.95) bireyde diyabet yoktu, 41(%35.04) bireyde

diyabet bulundu. (Tablo 5) Grup I ve Grup II arasında diyabete bağlı dağılımda istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hasta(Grup I) ve kontrol(Grup II) grubuna ait demografik bilgiler Tablo 5 de sunulmuştur.

Tablo 5: Hasta ve Kontrol popülasyonlarına ait demografik bilgiler

	HASTA		KONTROL			
	N	(%)	N	(%)	p Değeri	%95 OR
Örnek Büyüklüğü	117	(100)	117	(100)		
Cinsiyet						
Erkek	78	(66.66)	49	(41.88)		
Kadın	39	(33.33)	68	(58.11)	0.000	0.36(0.21-0.61)
Yaş					0.384	
Ortalama±SD	61.06	±6.81	59.47	±7.14		
Sigara Durumu						
Yok	55	(47.00)	66	(56.41)		
Var	62	(52.99)	51	(43.58)	0.151	1.45(0.87-2.44)
Yüksek Kolesterol						
Yok	74	(63.24)	89	(76.06)		
Var	43	(36.75)	28	(23.93)	0.033	1.84(1.04-3.25)
Yüksek Tansiyon						
Yok	36	(30.76)	85	(72.64)		
Var	81	(69.23)	32	(27.35)	0.000	5.97(3.39-10.51)
Diyabet						
Yok	75	(64.10)	76	(64.95)		
Var	42	(35.89)	41	(35.04)	0.89	1.03(0.60-1.77)



Şekil 5: IL-1 α -889 C/T değişimini belirlemek üzere yapılan NcoI enzimi ile yapılan kesim sonuçları. CC: 9, 10, 11 nolu sütunlar CT: 2, 5, 7 nolu sütunlar TT: 12, 13 nolu sütun. 16 nolu sütun marker.

Bu çalışmada IL-1 α -889 C/T gen polimorfizmi agaroz jel üzerinde yürütülerek sonuçlar UV ışık altında okundu (Şekil 5). Grup I ve Grup II populasyonlarında IL-1 α -889 C/T polimorfizminin allel frekans dağılımları Tablo 6'da sunuldu. IL-1 α -889 C/T polimorfizmi için C allel frekansı Grup I' de %72.22 ve Grup II' de %75.21 dir. T allel frekansı dağılımı Grup I' de %27.77 ve Grup II' de %24.78 dir. Koroner Arter hastalarında IL-1 α -889 C/T polimorfizminde allel T frekansı Grup I' de fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.462$ OR=1.16; %95 CI=0.77-1.76).

Tablo 6: Allel ve Genotip Frekansı Dağılımları ve Risk Katsayıları

Polimorfizm	Hasta n (%) (GrupI)	Kontrol n (%) (GrupII)	OR % 95 CI	P değeri
IL-1				
C	169(72.22)	176(75.21)		
T	65 (27.77)	58(24.78)	1.16(0.77-1.76)	0.462
CC	64(54.70)	70(59.82)		
CT	41(35.04)	36(30.76)	1.24(0.71-2.18)	0.443
TT	12 (10.25)	11(9.40)	1.19(0.49-2.89)	0.696

Grup I ve Grup II populasyonları arasında IL-1 α -889 C/T polimorfizminin genotip frekansına bağlı hastalık için risk tahminleri Tablo 6'da verilmiştir. IL-1 α -889 C/T polimorfizminde CC genotipinin CT genotipiyle karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı ($p=0.443$, OR= 1.24%95 CI=0.71-2.18), TT genotipi ile karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmedi ($p= 0.696$, OR=1.19; %95CI =0.49-2.89). Bu çalışma sonucu gösteriyor ki; CT genotipi taşıyan bireylerin CC genotipi taşıyan bireylere göre Koroner Arter hastalığına yakalanma riski değişiklik göstermemektedir. TT genotipi taşıyan bireylerin ise, CC genotipi taşıyan bireylere göre Aterosklerotik

Koroner Arter hastalığına yakalanma riskinin daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda, gittikçe artan bir rol üstlenmektedir (112). Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9' dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (112). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre, Türkiye'de 3.1 milyon koroner kalp hastasının, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir (113). Kalp hastalıkları 1990 yılından bugüne kadar yılda % 6.4 oranında (yılda 200 bin kişi) arttığı tespit edilmiştir. Ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların fatal olan 90 bini çıkarılınca, 300 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır (113). TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.1, kadınlarda binde 3.4 olarak tespit etmiştir. Nedeni bilinen ölüm vakaları arasında koroner kalp hastalığı ölümü % 40'lık bir pay ile başı çekmektedir (113). Türkiye koroner mortalite açısından Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (113).

Ateroskleroz arter duvarının intima tabakasındaki değişimlerin, lipidlerin, kanın diğer yapı taşlarının ve dokunun yerel birikiminden oluşan değişikliklerin bir kombinasyonudur. Ateroskleroz sistemik bir hastalık olarak kabul görmüştür. Yıllar içerisinde önem kazanarak gelişmiş ülkelerin yaşam kalitesini arttırmakta önemli bir toplum sorunu olarak ele aldığı başlı başına bir hastalık haline geldi (114,115).

