

TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



KORONER ARTER HASTALARINDA
İNERLEUKİN 17A ve LOX-1LDL GEN POLİMORFİZMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aymen RJAB

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan İPEK

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Beni bu günlere getiren, büyüten, annem ve babama....

Tüm asistanlığım boyunca hep yanımda olduğunu hissettiğim ve araştırmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı tez danışmanı hocam Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Gökhan İPEK'e

Bu süreçte kendilerinden çok şey öğrendiğim, mesleki ufkumu genişleten hocalarım Prof. Dr. Kazım BEŞİRLİ'ye, Prof. Dr. K. Hasan TÜZÜN'e, Prof. Dr. Suat Nail ÖMEROĞLU'na, Prof. Dr. A. Kürşat BOZKURT'a,

Asistanlık hayatımın her aşamasında bilgi, deneyim ve azmi ile yol gösterici olan, zorlu süreçlerde benden yardımını esirgemeyen, bana yol gösteren Doç. Dr. Caner ARSLAN ve Doç. Dr. Deniz GÖKSEDEF'e,

Tezime olan destekleri için Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Burcu BAYOĞLU'na,

Birlikte asistanlık da yaptığımız ve uzmanlığı sürecinde de desteklerini bizden esirgemeyen Op. Dr. Ozan Onur BALKANAY'a

Kalp-Damar cerrahisi ihtisas dönemim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum ve şimdi farklı bölgelerde hekimlik vazifelerini hakkıyla ifa eden çok kıymetli meslektaşlarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünün gerek ameliyathane gerekse yoğun bakım ve serviste çalışan tüm hemşire, teknisyen ve yardımcı personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. TARİHÇE	4
3.1. KARDİYOPULMONER BYPASS VE KALP-AKCIĞER MAKİNESİ GELİŞİMİ.....	5
4. KORONER ARTER ANATOMİSİ.....	7
4.1. SAĞ KORONER ARTER	7
4.2. SOL ANA KORONER ARTER.....	8
4.2.1. SOL ÖN İNEN ARTER	8
4.2.2. SİRKÜMFLEKS ARTER	9
5. KORONER ARTER HİSTOLOJİSİ	10
6. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	11
6.1. NORMAL ENDOTEL YAPISI VE FONKSİYONLARI	11
6.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU.....	12
7. KORONER ARTER HASTALIĞI RISK FAKTÖRLERİ.....	13
7.1. YAŞ-CİNSİYET	15
7.2. AİLE HİKAYESİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN GENETİK DEĞERLENDİRME	16
7.3. SİGARA.....	17
7.4. HİPERTANSİYON	18
7.5. HİPERKOLESTEROLEMİ.....	18
7.6. DÜŞÜK HDL-KOLESTEROL DEĞERİ.....	19
7.7. DİABETES MELLİTUS	20
8. KORONER BYPASS CERRAHİSİ ENDİKASYONLARI	21

8.1. STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN KANITA DAYALI REVASKÜLARİZASYON	22
8.2. STABİL ANĞİNA VEYA SESSİZ İSKEMİDE REVASKÜLARİZASYON İÇİN ENDİKASYONLAR	22
8.2.1. ANATOMİYE GÖRE ALT GRUPLAR (PROGNOZ İÇİN)	22
8.2.2. ANATOMİYE GÖRE ALT GRUPLAR (SEMPTOMLAR İÇİN).....	22
8.3. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MIYOKARD ENFARKTÜSÜNDE KANITA DAYALI REVASKÜLARİZASYON.....	23
8.4. ACİL KABG.....	23
8.5. AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) VE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC) TARAFINDAN SAPTANAN KORONER ARTER BYPASS GREFT (KABG) ENDİKASYONLARININ ANGINA DURUMUNA GÖRE ANA HATLARI	23
8.5.1. ASEPTOMATİK VE HAFİF ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI.....	23
8.5.2. STABİL ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI.....	24
8.5.3. STABİL OLMAYAN ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI.....	25
9. KONDÜİT SEÇİMLERİ	26
9.1. ARTERYEL GREFTLER	26
9.1.1. İNTERNAL MAMMARİAN ARTER	26
9.1.2. RADİAL ARTER	27
9.1.3. GASTROEPİPLOİK ARTER.....	27
9.1.4. DİĞER ARTERLER.....	27
9.2. VENÖZ GREFTLER.....	28
9.2.1. BÜYÜK SAFEN VEN (VSM).....	28
10. OKSİDE LDL RESEPTÖRÜ (LOX-1).....	29
11. İNTERLÖKİN 17A (IL17A).....	33
12. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
12.1. ÇALIŞMA GRUBU	37
12.1.1. PRİMER SONLANIM NOKTASI.....	37
12.1.2. SEKONDER SONLANIM NOKTASI	38
12.2.1.KULLANILAN KİMYASALLAR	38

12.2.2. KULLANILAN CIHAZLAR	38
12.2.3. YÖNTEMLER.....	39
12.2.3.1. Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu	39
12.2.3.2. DNA Konsantrasyonunun ve Saflığının Ölçülmesi.....	40
12.2.3.3. Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR).....	40
12.2.3.4. Primer ve Probların Hazırlanması.....	40
12.2.3.5. RT-PCR Koşulları ve Programı	41
12.2.3.6. OLR1 geni rs11053646, IL17A geni rs3819025 ve rs8193037 Genotiplerinin Belirlenmesi.....	43
13. CERRAHİ TEKNİK	44
14. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	45
15. BULGULAR VE SONUÇLAR.....	46
16. TARTIŞMA	54
17. KAYNAKLAR	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tavsiye Sınıfları	21
Tablo 2: Kanıt Düzeyleri	21
Tablo 3: OLR1 rs11053646 ve IL17A rs3819025 ve rs8193037 SNP'leri için PCR koşulları.	42
Tablo 4: LightCycler 1.5 PCR Programı	43
Tablo 5: KAH ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması	46
Tablo 6: KAH grubunda hasta damar sayısına göre grupların demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 7: KAH ve kontrol gruplarının OLR1 geni rs11053646 ((K167N) polimorfizmi genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması.....	49
Tablo 8: KAH ve kontrol gruplarının IL17A rs3819025 genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması.....	50
Tablo 9: KAH ve kontrol gruplarının IL17A rs8193037 genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması.....	51
Tablo 10: KAH grubunda OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotip dağılımlarının hasta damar sayısı açısından karşılaştırılması.....	52
Tablo 11: KAH risk faktörlerinin logistik regresyon ile incelenmesi	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sağ koroner arter.	8
Şekil 2: Sol ana koroner arter (sağ oblik).	9
Şekil 3: Koroner arter histoloji	10
Şekil 4: LOX-1'in aterosklerozdaki rolü.	30
Şekil 5: LOX-1- bağımlı sinyal iletimi.	32
Şekil 6: IL17'nin proaterogenik ve aterokoruyucu etkileri.	34
Şekil 7: IL17'nin aterosklerozdaki kabul edilen koruyucu ve patojenik etkileri.....	36
Şekil 8: OLR1 rs11053646 (K167N) Polimorfizmi Erime Pikleri.....	49
Şekil 9: IL17A rs3819025 Polimorfizmi Erime Pikleri.....	50
Şekil 10: IL17A rs8193037 Polimorfizmi Erime Pikleri.....	51

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACT	: Activated Clotting Time (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
AKS	: Akut koroner sendrom
AHA	: Amerikan Kardiyoloji Derneği
BKİ	: Beden kütle indeksi
CRP	: C-reaktif protein
CX	: Sirkumfleks arter
DALY	: Disability-Adjusted Life Year (Sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları)
ED	: Endotel disfonksiyonu
G-CSF	: Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
KABG	: Koroner arter bypass greftleme
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
İL17A	: İnterlökin 17A
İMA	: İnternal mammarian arter
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LMCA	: Sol ana koroner arter

LOX-1	: Lektin-benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1
OD	: Optik yoğunluk
OX-LDL	: Oksitlenmiş düşük-yoğunluklu lipoprotein
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
MI	: Miyokard infarktüsü
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NF-κB	: Nükleer faktör κB
NO	: Nükleer oksit
PKC	: Protein kinaz C
PKG	: Perkutan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner arter
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SD	: Standart sapma
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VSMC	: Vasküler düz kas hücre
VSM	: Vena safena manga
DALY	: Disability-adjusted life year (sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları)
DKH	: Düz kas hücreleri