Ateroskleroz; serebral, kardiyak, periferik etkileri ile multisistemik bulgular verebilmesine karşın, kardiyak etkileri nedeniyle sıkça ön plana çıkmış ve diğer sistemleri etkileyen aterosklerozun kardiyak olayların da habercisi olabileceği düşünülmüştür. 2002'de yayınlanan National Cholesterol Education Program(NCEP)'a göre koroner dışı aterosklerotik hastalığı olanların kardiyak

olay geçirme riskinin koroner kalp hastalığı olanlarla aynı olduğunu belirtilmiştir ve bu hastalıkların koroner kalp hastalığı ile eşdeğer olduğu kabul edilmiştir (116). Bu durum araştırmacıları aterosklerozun etiyopatogenezini araştırmaya yöneltmiştir.

Koroner arter hastalığının patogenezi multifaktöriyel olmasına rağmen inflamatuvar mekanizmalar ateroskleroz üzerinde temel bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle son 10 yılda moleküler tıptaki ilerlemeler sayesinde inflamatuvar sürecin ateroskleroz başlangıç ve ilerleyişinde öneminin sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür.

Kalp hastalıklarının tedavisinin önemli bölümlerinden biri hastalığa ilişkin risk faktörlerinin belirlenip, kontrol altına alınarak gelişiminin engellenmesidir. NCEP tarafından yapılan üçüncü erişkin tedavi paneli ile diğer çalışmalarda ateroskleroz için bildirilen risk faktörleri; yüksek serum total kolesterol ve düşük-dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yükselmiş kan basıncı (kan basıncının 140/90 üzerinde oluşu veya antihipertansif ilaç kullanma), sigara içme, ileri yaş (erkekler için 45 yaş, kadınlar için 55 yaş üzerinde olma), trigliserit (TG), aile öyküsü, cinsiyet, obezite, lipoprotein (a) (Lp (a)), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri olarak bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda da etkinliği iyi bilinen cinsiyet, yaş dağılımı, kolesterol, tansiyon ve diyabet gibi demografik veriler de araştırıldı.

Aterosklerozisin erken lezyonları çocukluk çağında görülmesine rağmen, asıl hastalık insidansı her yıl artmaya devam eder. 60 yaşındaki miyokard infarktüsü insidansı, 40 yaşındakinin beş katından fazladır (118). Yaş ortalaması açısından çalışma grubunun 61.06 ± 6.81 , kontrol grubunun ise 59.47 ± 7.14 yaş ortalamasına sahip olduğu ve iki grubun yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p: 0.384$). Bu durum çalışmanın planlanmasında benzer yaş gruplarının çalışmaya dahil edilmesinin bir sonucu olarak yorumlanmıştır.

Erkeklerde aterosklerozis insidansı kadınlardan daha fazladır. Kadınlar menapoza kadar aterosklerotik hastalıklardan daha az etkilenirler. Bu nedenle miyokardiyal infarktüs premenopozal kadınlarda daha nadirdir. Menopozdan sonra kadınlarda hormonal koruma azalır ve 7 ve 8. dekadlarda miyokardiyal infarktüs insidansı erkek ve kadınlarda eşit olur. 35-50 yaş arası kadınlarda koroner arter hastalığı nedeniyle oluşan mortalite, erkeklerinkinin beşte biridir (117). Çalışmamızda cinsiyet dağılımı, çalışma grubunun 78(%66.66) erkek ve 39(%33.33) kadın bireyden, kontrol grubu ise 49(%41.88) erkek ve 68(%58.11) kadın bireyden oluşuyordu. Bu dağılımın çalışma grubunda erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu durum ateroskleroz hastalarının seçiminde uygun kriterlere uyulduğunun bir neticesi olarak kabul edildi.

DeneySEL ve klinik çalışmalar, aterosklerozun önde gelen nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu göstermektedir. Aterosklerozun ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). Damar duvarına girip okside olan LDL, sitokinlerin salınımının stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu ile endotelial hasar oluşturup aterosklerozu hızlandırır. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasında ters orantı vardır. HDL kolesterolün 1 mg/dl'lik artışının koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 azalttığı ortaya konulmuştur (118). Bizim çalışmamızda, diğer önemli risk faktörü olan hiperlipidemi açısından çalışma grubunda 43(%36.75) bireyde hiperkolestrolemi saptanırken, kontrol grubunda sadece 28(%23.93) bireyde bu risk faktörü saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi ($p: 0.033$).

Sigara değişik yollarla aterosklerozu hızlandırmaktadır. Kanda meydana getirdiği bazı toksik maddelerle trombositlerin agregasyonunu kolaylaştırmakta, miyokardın oksijen kullanımını düşürmekte, kanda karbonmonoksit miktarını artırarak damar intimasında hipoksi meydana getirmektedir. Oluşan hipoksi sonucu, lipidlerin intimada aterom plakları oluşturması ve bu plaklara kalsiyum birikmesi artmaktadır. Sigara içimi lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine

doğrudan etkili olmakta, HDL-kolesterolü azaltırken, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterolü arttırmaktadır. Sigaranın ayrıca insülin rezistansına yol açtığı da bildirilmektedir (119). Bizim çalışmamızda aktif sigara içiciliği açısından gruplar karşılaştırıldığında, çalışma grubunda 62(%52.99) birey aktif sigara içicisiyken, kontrol grubunda 51(%43.58) bireyin sigara içtiği saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.151$).

Framingham Heart çalışmasında 130-139/ 85-89 mmHg kan basıncı değerleri 120/80 mmHg'dan düşük değerlerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler risk oluşumu yönünden 2 kat daha fazla risk taşımaktadır (120). Bizim çalışmamızda hipertansif dağılım açısından ise çalışma grubunda 81(%69.23) aterosklerotik bireyde hipertansiyon mevcutken, kontrol grubunda 32(%27.35) bireyde yüksek tansiyon bulundu. Bu dağılımda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$).

DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) çalışması Avrupalı kadın ve erkeklerde yapılmıştır. Kardiyovasküler mortalite ile hiperinsülinemi, açlık şekeri insülini veya HOMAIR (Homeostasis Model Assessment of insulin Resistance) arasındaki ilişki diyabeti olmayan erkek ve kadınlarda diğer risk faktörlerine bağlı olmaksızın anlamlı bulunmuştur (121). Bizim araştırmamızda da çalışma grubundaki 42(%35.89) bireyde diyabet varlığı izlenirken, kontrol grubunda 41(%35.04) bireyde diyabet saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0.89$).

Tüm bu risk faktörü dağılımlarının çoğunluğunda çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanması, iki grubun risk faktörü açısından benzer olmadığını düşündürse de, ciddi anlamda aterosklerozla birlikteliği kanıtlanan bu risk faktörlerinin çalışma grubunda fazla olmasının doğal bir sonuç olduğunu akla getirmekte. Ayrıca doğumla başlayan bir süreç olarak nitelendirilen aterosklerozun, risk faktörlerinin kontrol grubunda düşük seviyede olması, bu grubun doğru bir şekilde sağlıklı bireylerden oluşturulduğu

göstermektedir. Tüm bu risk faktörlerinin enflamasyonla birlikteliği ve aterosklerozda ayrıca ortaya konmuş immun mekanizmalar sebebiyle, ateroskleroz zeminindeki inflamatuvar olayların, regülatuar mekanizmalarla birlikte ayrıca gözden geçirilmesi ile anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Etiyopatogenez araştırmaları sonucunda hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında, ilk olarak subendoteliyal intimada, kan kaynaklı lipidlerin ve endoteliyum yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görüldüğü saptanmıştır (122). Bu intimal reaksiyon ve bu reaksiyona karşı organizmanın immün cevabı sonucu oluşan ilerleyici döngü, immün reaksiyonun ateroskleroz ve sonuçları üzerine etkilerinin ortaya konmasının önemini göstermektedir.

Ateroskleroziste genel olarak inflamatuvar sitokinler, reseptör düzeylerini azaltma eğilimindedirler, buna karşılık makrofaj gelişimi ve farklılaşmasını uyarıcı sitokinler reseptör düzeylerini artırır. Bu durum, dikkatimizin yağlı çizgilenmenin inflamatuvar/immun yönlerine odaklanmasına neden olmaktadır. İnsan aterosklerotik plağında T hücrelerinin çoğu makrofaj aktivasyonu ve enflamasyona neden olan TH1 tipindedir (123). En önemli TH-1 sitokini, önemli vasküler aktivitesi bulunan interferon gamma (INF- γ) dır. INF- γ major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu arttırmak üzere makrofajları uyarır, TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır, proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen ve nitrik oksit (NO) radikalleri oluşmasına neden olur. TNF- α prokoagulan aktiviteyi uyarır. Tüm bu etkiler aterosklerozun uyarılması anlamına gelmektedir (124). Güncel araştırmalarla birlikte, T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endoteliyal hücreler, astrositler, kemik iliğı stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilen inflamatuvar sitokinler ateroskleroz patogenezinde giderek artan bir şekilde araştırma konusu olmuştur. Bu iskemi ve reperfüzyon modellerinin de sıkça gündeme geldiğı bu araştırmalarda IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α gibi sitokinler araştırılmıştır (125,126,127). Bu inflamatuvar olayların benzer