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle iç duvarlarında plak oluşması sonucu daralması veya tıkanması olarak tanımlanmaktadır. KAH'ın klinik ve patolojik spektrumu kronik stabil anginadan, miyokard infarktüsü (MI) ve ani kardiyak ölümlere kadar gidebilmektedir. Aterogenez sırasında yükselen oksidatif stres, arter duvarındaki lipid oksidasyonunu artırmaktadır. İntimada biriken oksitlenmiş olan düşük-yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL), plak gelişimini ilerleterek hücre proliferasyonu ve ölümü arasında bir dengesizliğe neden olmaktadır. Deneysel ve epidemiyolojik veriler interlekin 17A (IL-17A)'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında yer alan pro-inflamatuvar bir sitokin olduğunu ve aterosklerotik lezyonlardaki makrofajları harekete geçirip bölgeye topladığı ve aktive ettiğini göstermektedir. IL-17A, plak destabilizasyonunda inflamatuvar süreçlere katılabilmekte ve akut koroner sendrom için kuvvetli bir belirteç olarak düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.'da KAH tanısı alan ve koroner bypass ameliyatı planlan 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrolde IL-17A ve LOX-1 genlerinin rollerinin araştırılması, hastalığın etyolojisi ve prognozuna olan etkilerinin prospektif olarak ortaya konması hedeflenmiştir. Çalışmamızda, LOX-1 geni K167N (rs11053646) polimorfizmi ile IL-17A rs3819025 ve rs8193037 polimorfizmleri gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile belirlendi. Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, OLR1 rs11053646 polimorfizmi genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.293$). Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, IL17A rs3819025 ve rs8193037 genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.457$, $p=1.00$). Hasta grubu hasta damar sayısına göre, OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve rs8193037 genotip frekansları ile karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları ile hasta damar sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.77$; $p=0.61$; $p=0.18$). Koroner arter hastalığı riski lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, bel çevresi artışının KAH riskini 1.14 kat artırdığı tespit edildi ($p=0.002$). BKİ artışı KAH riski ile ilişkili bulundu ($p=0.013$). Açlık kan şekeri ve trigliserid düzeylerinin hastalık riskini anlamlı olarak artırdığı bulundu ($p=0.006$, $p=0.035$). OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotipleri hastalık riski açısından değerlendirildiğinde,

OLR1 rs11053646 polimorfizmi CG+GG genotiplerinin KAH oluşumu için 6.277 kat risk oluşturduğu belirlendi ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı ($p=0.089$). Sonuç olarak, çalışmamız KAH gelişimini önlemek konusunda OLR1 geninin önemini vurgulamaktadır. Sonuçlarımızın anlamlı çıkmaması çalışma grubumuzun sınırlı sayıda olmasından kaynaklanabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, IL17A, LOX-1LDL, polimorfizm.



ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD), is defined as the formation of plaque on the inner walls of the coronary arteries and results narrowing or blockage due to atherosclerosis. The clinical and pathological spectrum of CAD can go up to chronic stable angina, myocardial infarction (MI) and sudden cardiac death. The increased oxidative stress during atherogenesis rises lipid oxidation in arterial wall. Oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) that accumulates in the intima, makes the progression of plaque development and causes an imbalance between cell proliferation and death. Experimental and epidemiological data suggest that IL-17A is a pro-inflammatory cytokine involving in the innate and adaptive immune responses. In a study, IL-17A was shown to recruit and activate macrophages in atherosclerotic lesions. IL-17A, may participate in the inflammatory processes in plaque destabilization and may be a marker for acute coronary syndrome. Based on this information, the aim of our study, is to investigate the roles of the IL-17A and LOX-1 genes in 100 CAD diagnosed patients who planned to be operated with coronary bypass surgery and 100 healthy controls in I.U. Cerrahpasa Medical Faculty Department of Heart and Vessel Surgery. LOX-1 K167N (rs11053646) and IL-17 rs3819025 and rs8193037 polymorphisms were determined with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). There was no significant difference in OLR1 rs11053646 genotype frequencies between CAD and controls ($p=0.293$). No significant difference was observed in IL17A rs3819025 and rs8193037 genotype frequencies between CAD and controls ($p=0.457$, $p=1.00$). There was no significant difference in OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 and rs8193037 genotype frequencies when CAD group was classified according to vessel stenosis degree ($p=0.77$; $p=0.61$; $p=0.18$). When CAD risk were evaluated with logistic regression model, waist circumference were found to increase CAD risk with 1.14 fold ($p=0.002$). Also BMI, fasting glucose and triglyserid levels were found to increase CAD risk ($p=0.013$, $p=0.006$, $p=0.035$). OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 and IL17A rs8193037 genotypes were also evaluated with CAD risk. OLR1 rs11053646 CG+GG genotypes were found to increase CAD risk 6.227 fold; however this result did not reach a significance level ($p=0.089$). In conclusion, our study emphasizes the clinical importance of OLR1 gene on the prevention of atherosclerosis. Since our results were not statistically significant, it may be due to the limited number of our study group.

Key word: Coronary artery disease ,IL17A, LOX-1LDL, polymorphism.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle iç duvarlarında plak oluşması sonucu daralması veya tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Koroner arter hastalığı, çok sayıda gen ve çevresel faktörün etkisi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörler aterosklerotik KAH riski için önemli rol oynamaktadır [1].

Ateroskleroz; majör elastik ve musküler arterleri tutan bir dejeneratif hastalıktır. Ateroskleroz gelişimi sırasında yükselen oksidatif stres ile arter duvarındaki lipid oksidasyonu yükselmektedir [2, 3]. İntimada biriken oksitlenmiş düşük-yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL), plak gelişimini ilerleterek hücre proliferasyonu ve ölümü arasında bir dengesizliğe neden olmaktadır [2, 4, 5]. Oksitlenmiş düşük-yoğunluklu lipoprotein (Ox-LDL)'nin vasküler hücrelere bağlanıp hücre içine alınması genellikle çöpçü reseptör-ilişkili endositoz ile olmaktadır. Bu reseptörler arasında lektin-benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1) bulunmaktadır.

DeneySEL ve epidemiyolojik veriler IL-17A'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında yer alan pro-inflamatuvar bir sitokin olduğunu göstermektedir [6-8]. Yapılan bir çalışmada, IL-17A'nın aterosklerotik lezyonlardaki makrofajları harekete geçirip o bölgeye topladığı ve aktive ettiğine dair önemli etkileri olduğu gösterilmiştir [7]. IL-17A, plak destabilizasyonunda inflamatuvar süreçlere katılabilmekte ve akut koroner sendrom (AKS) için kuvvetli bir belirteç olarak düşünülmektedir [9].

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.'da KAH tanısı alan ve koroner bypass ameliyatı planlan 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrolde IL-17A ve LOX-1 genlerinin rollerinin araştırılması, hastalığın etyolojisi ve prognozuna olan etkilerinin prospektif olarak ortaya konması hedeflenmiştir.

Koroner arter hastalığının kompleks bir hastalık olması ve patogenezinde genetik ve çevresel bileşenlerin etkileşerek birlikte rol oynamasından dolayı, çalışmamızda koroner bypass ameliyatı planlanan hastalarda LOX-1 geninde bulunan K167N (rs11053646) polimorfizmi ile IL-17A geninde bulunan rs3819025 ve rs8193037 polimorfizimleri genotip sıklıkları, KAH gelişimine yatkınlık oluşturması ve aterosklerotik tutulum derecesi açısından incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerin genellikle ateroskleroz nedeniyle iç duvarlarında plak oluşması sonucu daralması veya tıkanması olarak tanımlanmaktadır. KAH'ın klinik ve patolojik spektrumu kronik stabil anjından, miyokard infarktüsü (MI) ve ani kardiyak ölümlere kadar gidebilmektedir. KAH insidansı gelişen dünyada gittikçe artmakta ve dünyada en sık ölüm nedeni olarak görülmektedir [1]. KAH, çok sayıda gen ve çevresel faktörün etkisi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda KAH patogenezinde yer aldığı düşünülen aday genlerdeki polimorfizmler araştırılmaktadır. Genetik faktörler aterosklerotik KAH riski için önemli rol oynamaktadır [10].

Ateroskleroz patogenezi moleküler ve hücresel düzeylerde çoklu etkileşimleri içermektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu, lipid birikimi, reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimi, LDL oksidasyonu değişimi ve inflamasyon ateroskleroz patogenezindeki erken evre olgularıdır. Vasküler düz kas hücre (VSMC) proliferasyonu ve göçü, artan lipid birikimi, hücre apoptozu ile nekrozu ve vasküler yeniden modellenme; daha ileri düzeyde plağın yayılmasına neden olmaktadır. Daha geç evrelerde de, angiyogenez, kalsifikasyon, plak yırtılması ve tromboz oluşumları gerçekleşmektedir [11].

Ateroskleroz kronik inflamatuvar vasküler hastalık olup, patolojik olarak fazla lipid, kolesterol ve kolajen birikimi ile ve inflamatuvar hücrelerin arter intimasında birikmesi ile karakterizedir. Ateroskleroz gelişimi sırasında arter lümeni daralmakta, kan akımı engellenmektedir. Lipidden zengin plaklar inflamatuvar olup rüptür oluşturmaya eğilimli olarak tromboza yol açabilmektedir. Bu olay koroner veya serebral arterler gibi orta büyüklükteki arterlerde gerçekleştiğinde miyokard veya serebral infarktüsler gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar oluşturabilmektedir [12].

Aterogenez sırasında yükselen oksidatif stres, arter duvarındaki lipid oksidasyonunu arttırmaktadır [2, 3]. İntimada biriken oksitlenmiş olan düşük-yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL), plak gelişimini ilerleterek hücre proliferasyonu ve ölümü arasında bir dengesizliğe neden olmaktadır [2, 5, 13]. Oksitlenmiş düşük-yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL)'nin vasküler hücrelere bağlanıp hücre içine alınması genellikle çöpçü reseptör-ilişkili endositoz ile olmaktadır. Bu reseptörler tip 1 çöpçü

reseptör A ve B (SR-A ve SR-B) [14, 15], CD36 [16] ve lektin-benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1) gibi reseptörlerden oluşmaktadır. LOX-1 ilk olarak endotel hücrelerinde tanımlanmıştır [17]. LOX-1, 50 kDa'luk tip II membran glikoproteinidir. LOX-1'e bağlanan ox-LDL, NF-κB- aracılı sinyal iletimi gibi inflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir [18].

Deneysel ve epidemiyolojik veriler IL-17A'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarında yer alan pro-inflamatuvar bir sitokin olduğunu göstermektedir [6-8]. Yapılan bir çalışmada, IL-17A'nın aterosklerotik lezyonlardaki makrofajları harekete geçirip o bölgeye topladığı ve aktive ettiğine dair önemli etkileri olduğu gösterilmiştir [7]. IL-17A, plak destabilizasyonunda inflamatuvar süreçlere katılabilmekte ve akut koroner sendrom (AKS) için kuvvetli bir belirteç olarak düşünülmektedir [9].

Çok sayıda aday genin, genetik polimorfizmin ve yatkınlık lokusunun aterosklerozla ilişkisi tanımlanmıştır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır [11]. Moleküler genetik tekniklerindeki ilerlemelerde, genetik polimorfizmlerin aterosklerotik vasküler hastalıklara yatkınlığı önemli derecede etkilediği ortaya çıkarılmıştır [19, 20]. Bu bilgilere bağlı olarak, çalışmamızda, KAH tanısı alan hastalarda LOX-1 geni K167N (rs11053646) polimorfizmi ile IL-17A geni rs3819025 ve rs8193037 polimorfizmleri genotip sıklıkları, KAH gelişimine yatkınlık oluşturması ve aterosklerotik tutulum derecesi açısından incelenecektir.

3. TARİHÇE

Millattan sonra 2. yüzyılda Yunanlı klinisyen Claudius Galen 131 ilk olarak dolaşım sistemini ortaya koydu.

Leonardo da Vinci (1452-1519) kalbin anatomik diseksiyonlar ile resimlerini çizdi.

Koroner arter hastalığının patofizyolojisi ilk defa 1876 yılında Adam Hammer tarafından anginanın arz ve talep karşısında koroner perfüzyondaki imbalans olduğu belirtilirken, miyokardiyal enfarktüsün ise koroner arterlerden en az birinin tıkanması sonucu oluştuğunun ortaya konmasıyla tanımlanmıştır [21].

Temmuz 1893'te, Dr. Daniel Hale Williams kavgada kalbinden bıçaklanan 24 yaşında bir genç hastayı opere etmiştir. Birkaç yıl sonra Alman Dr. Luading Rehn 22 yaşında kalbinden bıçaklanan ve tamponad bulguları olan bir hastayı başarılı bir şekilde opere etmiştir [22].

Alexis Carrel'in 1902-1939 yılları arasında yaptığı vasküler anastomozlarla ilgili araştırması ve anginanın tedavisinde koroner cerrahi kullanmasıyla başlamıştır. Jay Mclean isimli bir tıp öğrencisi tarafından 1915 yılında tesadüfen heparinin bulunması kalp cerrahisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Dr. Claude Beck 1930 yılında, köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda pectoralis kasını sol ventrikül içine implante ederek operasyonu gerçekleştirdi. miyokardiyal perfüzyonu düzeltmek amacı ile epikardiyal, perikardiyal abrazyon, omental sarma ve aort ile koroner sinüs arasında shunt gibi bir dizi indirekt işlem yapmıştır [23]. Kollateral gelişiminin izlenmesi sonucu 16 hasta da bunu denemiştir [24].

Daha sonra 1951 yılında Vineberg, internal mammarian arteri (İMA) direkt olarak miyokard içerisine implante etmiştir.

Baily 1956 yılında, ilk defa başarılı koroner endarterektomi ile koroner arterlerin kendisine yönelik direkt cerrahi girişimlerin gündeme gelmesine yol açmıştır.

Dr. Goetz, 1960 yılında ilk başarılı insan koroner arter bypass greftleme operasyonunu gerçekleştirmiştir ve 1961 yılında sağ internal mammaryan arteri (RİMA), sağ koroner artere (RCA) anastomoz etmek için sütüre edilmeyen tantal halka tekniği

kullanmıştır [25]. Sabiston ve Garet 1960 'lı yılların başında, ilk defa vena safena magnayı (VSM) kullanarak aortokoroner bypass ameliyatlarını yayınlamıştır.

Selektif koroner anjiyografi 1962 yılında Sones ve Shirey tarafından geliştirildi. Geliştirilen katater sayesinde kontrast madde direkt olarak koroner ostiyumlardan verilmesi ile birlikte koroner arter revaskülarizasyonu hız kazandı

Sovyet Dr. Vladimir Demikhov 1952 yılında, LİMA –LAD anastomozunu köpeklerde yapmıştır. Daha sonra 1964 yılında, 6 hastada yaptığı cerrahi deneyimini Amerikan cerrahi derneğinde paylaşmıştır [26].

Cleveland Clinic'te Dr. Rene Favalaro 1968 yılında, Ao-vsm bypass grefti gerçekleştirdi.

Favalaro, Kolessov, Green, Bailey ve Hirose'nin önemli katkılarının yanında bugün bildiğimiz anlamda koroner arter cerrahisinin resmi başlangıcı 1969'da W. Dudley Johnson'ın bildirdiği seri ile olmuştur.

3.1. KARDİYOPULMONER BYPASS VE KALP-AKCIĞER MAKİNESİ GELİŞİMİ

Kalp-akciğer makinesinin gelişimi, kalp içindeki anomalilerin onarılmasını mümkün kılmıştır. Kalbi bypass etmek için dolaşım fiziolojisinin anlaşılması gerekir: Kanın pıhtılaşmasının önlenmesi, kanın hareket etmesi için bir pompa ve son olarak ventilasyonun temin edilmesidir. Geçen yüzyılda fizyologlar izole organların perfüzyonu ile ilgilenmişler ve bu amaçla kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir yönteme ihtiyaç duymuşlardır. Von Frey ve Gruber 1885'de dönen bir silindir içine yerleştirilen ince bir film üzerinden akmasıyla gaz alışverişinin temin edildiği bir kan pompası tarif etmişlerdir. Jacobi 1895'de, kanı kesip çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden geçirmiştir [27]. Tıp fakültesi öğrencisi Jay McLean tarafından 1916 yılında heparin bulunana dek kanın pıhtılaşmasını önlemek amacıyla kan, defibrine olana kadar çalkalanmak zorundaydı [28].