özelliğ göstermesine karşın, bireysel ırksal veya anlık farklı davranışları bunların regülasyonundan sorumlu genlerin ortaya konması çabalarını arttırmıştır. Günümüzde artık aterosklerozis ve arteriyel tromboziste enflamasyon ve genetik 2 önemli mekanizma olarak kabul görmektedir. İnvitro çalışmalar ve hayvan deneyleri klinik olarak kronik stabil anjina, anstabil anjina ve akut miyokard infarktüsünde inflamatuvar belirteçlerin belirleyici değerlerde yükseldiğini desteklemektedir. Yine çalışmalar inflamatuvar sistemdeki genetik varyasyonun koroner arter hastalığı riskini arttırdığını desteklemektedir. Genetik düzenlemedeki farklılıklar neden bazı insanlarda hastalık gelişmeyip bazılarında neden daha şiddetli inflamatuvar reaksiyon geliştiğini açıklayabilir (127,128). Yapılan bazı çalışmalar aterosklerozla bazı genlerin ilişkisini ortaya koymayı başarmıştır. IL-1 geni ile ilgili bir İngiliz çalışmada IL-1 gen varyantlarının hastalığın varlığı ya da yaygınlığı ile anlamlı ilişki saptanmamış, ancak IL-1Ra 2 homozigotları tek damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (129). Yine bir kohort çalışmasında stent uygulanan hastalarda stent sonrası koroner restenozla IL-1 gen mutasyonu arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır (130). P- Selektin ve CD-14 genleri de bu konuda etkin olabileceği iddia edilen diğer genlerden bazılarıdır (131). IL-1'nin az ya da çok hastalık patogenezinde etkisi olduğu gösterilen pek çok otoimmün hastalık ile IL-1RN VNTR Polimorfizmi incelenmiş olup bu hastalıklardan biri de KAH olarak gösterilmektedir. Francis ve ark. çalışmasında IL-1RN2 allelinin tek damar hastalığı ile ilişkili olduğu ama üç damar hastalığı ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (132). Vohnout ve ark. çalışmalarında IL-1RN VNTR Polimorfizminin KAH ile ilişkisinin olmadığını gösterilmiştir (133). Indranil Banerjee ve ark. Hindistan popülasyonunda inflamatuvar gen polimorfizm ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Tek nükleotid polimorfizmi olarak CD14 (-159 C/T), TNFa (-308 G/A), IL-1a (-889 C/T), IL-6 (-174 G/C), PSMA6 (-8 C/G), ve PDE4D (SNP83 T/C) genlerine bakılmış hiç birinde anlamlı bir beraberlik gösterilememiş (134).

Bütün bu sonuçlar dahilinde ateroskleroz serebral, kardiyak ve periferik damarları etkilemesine karşın, kardiyak etkilerin ön planda olması nedeniyle bizim

çalışmamızda koroner ateroskleroz ve IL-1 α -889 C/T gen polimorfizminin ilişkisi araştırıldı. Bu çalışmada IL-1 α -889 C/T gen polimorfizmi agaroz jel üzerinde yürütülerek sonuçlar UV ışık altında okundu. IL-1 α -889 C/T polimorfizmi için C allel frekansı Grup I' de %72.22 ve Grup II' de %75.21 saptandı. T allel frekansı dağılımı Grup I' de %27.77 ve Grup II' de ise %24.78 saptandı. Koroner arter hastalarında IL-1 α -889 C/T polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.462 OR=1.16; %95 CI=0.77-1.76). IL-1 α -889 C/T polimorfizminde CC genotipinin CT genotipiyle karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı (p=0.443, OR= 1.24 %95 CI=0.71-2.18). TT genotipi ile karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmedi (p=0,696, OR=1.19; %95CI =0.49-2.86). Bu çalışma sonucu gösteriyor ki; CT genotipi taşıyan bireylerin CC genotipi taşıyan bireylere göre koroner arter hastalığına yakalanma riski değişiklik göstermemektedir. TT genotipi taşıyan bireylerin ise, CC genotipi taşıyan bireylere göre koroner arter hastalığına yakalanma riski istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Allel frekansının ve gruplar arasındaki genotipik dağılımının istatistiksel olarak anlamlı fark olamaması etkinliği gösterilen bu sitokin regülasyonunun, IL-1 α -889 C/T geni regülasyonu dışında çevresel, ırksal ve anlık organizma cevabı gibi mekanizmaların da etkisi altında olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada koroner ateroskleroz grubu ile sağlıklı grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak benzerdi.
- Bu çalışmada Grup I' de erkek cinsiyet dağılımı Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazlaydı.
- Bu çalışmada Grup I' de aktif sigara içiciliği Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Bu çalışmada Grup I' de hipertansif birey sayısı Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazlaydı.
- Bu çalışmada Grup I' de diyabetik birey sayısı Grup II' ye göre istatistiksel olarak bulunmadı.
- Bu çalışmada Grup I' de hiperkolesterolemi saptanan birey sayısı Grup II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derece fazlaydı.
- Bu çalışmada IL-1 α -889 C/T gen polimorfizmi ile ateroskleroz arasında ilişki araştırılmış, IL-1 α -889 C/T gen mutasyonunun aterosklerozla direkt ilişkili saptanmamıştır