Ekstrakorporeal sirkülasyon konusunda ilk adımı, John Gibbon 1930 başında başladığı ve yıllarca süren çalışmaları ile sürdürdü. John Gibbon, kalp-akciğer makinesinin gelişimine belki de İlk düşünce 1930'da masif pulmoner embolili bir hastanın başında ortaya çıkmıştır [29]. Kanın büyük venlerden alınıp

oksijenlenebileceği bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa vasıtasıyla tekrar arterden dolaşıma verilmesi fikri kalp-akciğer makinesinin temeli olarak düşünölmüştür.

Bu sırada C Walton Lillehei University of Minnesota'da kontrollü kros-sirkölasyon adını verdiği bir teknik üzerinde çalışmaktaydı. Bu teknikte bir köpeğin dolaşımı geçici bir süre için diğer bir köpeğin dolaşımı ile desteklenmekteydi. Bu tekniğe, sağlıklı bir insanın tehlikeye atılması konusunda yoğun bir eleştiri gelse de o zamanki kalp-akciğer makinelerinde alınan kötü sonuçlar bu yönde ilerlemeyi cesaretlendirmiş ve ilk olarak Mart 1954'de ventriküler septal defekti (VSD) olan 12 aylık bir çocuk ameliyat edilmiş ancak postoperatif 10 günde akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir [30]. Otopside VSD'nin kapalı olduğu görölmüştür. Lillehei 1955'te ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, atrioventriküler kanal defektleri dahil 32 hasta yayınlamıştır. Temmuz 1955'de kros-sirkölasyon sistemine DeWall ve Lillehei tarafından geliştirilen bir bubble oksijenatör ilave edilmiştir. Kros-sirkölasyon tekniği bu tarihten itibaren artık kullanılmamıştır [31]. John Gibbon'un geliştirdiği cihaz sayesinde 1956 yılının sonunda artık pek çok grup açık kalp programlarını başlatmışlardı [32].

4. KORONER ARTER ANATOMİSİ

Sağ ve sol aortik sinüsten sırasıyla sağ koroner arter (RCA) ve LMCA (sol ana koroner arter) çıkar. RCA aortadan dik açıyla çıkarken, LMCA keskin bir açıyla çıkar. Nadiren anterior desendan arter (LAD) ve sirkumfleks arter (LCx) çift lümenlidir. Normal koroner anatomiyi tanımlayan bazı anatomik kriterler ise şunlardır;

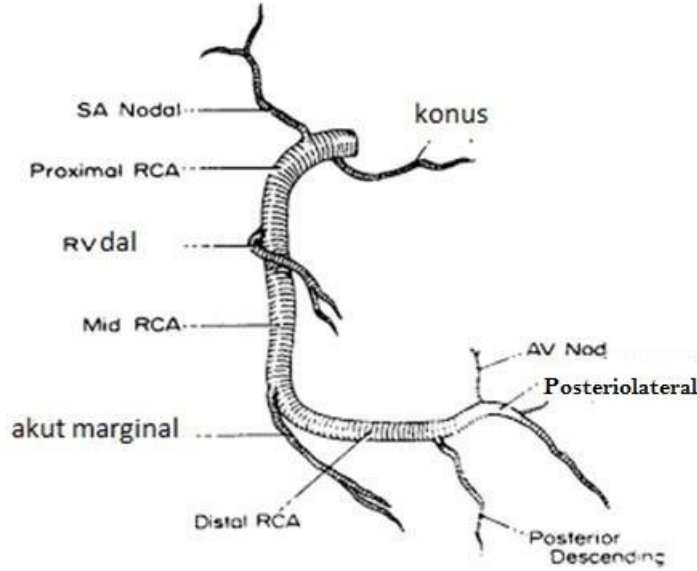
- Her iki koroner arterin kendine ait sinüs valsavadan köken alması,
- RCA sağ atrioventriküler olukta seyretmesi,
- LMCA, LAD dalı ile anterior interventriküler olukta ve LCx dalı ile sol atrioventriküler olukta seyretmesi,
- Arka inen arterin (PDA) sağ ve sol koroner arterden çıktıktan sonra posterior interventriküler olukta seyretmesi,
- Majör koroner dalların epikardiyal seyretmesi,
- Koroner arterlerin kapiller düzeyde sonlanması [33].

4.1. SAĞ KORONER ARTER

RCA, anterior sinüs valsavadan ayrılır ve sol ventrikül posterior duvarına doğru seyreder. RCA yan dal olarak konus arteri, sinüs nodu arteri ve akut marjinal dallarını vermektedir. Konus arter dalı tüm popülasyonun %50 ile %60'ında RCA'dan çıkan ilk daldır. Diğer yandan hastaların 1/3'ünde konus arteri aortadan direkt çıkar. Genelde RCA proksimalinden veya konus arterinden çıkan desendan septal arter infundubular septumu besler. RCA'nın çok sayıda marginal dalı ise geriye kalan sağ ventrikül serbest duvarını besler. En büyük marginal dal kalbin tabanından apeksine doğru seyreden akut marjinal dalıdır.

RCA atrioventriküler (AV) oluktan kalbin arka yüzüne dönüp % 85-90 PDA (arka inen arter)'yi verir. Arterin dik açı ile dallanıp arka interventriküler oluğa girdiği noktaya crux denir. RCA sağ ventrikülün ön 2/3'ü kalbin sağ kenarı, interventriküler septumun arka 1/3'ü ve posteromedial papiller kası besler. Kalbin ritim ve ileti

merkezleri olan sinoatrial (SA) nodun %60'ı RCA'dan % 40'ı LCx den, AV nodun ise % 80'i RCA'dan % 20'si LCx'den beslenmektedir[33].(Şekil.1).



Şekil 1: SAĞ KORONER ARTER.

4.2. SOL ANA KORONER ARTER

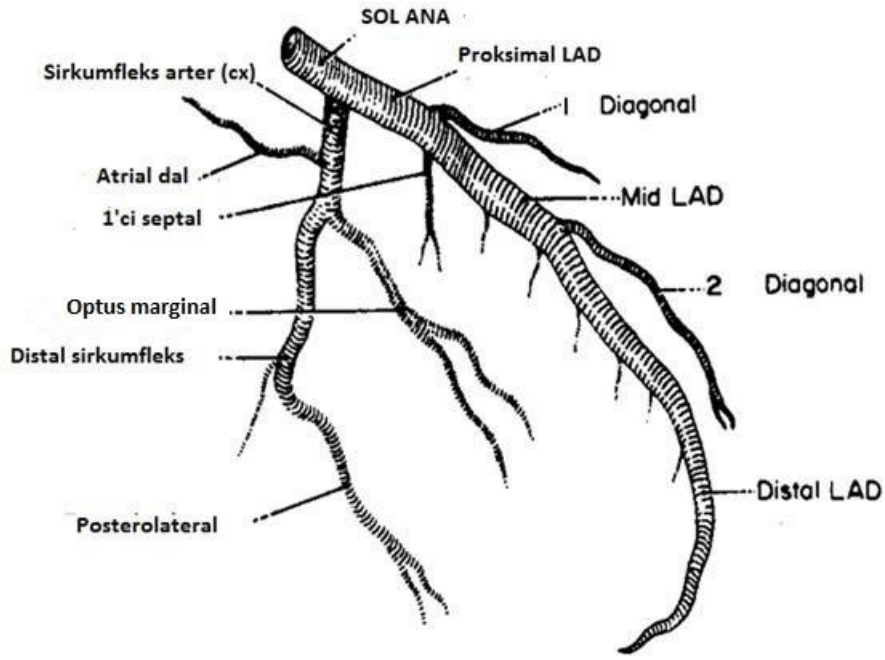
Sol sinüs valsavadan çıktıktan sonra epikardiyumda çok kısa mesafede seyrederek. İlk 1-2 cm'si LMCA adını alır. AV oluğa ulaştınca LCx ve LAD olarak ikiye ayrılır. Bu ayrımın olduğu yerden bazen intermediet arter çıkar ve LCx optus marginal dalına paralel seyrederek (Şekil.1) [33].

4.2.1. SOL ÖN İNEN ARTER

Önce anterior interventriküler olukta oblik olarak apekse doğru uzanırken seyri boyunca bazen bazı hastalarda miyokard içinde görülür ki bu tabloya miyokardiyal bridge denir. LAD interventriküler septumun ön 2/3'ünü sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromediyal bölümünün 1/3'ünü besler (Şekil 2) [33].

4.2.2. SİRKÜMFLEKS ARTER

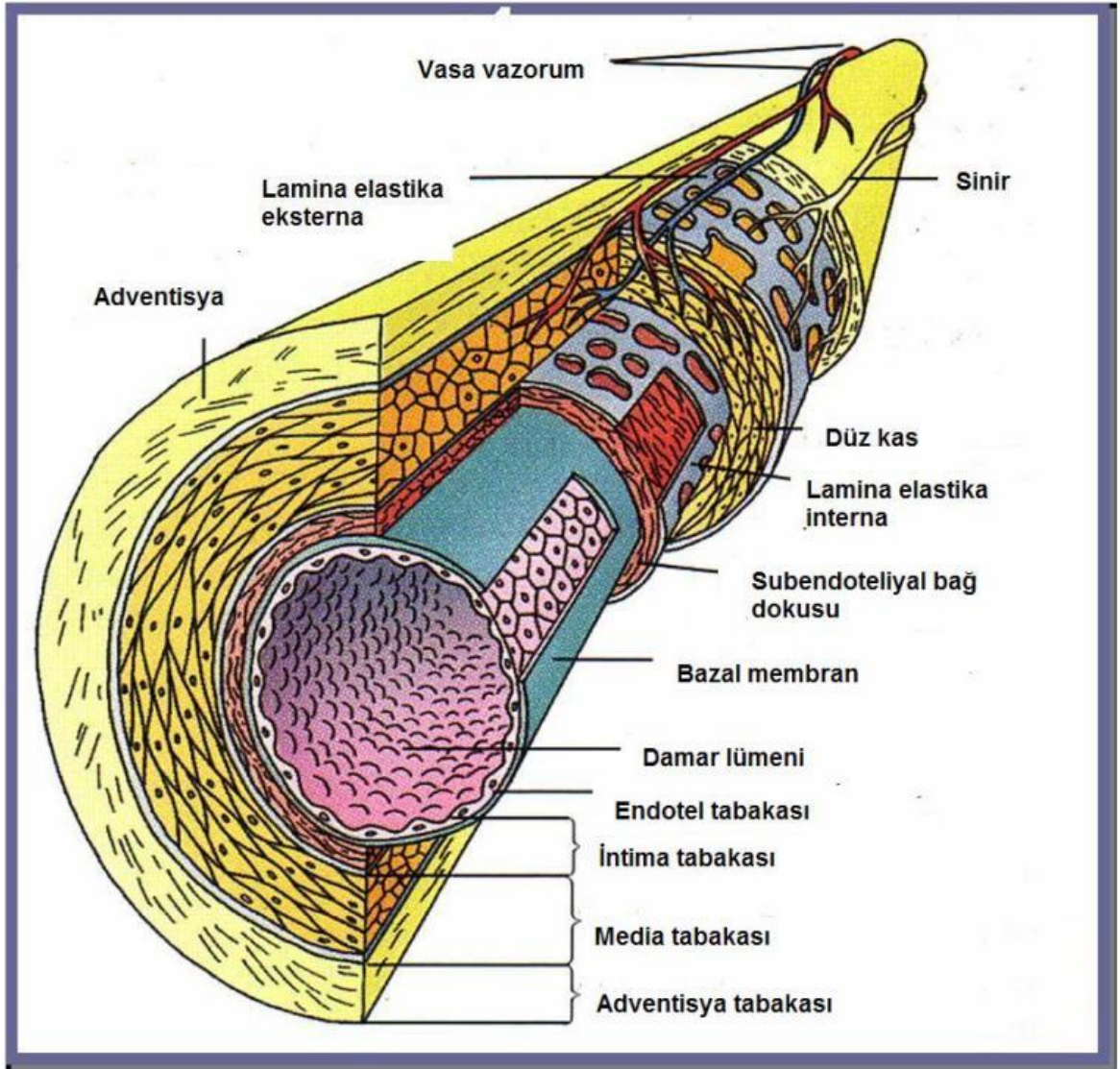
Sol ana koroner arterden ayrıldıktan sonra AV oluk içinde sola doğru kıvrılarak ilk büyük ventrikül dalı olan optus marginalleri verir. Bu dal ventrikül lateral duvarı boyunca apekse doğru gider ve buna paralel LCx'den küçük 6-7 adet dal daha çıkar. İnsanların % 35'inde LCx anteriorundan sinoatriyal nod arteri çıkmaktadır [33].



Şekil 2: SOL ANA KORONER ARTER (SAĞ OBLİK).

5. KORONER ARTER HİSTOLOJİSİ

Normal bir koroner arter 3 tabakadan oluşur. En iç tabaka olan intima; tek sıra dizilmiş endotel, bunu destekleyen subendokardiyal matriks, bazal membran ve az sayıda düz kas hüresinden oluşur. Orta tabakada mediya, kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matrikse sahiptir. Bu matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücreleri vardır. En dış tabaka adventisya ise, gevşek kollajen liflerden, vasa vasorumlardan ve sinir uçlarından oluşmaktadır (Şekil 3) [34].



Şekil 3: KORONER ARTER HİSTOLOJİ

6. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere, bütün boyutlardaki kan damarlarını etkileyen sistemik arteriyel bir hastalıktır [35]. Genellikle çocukluk çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar ve klinik bulgularını orta ve ileri yaşlarda gösterir. Ateroskleroz, intimal düz kas hücre birikimi ve proliferasyonu, makrofaj ve T lenfositlerin infiltrasyonu, kollajen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücreler içerisinde ve çevresindeki bağ dokusunda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri biçiminde lipid depolanması ile karakterize, kronik ilerleyici bir süreçtir ve endotel disfonksiyonu (ED) ile yakından ilişkilidir [35, 36]. Ateroskleroz süreci ile oluşan her bir plağın içeriği değişkenlik gösterir. Bu da lezyonların heterojenik yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Çoğunlukla intima tabakası etkilenirken, mediya ve adventisya tabakalarında da sekonder değişiklikler izlenmektedir [37]. Yıllar içerisinde gelişen aterosklerotik plaklar ya darlıklara neden olarak ya da plakların yırtılması, fissürü veya erozyonuna bağlı gelişen aterotromboz ile klinik bulgu verirler.

6.1. NORMAL ENDOTEL YAPISI VE FONKSİYONLARI

Endotel, tüm damar düz kaslarında bulunan ve damar duvarını kaplayan ince bir epitel tabakasıdır. Endotel vasküler fonksiyonların normal bir şekilde yürüyebilmesinde temel rol oynayan, vücuttaki en büyük endokrin organ olup, toplam endotel hücre sayısı 10^{12} civarındadır ve yaklaşık 1800 gr. ağırlığındadır [38]. Normal endotel kan akımına karşı hem tromboz rezistan bir yüzey görevi görürken, hem de morfolojik yapısı ve stratejik anatomik pozisyonu dolayısı ile vasküler düz kas hücreleri ile kan dolaşımının komponentleri arasında (trombosit, monosit, enzimler, hormonlar vb.) selektif geçirgen bir bariyer olarak görev alır. Bunun için endotel hücrelerinin lüminal yüzeyi adheziv olmayan bir yapıda olmalıdır. Bu görevin yanında endotel hücrelerinin damar tonusunun düzenlenmesi, koagülasyon, lökosit migrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ile migrasyonunun inhibisyonu ve stimülasyonu gibi çeşitli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir [39].

Vasküler tonusun sağlanması birçok vazodilatör ve vazokonstriktör maddenin salınmasıyla düzenlenir. Endotelden salınan major vazodilatör madde nitrik oksittir (NO). NO bilinen en güçlü vazodilatörlerden biri ve periferik vasküler direncin önemli

denetleyicisidir. Diğer endotel kaynaklı vazodilatörler; prostasiklin ve bradikinindir. Endotel bilinen en güçlü vazokonstriktör olan, endotelin ve angiotensin II (AT II) gibi maddeleri de üretir. Endotel, salgıladığı bu vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler dışında, damar içerisindeki akım hızı ve basıncı yani vasküler tonusu iyon kanallarıyla da düzenlemektedir. Akım hızındaki artış (duvar stresi) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden NO sentezini uyarır [40].

6.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel disfonksiyonu (ED), endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ayrıca ED' de hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta ve antikoagülan özellik de kaybolmaktadır. Bunun sonucunda lökosit, trombosit ve çeşitli düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkide anormallikler meydana gelmektedir [41]. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki bozukluk KAH, hipertansiyon (HT), kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite gibi kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamakta ve ateroskleroza hızlandırmaktadır [42].