7. YORUM

Tek gen polimorfizmleri sıklıkla tekrarlanan bir durum değildir. Irksal ve genotipik özellikleri her zaman fenotipik yansımalar meydana getirmeyebilir. Ateroskleroz gibi yaş, cinsiyet gibi faktörlere kuvvetle bağlı olan bir hastalıkta gen mutasyonları hemen bulgu vermeyip yaş, hormonal durum gibi etkenlerle baskılanıp, ortaya çıkacak sonuçların farkında olunmayabilir. Bu nedenle uygun koşullar ve multifaktöriyel özellikler göz önünde tutularak geniş tabanlı çalışmalar yapılmalıdır. Referans çalışmalarda serum IL-1 α seviyeleri ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olabileceği raporlanmasına karşın, bizim çalışmamızda bu sitokinin regülasyonundan sorumlu gen mutasyonunun anlamlı saptanmaması, bu sitokin düzeylerinin çevresel, irksal ve anlık organizma cevabı gibi başka mekanizmalarca da regüle edilebileceğini düşündürmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58:513-22.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-71.
3. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-50.
4. Christopher KG, Joseph LW. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell*, 2001;104:503–516
5. Borish L, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 460-75.
6. Ericson, K.; Saldeen, T.G.P.; Lindquist, O.; Pahlson, C.; Mehta, J.L.: “Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis”, *Circulation*, 101 (2000) 2568-2571
7. Lendon, L.C.; Davies, M.J.; Born, G.V.R.; Richardson, P.D.: “Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased”, *Atherosclerosis*, 87 (1991) 87-90.
8. Moreno, P.R.; Falk, E.; Palacios, I.F.; Newell, J.B.; Fuster, V.; Fallon, J.T.: “Macrophage infiltration in Acute Coronary Syndromes”, *Circulation*, 90 (1994) 775-778.
9. Tsimikas, S.; Witztum, J.L.: “Measuring circulating oxidized Low-Density lipoprotein to evaluate coronary risk”, *Circulation*, 103 (2001) 1930-1932.
10. Arend, W.P.: ”The balance between IL-1 and IL-1 Ra in disease“, *Cytokine & Growth Factor Rev.*, 13 (2002) 323-340.
11. Clay, F.E.; Cork, M.J.; Tarlow, J.K.; Blakemore, A.I.; Harrington, C.I.; Lewis, F.; Duff, G.W.: ”Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism associated with lichen sclerosis”, *Human Genetics*, 94 (4) (1996) 404-410.
12. Ross, R.: “The pathogenesis of atherosclerosis-an update”, *NEJM*, 314 (8) (1986) 488-498.
13. Dursun E, Gezen-Ak D, Ertan T, Bilgiç B et al. “Interleukin-1 α -889 C/T Polymorphism in Turkish Patients with Late-Onset Alzheimer’s Disease” *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:82–87

14. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7-12.
15. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
16. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 1.1.1-12
17. Lee AJ, Price JF, Russell MJ. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2004; 110:3075.
18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135
19. Ridker PM: Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363.
20. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105.
21. Kardiyoloji Mini atlas. 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003. p. 155-162.
22. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*. 1992 Apr;39 (2):110-27.
23. Maseri A, Lanza GA, Sanna T, Rigattieri S. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch37, p. 1123-1125.
24. Khan MG. *Heart Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach*. Pennsylvania USA. Williams&Wilkins; 1996. p.3-4 and 133.
25. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410
26. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 2.13.1-19

27. Asplund K. Epidemiology of cardiovascular diseases. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p.1.2.1-13
28. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-198.
29. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
30. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995; 130:580-600.
31. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
32. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999; 318: 538.
33. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
34. Jamrozik K. Risk factors and lifestyle interventions. . In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001. p. 1.3.1-5
35. Böttcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 299-302.
36. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 871-876.
37. Grines CL, Topol EJ, O'neill WW, et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 298-303.
38. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for myocardial infarction: Mechanism of the "smoker's paradox" from GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222-1229.

39. Lundergan CF, Reiner JS, Mc Carthy WF, et al. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: Importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen-The GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. J AM Coll Cardiol* 1998; 32: 641-647
40. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:617-621.
41. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
42. 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertension* 1999; 17(2):151-183
43. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel Statement. *Circulation* 1999; 99: 2480-2484.
44. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667
45. Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule -1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* 1993; 92:538-9.
46. Lawrence R, Chang L, Seibenlist U. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF- κ B-like activity. *J Biol Chem* 1994; 269:28913-8.
47. Porreca E, Febbo C, Reale M. MCP-1 is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 34(1):58-65.
48. Rosenfeld ME, Yia-Herttuala S, Lipton BA. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* 1992; 140:291-300.
49. Jovinge S, Nilsson A, Rengstrom J. TNF α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler-Thromb* 1997; 17(3):490-7.

50. Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A. Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:661-74.
51. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against bFGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 88:3739-43.
52. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1431-38.
53. Fosyth EA, Aly HM, Najjar SF. TGF b inhibits the proliferative effect of insulin vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 23(5):432-6.
54. Yamashita J, Itoh H, Ogawa Y. Opposite regulation of Gax homeobox expression by Ang II. *Hypertension* 1997; 29(1):381-7.
55. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.
56. Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog-Cardiovasc Dis* 1997; 39(49):325-42.
57. Pencera P, Minuz P, Rossi L. Post ischemic hyperemia is subject with lower limbs obstructive arteriopathy: role of PGI₂ and ET. *Angiology* 1997;48(2):149-55.
58. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 (4):1-6
59. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *T Klin Tıp Bilimleri* 1998;18: 77-84
60. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C (2007). *Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology*, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2007;320
61. Atkins, E.: "Pathogenesis of fever", *Physiol.Rev.*, 40 (1960) 580-646.
62. Dinarello, C.A.: Goldin, N.P.; Wolff, S.M.: "Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogens", *J.Exp. Med.*, 139 (1974) 1369-1381.
63. Dinarello, C.A.: "Interleukin-1 and Interleukin-1 Antagonism" *Blood* 77 (8) (1991) 1627-1652.
64. Dinarello, C.A.: "Biology of interleukin-1" *FASEB. J.* (2) (1988) 108-116.
65. Dinarello, C.A.: "Interleukin-1", *Cytokine&Growth Factors Reviews*, 8 (4) (1997) 253-265.

66. Auron, P.E.; Webb, A.C.; Rosenwasser, L.J.; Mucci, S.F.; Rich, A.; Wolff, S.M.; Dinarello, C.A.: "Nucleotide sequence of human monocyte interleukin-1 precursor cDNA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81 (1984) 7907-7911
67. Clark, B.D.; Collins, K.L.; Gandy, M.S.; Webb, A.C.; Auron, P.E.: "Genomic sequence for human prointerleukin-1 beta: Possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin-1 alpha gene", *Nucleic Acids Research*, 14 (1986) 7897-7914
68. Furutani, Y.; Notake, M.; Fukui, T.; Ohue, M.; Nomura, H.; Yamada, M.; Nakamura, S.: "Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin-1 alpha", *Nucleic Acids Research*, 14 (8) (1986) 3167-3179.
69. Sims, J.E.; March, C.J.; Comsan, D.; Widmer, M.B.; Mac Donald, H.R.; Mc Mahan, C.J.; Grubin, C.E.; Wignall, J.M.; Jackson, J.L.; Call, S.M.; Friend, D.; Alpert, A.R.; Gillis, S.; Urdal, D.L.; Dower, S.K.: "cDNA expression cloning of the IL-1 Receptor, a member of the Immunoglobulin superfamily", *Science*, 241 (1988) 585-589
70. Webb, A.C.; Collins, K.L.; Auron, P.E.; Eddy, R.L.; Nakai, H.; Byers, M.G.; Haley, L.L.; Shows, T.B.: "Interleukin-1 gene (IL-1RN) assigned to long arm of human chromosome 2", *Lymphonie. Res.*, 5 (1986) 77-85
71. Lafage, M.; Maroc, N.; Dubreuil, P.; Malefijt, R.; Pebusque, M.J.; Carcassonne, Y.; Mannoni, P.: "The Human Interleukin-1 α Gene is Located on the long arm of chromosome 2 at Band q13", *Blood*, 73 (1) (1989) 104-107.
72. Copeland, N.G.; Silan, C.M.; Kingsley, D.M.; Jenkins, N.A.; Cannizzano, L.A.; Croce, C.M.; Huebner, K.; Sims, J.E.: "Chromosomal location of murine and human IL-1 Receptor genes", *Genomics*, 9 (1991) 44-50.
73. McMahan, C.J.; Slack, J.L.; Mosley, B.; Cosman, D.; Lupton, S.D.; Brunton, L.L.; Grubin, C.E.; Wignall, J.M.; Jenkins, N.A.; Brannan, C.I.: "A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types", *EMBO.J.*, 10 (1991) 2821-2831.
74. Nicklin, M.J.H.; Weith, A.; Duff, W.G.: "A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist genes", *Genomics*, 19 (1994) 382-384.
75. Sims, J.E.; Painter, S.L.; Gow, I.R.: "Genomic organization of the type I and type II IL-1 Receptors", *Cytokine*, 7(6) (1995) 483-490.