7. KORONER ARTER HASTALIĞI RISK FAKTÖRLERİ

Koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilgili birçok sınıflandırma mevcuttur.

Koroner arter hastalığı risk faktörleri; Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) III. Erişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III) şu şekilde sınıflandırılmıştır [43]:

1.Lipid risk faktörleri (Düşük dansiteli lipoprotein (LDL \geq 130 mg/dl), trigliseridler, yüksek dansiteli lipoprotein dışındaki kolesterol (Non-HDL Kolesterol), HDL-kolesterol düşüklüğü (HDL-K $<$ 40 mg/dl), aterojenik dislipidemi).

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri (düzeltilbilir risk faktörleri)

- a. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı),
- b. Sigara içiyor olmak,
- c. Diyabetes Mellitus (DM),
- d. Fazla kiloluluk/obezite,
- e. Fiziksel inaktivite,
- f. Aterojenik diyet.

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55),
- b. Erkek cinsiyeti,
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (birinci derece akrabalarından 55 yaş altı erkek, 65 yaş altı kadında KAH öyküsü olması),
- d. Diyabetes Mellitus (DM) varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir,
- e. HDL-K \geq 60 mg/dl ise, risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır.

3. Potansiyel risk faktörleri

a. Potansiyel lipid risk faktörleri

- 1) Trigliseridler,
- 2) Lipoprotein kalıntıları,
- 3) Lipoprotein (a),
- 4) Küçük LDL partikülleri,
- 5) HDL alt grupları,
- 6) Apolipoproteinler,
 - a) Apolipoprotein B,
 - b) Apolipoprotein A-I,
- 7) Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı.

b. Potansiyel nonlipid risk faktörleri

- 1) Homosistein,
- 2) Trombojenik/ hemostatik faktörler,
- 3) İnflamatuvar markerlar (C-Reaktif protein),
- 4) Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan şekeri:110–125 mg/dL).

c. Subklinik aterosklerotik hastalık varlığı

- 1) Ayak bileği-kol kan basıncı indeksi (ABI),
- 2) Miyokardiyal iskemi için testlerin pozitifliği (EKG, MPS, stres EKO),
- 3) Aterosklerotik plak yoğunluğu için testler,
 - a) Karotis intima -media kalınlığı,
 - b) Koroner kalsiyum skorlaması.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda (2002) koroner kalp hastalığı risk faktörleri şu şekilde belirtilmiştir [44]:

- 1. Yaş** (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz),
- 2. Aile öyküsü** (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması),
- 3. Sigara içiyor olmak,**
- 4. Hipertansiyon** (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak),
- 5. Hiperkolesterolemi** (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl),
- 6. Düşük HDL-kolesterol değeri** (< 40 mg/dl),
- 7. Diabetes mellitus** (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır. DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir).

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, HT, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lp a, homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır.

7.1.YAŞ-CİNSİYET

Yaş, güçlü bir kalp ve damar hastalıkları risk faktörüdür. Düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde artan kalp ve damar hastalıkları yükü nüfusun yaşlanması ile ilişkilidir. Erkeklerde kadınlardan çok daha sık görülmekte ve daha erken başlamaktadır. Erkek cinsiyet, KAH için değiştirilemez risk faktörlerindedir. Yaş açısından KAH riski kadında 55 yaş ve üzerinde ya da erken menapoz ile erkekler içinse 45 yaş ve üzerinde başlamaktadır.

Erkekler kadınlara göre risk faktörlerine daha uzun süreler maruz kaldıklarından KAH'daki cinsiyet farkı kısmen bu şekilde açıklanabilir örneğin erkeklerde puberte ile birlikte LDL kolesterol yükselip HDL kolesterol düşerken, kadınlarda bu değişim bulunmamaktadır. Cinsiyet farkının bir yönü de hormonal farklılıklarla ilgili olabilir. Östrojenler plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptirler ve bu şekilde postmenopozal döneme kadar kadınlardaki koroner hastalığı riskindeki artmayı geciktirmektedirler. Ancak cinsiyet farkının nedenleri halen iyi bilinmemektedir [45].

Cinsiyetin mortalite ve morbidite etkisi açısından yapılan bir çalışmaya göre, hastane içi mortalite oranları erkek hastalarda %1,4, kadın hastalarda ise %3,6 olup yaklaşık iki katı saptanmıştır. Koroner endarterektomi ve ileri sol ventrikül disfonksiyonu kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı mortalite faktörleri bulunmuştur. Kadın hastalar erkeklere göre daha ileri yaşta olup diyabet ve hipertansiyon oranları da daha yüksek saptanmıştır Bununla birlikte KABG sonrası uzun dönem sağkalım oranları arasında kadınlarla erkekler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [46].

7.2. AİLE HİKAYESİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN GENETİK DEĞERLENDİRME

Bilinen tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde, aile hikayesi KAH gelişimi için aterosklerozun her basamağında önemli bir bağımsız risk faktörüdür.

Genetik faktörlerin KAH'a yol açtığına dair önemli kanıtlar vardır. Genetik etkiye bağlı gelişen KAH genellikle poligeniktir ve sadece çok az bir hasta grubunda tek gen mutasyonları gözlenir. Lipid ve apolipoprotein metabolizması, inflamatuvar cevap, endotel fonksiyonları, platelet fonksiyonları, tromboz, fibrinoliz, homosistein metabolizması, insülin sensitivitesi ve kan basıncı regülasyonunu içeren birçok biyokimyasal süreç, ateroskleroz oluşumu ve ilerleyişinde etkin rol oynar. Bu biyokimyasal olayların her birinde birçok gen tarafından kodlanan enzimler, reseptörler ve ligandlar gibi bileşenler yer almaktadır. Tabii ki bu bileşenlerin çevresel veya genetik olarak etkilenmesi hastalık sürecini de etkilemektedir. İkizler ve epidemiyolojik çalışmalara dayanan kanıtlar, aterosklerotik kalp hastalığı ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için genetik bir temel olduğunu öne sürmektedir. Günümüzde birçok sorumlu genin güçlü kardiyovasküler risk faktörü olarak etki ettiği, genellikle olgu-

kontrol çalışmalarında gösterilmiş olsa da çok azının net olarak ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [47].

Aile hikayesinin irdelenmesi KAH için genetik şüpheyi ortaya koymada en önemli yöntemdir. Aile hikayesi sadece genetik şüpheyi değil aynı zamanda genetik, çevresel, kültürel ve davranışsal faktörler arasındaki ilişkiyi de yansıtır. Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece akrabada erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH olan bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır [48]. Aynı zamanda erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın akraba sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar.

Bu nedenle geleneksel risk faktörleri ile birlikte aile hikayesi de sorgulanarak risk derecelendirilmesi yapılmalıdır. Asemptomatik bireyler bu değerlendirme ile yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrılırlar. Risk derecesi belirlendikten sonra terapötik hayat tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler koruyucu tedavi bireysel olarak belirlenmelidir. Özellikle yüksek risk grubunda yer alan bireylerin 1-2 yıllık aralarla tarama testleri planlanmalıdır.

7.3. SİGARA

Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen sunumunu azaltır. Bunun yanında aterotromboz üzerine de birçok etkileri vardır. Sigara düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012 sonuçlarına göre; Türkiye’de 2012 yılında toplam olarak 14,8 milyon kişi (%27,1) tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (% 41,5) kadınlara göre (% 13,1) daha yüksektir. Tütün ürünü kullananlar içinde % 23,8’lik bölüm her gün tütün kullanmaktadır (erkeklerde %37,3, kadınlarda % 10,7). Tütün

ürünü kullananların en büyük bölümü (% 94,8) mamul sigara içmekte olup yetişkinlerin sadece % 0,8 kadarı nargile kullanmaktadır. Her gün sigara içenlerin sigara içmeye başladıkları yaş ortalaması 17,1'dir. Prospektif çalışmalarla sigarayı bırakmanın koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir [49].

7.4. HİPERTANSİYON

2010 yılında dünya genelinde yıllık 9,4 milyon ölüm ve hastalık yükünün % 7'sinden sorumludur.

Yüksek kan basıncı, koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık için majör risk faktörüdür. Kan basıncı seviyesinin, inme ve koroner kalp hastalığı ile anlamlı ve ilerleyici ilişkisi vardır. Aynı yaş grubunda 115/75 mmHg'dan itibaren kan basıncındaki her 20/10 mmHg'lık artış kalp ve damar hastalıkları riskini iki katına çıkarmaktadır. Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığa ek olarak yüksek kan basıncı kalp yetmezliği, renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, retinal kan damarlarında bozulma ve görme kaybına yol açar.

2014 yılında dünya genelinde 18 yaş ve üzeri kişilerde yüksek kan basıncı (kan basıncı $140 \geq 90$ mmHg) prevalansı % 22'dir.

2012 yılında yapılan Türk Hipertansiyon Prevalansı Çalışması 2'de (PatenT2) hipertansiyon prevalansı % 30,3 (erkeklerde % 28,4; kadınlarda % 32,3), kırsal kesimde % 32,5, kentlerde % 29,6 olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon farkındalık oranı PatenT çalışmasında %40, PatenT2 çalışmasında % 54,7 olarak tespit edilmiştir. Tüm hipertansiflerde kontrol oranı PatenT çalışmasında % 8, PatenT2'de % 28,7'dir.

Yapılan çalışmalara göre kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir.

7.5. HİPERKOLESTEROLEMİ

Yüksek kan kolesterolü kalp krizi ve inme riskini artırır. Genel olarak iskemik kalp hastalıklarının 1/3'ü yüksek kolesterolle ilişkilidir. Tüm dünyada yılda 2,6 milyon ölümün (% 4,5) ve 29,7 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları (DALY) veya total DALY'nin % 2'sinin yüksek kolesterole bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek serum kolesterolünü düşürmek kalp hastalığı riskini azaltır. 40 yaşındaki bir erkekte kan

kolesterolündeki % 10'luk azalmanın 5 yıl içinde kalp hastalığı riskini % 50 azalttığı tespit edilmiştir [49, 50].

Yapılan büyük çalışmalar, total kolesterol, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) plazma seviyelerindeki artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ve eğer bu artmış seviyeler düşürülürse aterosklerozun azaltıldığını göstermiştir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışla yakından ilişkilidir. LDL arteriyel endotele infiltre olarak intima tabakasına geçmektedir. Burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Okside LDL'yi fagositoz ile alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunmaktadır. Küçük yoğun LDL partikülleri en aterojenik gruptur. Trigliseritten (TG) zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte, inflamatuvar süreci artırmakta ve düz kas hücre proliferasyonuna ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açmaktadır [51].

Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir. Peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPAR- α) agonizması yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) sentezini artırmaktadır. HDL kolesterol damar duvarındaki kolesterolü toplayıp katabolizmasını hızlandırarak plak oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir [52].

7.6. DÜŞÜK HDL-KOLESTEROL DEĞERİ

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişiminde koruyucu bir rolü vardır. Aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün geri alınmasının HDL tarafından ve muhtemelen reseptör bağlantılı mekanizmalarla sağlandığı hipotezi ileri sürülmüştür. Özellikle apoprotein A1 içeren HDL, apoprotein-A2 içeren HDL'ye göre daha fazla koruyuculuk özelliği içerir. Düşük HDL, yani 35 mg/dl altındaki HDL-K değerlerinin önemli ve bağımsız bir koroner risk faktörü olduğu bilinmektedir. Gerek Türk Kalp çalışması, gerekse TEKHARF çalışmasına göre, ülkemiz erkeklerinin %50'sinde HDL-K bu değerlerin altında olduğundan, konu ülkemiz için önem taşımaktadır. Ancak tek başına HDL düzeylerini yükselten bir yöntem olmaması ve yaşam tarzının düzeltilmesiyle birden fazla lipid parametresinin düzelmesi nedeniyle HDL yükseltmenin koroner riski azaltıcı etkisini ölçmek güçleşmektedir. Yaşam tarzı

değiştirilmesi, egzersiz, niyasin, östrojen, fibrat ve statinler HDL'yi yükseltirken, diğer parametrelere de etki ederler. Ancak bazı gözlemler, HDL yükseltmenin önemli olabileceğine işaret etmektedir. Helsinki çalışmasında, koroner olaylardaki azalma tek başına LDL düşüşü ile açıklanamayacak boyutta olup muhtemelen HDL'deki artışla ilgilidir. PROCAM çalışmasında en fazla koroner olay yaşayan alt grup, LDL/HDL oranı yüksek kişilerden HDL kolesterolü 35 mg/dl altında bulunan gruptur. İlaveten, LCAS çalışmasında en anlamlı anjiyografik regresyon HDL'si 35mg/dl altında olup tedavi ile artan hastalarda sağlanmıştır. Bu nedenlerle HDL'yi yükseltmenin koroner olayları azaltması yüksek olasılıktadır [53].

7.7. DİABETES MELLİTUS

Diyabetli kişilerde mortalitenin %60'nın nedeni kalp ve damar hastalıklarıdır. Tip 1 veya tip 2 diyabetli kişilerde kalp ve damar hastalıkları olay sıklığı 2-3 kat daha fazladır. Kadınlarda risk daha yüksektir. Aynı yaş grubundaki kişilerde inme riski diyabetli olanlarda iki kat daha fazladır. Diyabetli kişilerde kalp ve damar hastalıklarından sonra prognoz diyabetli olmayanlara göre daha kötüdür. Kalp ve damar hastalıkları riski yüksek glukoz değerleri ile artar. Ayrıca anormal glukoz regülasyonu santral obezite, yüksek kan basıncı, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid seviyeleri gibi bilinen kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri ile birlikte olma eğilimindedir. Birçok klinik çalışma, ateroskleroz oluşumu ve AKS gelişiminde bir risk faktörü olarak diyabetin önemli bir yer aldığını göstermiştir. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabetik hastalarda belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış izlenmektedir. İnsülin direnci, belirgin diyabet oluşmadan önce bile başlı başına ateroskleroza belirgin katkı sağlamaktadır. Adipoz doku ise insülin duyarlılığını bozan ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan sitokinleri salgılamaktadır. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hasta karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur [54].

8. KORONER BYPASS CERRAHİSİ ENDİKASYONLARI

Koronar arterlerde aterosklerozla gelişen darlıklar, koroner arter hastalığını meydana getirir. Oluşan darlığa bağlı miyokardiyal iskemide gelişir. Miyokardiyal iskemide bağlı olarak angina, sol ventrikül disfonksiyonu, papiller kas iskemisi oluşabilir. Papiller kas iskemisi sonucunda, kalp kapak disfonksiyonları ortaya çıkar. İkibinon yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği'nin ortak çalışmaları ile koroner arter tedavi kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuz Türk Kardiyoloji Derneği tarafından Türkçe'ye çevrilerek web sitelerinde yayınlanmıştır [55].

Kılavuzdaki tavsiyelerin sınıflaması Tablo 1'de, kanıt düzeyleri ise tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tavsiye Sınıfları

• Sınıf I ;Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kârlı ve etkili olduğuna dair kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı
• Sınıf II ; Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkin olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı
• Sınıf IIa ; Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik yönünde
• Sınıf IIb ; Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkinliği daha az destekliyor
• Sınıf III ; Belli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkin olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

Tablo 2: Kanıt Düzeyleri

• Kanıt düzeyi A
Veriler birden çok sayıda randomize kontrollü klinik çalışmadan ve/veya meta-analizden elde edilmiştir.
A kanıt düzeyi kesin tavsiye niteliğinde en güvenilir öneri grubudur.
• Kanıt düzeyi B
Veriler tek bir randomize kontrollü klinik çalışma veya randomize olmayan büyük boyutlu çalışmalardan elde edilmiştir.
B kanıt düzeyi önerilebilecek, ancak kesin tavsiye niteliğinde olmayan öneri grubudur.
• Kanıt düzeyi C
Uzman komitesi raporları ve saygın uzmanların deneyimlerine dayanan, küçük çaplı veya retrospektif klinik çalışmalardan elde edilen uzman görüşü niteliğinde olan verilerdir

8.1. STABİL KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN KANITA DAYALI REVASKÜLARİZASYON

Revaskülarizasyon için temel endikasyonlar, optimal medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi ve/veya prognozudur. KABG ve PKG (perkutan koroner girişim) için kanıt dayanağı, randomize kontrollü çalışmalar ve geniş çaplı eşleştirilmiş eğilimli gözlemsel kayıtlardır.