76. Greenfeder, S.A.; Nunes, P.; Kwee, L.; Labow, M.; Chizzonite, R.A.; Ju, G.: "Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 Receptor complex", *J. Biol. Chem.*, 270(23) (1995) 13757- 13765.
77. Dale, M.; Hammond, D.W.; Cox, A.; Nicklin, M.J.H.: "The human gene encoding the interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) maps to chromosome 3q28 by Fluorescence in situ hybridization and radiation hybrid mapping", *Genomics*, 47 (1998) 325-326.
78. Nicklin, M.J.H.; Barton, J.L.; Nguyen, M.; Fitzgerald, M.G.; Duff, G.V.; Kornman, K.: "A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster", *Genomics*, 79 (5) (2002) 718-725.
79. Taylor, L.S.; Renshaw, B.R.; Garka, K.E.; Smith, R.E.; Sims, J.E.: "Genomic organization of the interleukin-1 locus", *Genomics*, 79 (5) (2002) 726-733
80. Dinarello, C.A.; Wolff, S.M.: "The role of interleukin-1 in disease", *NEJM*, 328 (2) (1993) 106-113.
81. Arend, W.P.; Malyak, M.; Guthridge, C.J.; Gabay, C.: "Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology", *Annu Rev Immunology*, 16 (1998) 27-55.
82. Bevilacqua, M.C.; Pober, J.S.; Majeau, G.R.; Cotran, R.S.; Gimbrone, M.A.: "IL-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells", *J. Exp. Med.*, 160 (1984) 618-623.
83. Raines, E.W.; Dower, S.K.; Ross, R.: "Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblast and Smooth muscle cell is due to PDGF-AA", *Science*, 243 (1989) 393-396.
84. Gordon, D.; Reidy, A.; Benditt, E.P.; Schwartz, M.: "Cell proliferation in human coronary arteries", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87 (1990) 4600-4604.
85. Boraschi, D.; Rambaldi, A.; Sica, A.; Ghiara, P.; Colotta, F.; Wang, J.M.; Ross, M.; Zoia, C.; Remuzzi, G.; Bussolino, F.; Scapigliati, G.; Stoppacciaro, A.; Ruco, L.; Tagliabue, A.; Mantovani, A.: "Endothelial cells express the Interleukin-1 receptor type 1", *Blood*, 78(5) (1991) 1262-1267
86. Loppnow, H.; Bil, R.; Hirt, S.; Schönbeck, U.; Herzberg, M.; Werdan, K.; Rietschel, E.T.; Brandt, E.; Flad, H. D.: "Platelet-derived IL-1 induces cytokine production, but not proliferation of human vascular smooth muscle cells", *Blood*, 91 (1) (1998) 134-141.
87. Biasucci, L.M.; Liuzzo, G.; Fantuzzi, G.; Caligiuri, G.; Rebuffi, A.G.; Ginnetti, F.; Dinarello, C.A.; Maseri, A.: "Increasing levels of IL-1Ra and IL-6 during the

- first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of inhospital coronary events”, *Circulation*, 99 (1999) 2079-2084.
88. Libby, P.; Ridker, P.M.; “Novel inflammatory markers of coronary risk”, *Circulation*, 100 (1999) 1148-1150.
89. Pasceri, V.; Willerson, J.T.; Yeh, Edward, T.H.: “Direct proinflammatory effect of C- Reactive Protein on human endothelial cells”, *Circulation*, 102 (2000) 2165-2168
90. Nicklin, M.J.H.; Hughes, D.E.; Barton, J.L.; Ure, J.M.; Duff, G.W.: “Arterial inflammation in mice lacking the interleukin-1 receptor antagonist gene”, *J.Exp. Med.*, 191 (2) (2000) 303-311.
91. Simon, A.D.; Yazdani, S.; Wang, W.; Schwartz, A.; Rabbani, L.E.: “Circulating levels of Interleukin-1 β , a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable versus stable angina“, *J. Throm. Thrombolysis.*, 9 (2000) 217-222.
92. Suwaidi, J.A.; Hamasaki, S.; Higano, S.T.; Nishimura, R.A.; Holmes, D.R.; Lerman, A.: ”Long-term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction”, *Circulation*, 101 (2000) 948-954.
93. Tedgui, A.; Mallat, Z.: “Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall”, *Circ. Res.*, 88 (2001) 877-887.
94. Zwaka, T.P.; Hombach, V.; Torzewski, J.: ”C-Reactive Protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages”, *Circulation*, 103 (2001) 1194-1197.
95. Saadeddin, S.M.; Habbab, M.A.; Ferns, G.A.: ”Markers of inflammation and coronary artery disease ”, *Med. Sci. Monit.*, 8 (1) (2002) RA5-12.
96. Hsu, H.Y.; Wen, M.H.: “Lipopolysaccharide- mediated reactive oxygen species and signal transduction in the regulation of Interleukin-1 gene expression”, *J. Biol. Chem.*, 277 (25) (2002) 22131-22139.
97. Hsu, H.Y.; Chiu, S.L.; Wen, M.H.; Chen, K.Y.; Hua, K.F.: “Ligands of macrophage scavenger receptor induces cytokine expression via differential modulation of protein kinase signaling pathways”, *J. Biol. Chem.*, 276 (31) (2001) 28719-28730.
98. Patti, G.; D’Ambrosio, A.; Dobrina, A.; Dicunzio, G.; Giansante, C.; Fiotti, N.; Abbate, A.; Guarnieri, G.; Di Sciascio, G.: ”Interleukin-1 Receptor Antagonist: A sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease”, *J. Thromb. Thrombolysis.*, 14 (2) (2002) 139-143.

99. Devlin, C.M.; Kuriakose, G.; Hirsch, E.; Tabas, I.: "Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99 (9) (2002) 6280-6285.
100. Strike, P.C.; Steptoe, A.: "Depression, stress and the heart", *Heart*, 88 (2002) 441-443.
101. Corti, R.; Fuster, V.; Badimon, J.J.: "Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes", *Am. J. Coll. Cardiol.*, 41 (4) (2003) 7S- 14S.
102. Fan, J.; Watanabe, T.: "Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis", *J. Atheroscler. Thromb.*, 10 (2003) 63-71.
103. Wahre, T.; Yndestad, A.; Smith, C.; Haug, T.; Tunheim, S.H.; Gullestad, L.; Froland, S.S.; Semb, A.G.; Aukrust, P.; Damas, J.K.: "Increased expression of IL-1 in coronary artery disease with downregulation effects of HMG-CoA reductase inhibitors", *Circulation*, 109 (2004) 1966-1972.
104. Patti, G.; D'Ambrosi, A.; Mega, S.; Giorgi, G.; Zardi, E.M.; Zardi, D.M.; Dicuonzo, G.; Dobrina, A.; Di Sciascio, G.: "Early IL-1Ra elevation in patients with Acute Myocardial Infarction", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43 (2004) 35-38.
105. Aggarwal, A.; Schneider, D.J.; Terrien, E.F.; Sobel, B.E.; Dauerman, H.L.: "Increased coronary arterial release of IL-1Ra and soluble CD40 Ligand indicative of inflammation associated with culprit coronary plaques", *Am. J. Cardiol.*, 93 (2004) 6-9.
106. Andreotti, F.; Porto, I.; Crea, F.; Maseri, A.: "Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies", *Heart*, 87(2) (2002) 107-12
107. Yamada, Y.; Izowa, H.; Ichihara, S.; Takatsu, F.; Ishihara, H.; Hirayama, H.; Sone, T.; Tanaka, M.; Yokota, M.: "Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes", *NEJM*, 347 (24) (2002) 1916-1923.
108. Bennet, A.M.; Prince, J.A.; Fei, G.Z.; Lyrenas, L.; Huang, Y.H.; Wirman, B.; Frostegard, J.; de Faire, U.: "IL-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction", *Atherosclerosis*, 171 (2003) 359-367.
109. Brown, M.S.; Goldstein, J.L.: "Receptor- Mediated control of cholesterol metabolism", *Science*, 191 (1976) 150-154

110. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: a laboratory manual*. 2nd ed. N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989; 1659
111. Klein W, Tromm A, Griga T, Fricke H, Folwaczny C, Hocke M. ve ark. The polymorphism at position -174 of the IL-6 gene is not associated with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 45-47.
112. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
113. Altan Onat Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı, TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2009.
114. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E, Üner S. Aterosklerozda İmmun ve Moleküler Patogenez Türk Kardiyol Dern Ars 1996; 24: 371-378.
115. Cooper R, Cutler J, Des vigne-Nickens P. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
116. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106:3143.
117. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
118. Özkan Y, Koca SS, Gürsu F, Sonkaya E, Poyrazoğlu OK, Dönder E. Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin Tedavisinin Serum Paraoksonaz-1 Düzeyine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9(4):123-126
119. Algün E, Şekeroğlu R, Erkoç R, Özbek H, Alcı S, İlhan M ve ark. Sigara İçen Sağlıklı Gönüllülerde Çeşitli Aterosklerotik Risk Faktörlerinin Araştırılması ve Düşük Doz ACE İnhibitörü Kullanımının Bu Parametreler Üzerine Etkisi. *Van Tıp Dergisi* 1999; 6(3):10-14
120. Franklin SS, Gustin W, Wong ND. Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.

121. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria and European Diabetes Epidemiology Group. *Lancet* 1999; 354:617-621.
122. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272:685-8 123.
123. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U. ve ark. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145: 33-43.
124. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK ve ark. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97: 2130-8.
125. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006;8 (2):2.
126. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
127. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793-8
128. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21:1574-83
129. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, Dewberry RM, Gunn J, Stephens-Lloyd A. Ve ark. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:861-6.
130. Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ ve ark. Protective role against restenosis from an interleukin -1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2168-73.
131. Shimada K, Watanabe Y, Mokuno H, Iwama Y, Daida H, Yamaguchi H. Common polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is associated with acute myocardial infarction in Japanese men. *Am J Cardiol* 2000;86:682-4.
132. Francis, S.E.; Camp, N.J.; Burton, A.J.; Dewberry, R.M.; Gunn, J.; Stephens-Lloyd, A.; Cumberland, D.C.; Gershlick, A.; Crossman, D.C.: "IL-1Ra gene

polimorphism and restenosis after coronary angioplasty”, *Heart*, 86 (2001) 336-340.

133. Vohnout, B.; Di Castelnuovo, A.; Trotta, R.; D’Orazi, A.; Panniteri, G.; Montali, A.; Don, M.B.; Arca, M.; Iacoviello, L.: “IL-1 gene cluster polimorphisms and risk of coronary artery disease”, *Haematologica*, 88 (1) (2003) 54-60.
134. Banerje I, Pandey U, Hasan O, Parihar R, “Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population” *J Thromb Thrombolysis* (2009) 27:88–94