8.2. STABİL ANGINA VEYA SESSİZ İSKEMİDE REVASKÜLARİZASYON İÇİN ENDİKASYONLAR

8.2.1. ANATOMİYE GÖRE ALT GRUPLAR (PROGNOZ İÇİN)

- Sol ana koroner arterde %50 den fazla darlık (Sınıf I, kanıt düzeyi A)
- LAD'nin proksimalinde herhangi bir bölgede %50'den fazla darlık (Sınıf I, kanıt düzeyi A)
- Bozuk sol ventrikül fonksiyonu ile birlikte 2 veya 3 damar hastalığı (Sınıf I, kanıt düzeyi B)
- Kanıtlanmış geniş iskemi varlığı (sol ventrikülün %10' undan fazlası) (Sınıf I, kanıt düzeyi B)
- Kalan tek açık damarda %50 den fazla darlık (Sınıf I, kanıt düzeyi C)
- Proksimal LAD lezyonu ve %10'dan fazla iskemi olmaksızın 1 damar hastalığı (Sınıf III,

8.2.2. ANATOMİYE GÖRE ALT GRUPLAR (SEMPTOMLAR İÇİN)

• Optimal medikal tedaviye yanıt vermeyen kısıtlayıcı angina ve angina eşdeğeri ile birlikte herhangi bir damarda %50'den fazla darlık (Sınıf I, kanıt düzeyi A)

• %50' den fazla darlığı olan arterle beslenen %10'dan fazla sol ventrikül iskemisi/canlılık ve dispne/konjestif kalp yetmezliği (KKY) (Sınıf IIa, kanıt düzeyi B)

• Optimal medikal tedavi ile kısıtlayıcı semptom olmayan (Sınıf III, kanıt düzeyi C)

8.3. ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MIYOKARD ENFARKTÜSÜNDE KANITA DAYALI REVASKÜLARIZASYON

Revaskülarizasyon yöntemi, KAH'ın derecesine ve dağılımına göre seçilmelidir. ST segment yükselmez akut koroner sendromu olan olgularda PKG yararı erken uygulama ile ilişkili iken, KABG yararı olguların birkaç gün tıbbi stabilizasyondan sonra ameliyat edilebildikleri durumlarda en yüksektir. Sekiz tane randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, biyobelirteçleri pozitif kadınlar, erken invazif işlemlerden erkekler ile karşılaştırılabilir oranda yarar görmüştür. Buna karşın, biyobelirteçleri negatif olan kadınlarda erken invazif yaklaşım, daha yüksek bir olay oranı eğilimine neden olmaktadır. Bu nedenle düşük riskli, troponin negatif, kadın olgularda erken invazif prosedürlerden kaçınılmalıdır. Yaş en önemli risk göstergelerinden biridir ama yaşlı olgular, erken invazif prosedürlerden benzer veya daha fazla yarar elde etmektedir.

8.4. ACİL KABG

PKG için anatomi uygun değilse veya PKG başarısız olduğunda, sadece geniş bir miyokard alanı tehlikede ise cerrahi revaskülarizasyon bu alan nekrotik olmadan önce tamamlanabilecekse (ilk 3-4 saat içinde) düşünülmelidir. Kardiyojenik şokta olan olgularda invazif tanı ve revaskülarizasyon derhal başlatılmalıdır (daha önce fibrinolitik tedavi almış olup olmadıklarına bakılmaksızın). Bu olgularda, tam revaskülarizasyon tavsiye edilmiştir.

8.5. AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) VE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC) TARAFINDAN SAPTANAN KORONER ARTER BYPASS GREFT (KABG) ENDİKASYONLARININ ANGINA DURUMUNA GÖRE ANA HATLARI

8.5.1. ASEPTOMATİK VE HAFIF ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI

Sınıf I:

- Sol ana koroner arter darlığı

- Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri (Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq %70 darlık) üç damar hastalığı

Sınıf IIa:

- Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı

Sınıf IIb:

- Proksimal LAD'yi içermeyen ve bir veya iki damar hastalığı

8.5.2. STABİL ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI

Sınıf I:

- Sol ana koroner arter darlığı
- Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri (Proksimal LAD ve proksimal Sirkumfileks \geq %70 darlık) üç damar hastalığı
- Proksimal LAD darlığı da olan iki damar hastalığı ve EF: < %50 veya kanıtlanabilir iskemi

• Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı, ancak risk altındaki alan büyük ve non-invaziv testlerde risk kriteri yüksek

- Medikal tedaviye dirençli kısıtlayıcı angina

Sınıf II:

- Proksimal LAD darlığı ve tek damar hastalığı
- Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı, ancak risk altındaki alan orta büyüklükte ve kanıtlanabilir iskemi mevcut

Sınıf III:

• Hafif semptomları olan ve semptomlarının miyokardiyal iskemiye bağlı olma ihtimali düşük olan olgularda kritik olmayan proksimal LAD darlığı ile birlikte bir veya iki damar hastalığı

- Sadece çok küçük bir canlı miyokard bölgesi mevcut
- Non-invaziv testlerde gösterilebilen iskemi yok
- Sınırdaki (borderline) koroner darlığı; LMCA dışında %50-60 darlık ve noninvaziv testlerde gösterilebilir iskemi yoksa. Kritik olmayan koroner darlığı (<%50).

8.5.3. STABİL OLMAYAN ANGINA PEKTORİSTE KABG ENDİKASYONLARI

Sınıf I:

- Sol ana koroner arter darlığı
- Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri (Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq %70 darlık)
- Medikal tedaviye rağmen devam eden iskemi

Sınıf IIa: Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı

Sınıf IIb: Proksimal LAD'yi içermeyen ve bir veya iki damar hastalığı

9. KONDÜİT SEÇİMLERİ

9.1. ARTERYEL GREFTLER

9.1.1. İNTERNAL MAMMARIAN ARTER

Uzun dönem patensinin mükemmel olması nedeniyle, ilk tercih edilen konduit İMA (internal mammarian arter)'dir. İnternal mammarian arter kullanımının erken ve uzun dönem sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır. Ayrıca CABG sonrası daha problemsiz sağkalım sağlar. Genellikle tek taraflı kullanılıyor olsa da bilateral İMA kullanımının daha iyi sonuçları olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [56, 57].

Subklaviyan arterden köken alır ve epigastrik artere uzanım göstermektedir. İnternal mammarian arter greftleri ateroskleroz gelişimine karşı dirençlidir çünkü arter çıkarılırken olabilecek endotel hasarına karşı dirençlidir. Dahası fenestre olmayan internal elastik laminası, selüler migrasyonu ve intimal hiperplaziyi önler. Endotelinin bazal vazodilatör üretimi daha fazla olup, milrinona cevabı daha iyidir.

İnternal mammarian arter diseksiyonu, median sternotomiye takiben yapılır. Öncesinde olgu heparinize edilir. Ortalama 1-1,5 cm'lik bir pedikül bırakılarak elektrokoter yardımı ile alt uçtan başlayarak çıkarılır. İnternal mammarian arter çıkarılması esnasında sternumun aşırı traksiyonu postoperatif dönemde ağrıların artmasına, bazen de brakial pleksus hasarına yol açabilmektedir. İnternal mammarian arter çok dikkatli çıkarılmalı, mümkün olduğunca koter düşük seviyede kullanılmalı ve forsepsle temastan bile kaçınılmalıdır. Üst uçta interkostal dalı kliplenerek subklavian artere kadar diseke edilmelidir, alt uçta ise bifurkasyona kadar ilerlenip bifurkasyondan önce diseksiyon bitirilmelidir.

İnternal mammarian arter diseksiyonu tamamlandıktan sonra serbestlenmiş olan İMA alt uçtan kesilir ve akım kontrol edilir. Spazmı önlemek amacı ile papaverin solüsyonu veya mekanik dilatasyonla dilate edilir. Bazı cerrahlar hem İMA'nın boyunu uzatmak hem de göğüs duvarı beslenmesini arttırmak amacıyla İMA'yı pediküllü çıkartmak yerine iskeletize olarak çıkarmayı önerirler [56]. İMA-LAD greftin açıklık oranı oran 5.yıl %88-96, 10. yıl %88-93 arasında değişmektedir [58, 59].

9.1.2. RADIAL ARTER

Radial arter, ikinci sıklıkla tercih edilen konduittir. İlk kez 1974 yılında Carpentier tarafından kullanılmıştır. Brakiyal arterin iki uç dalından biridir. Ortalama 20 cm uzunluğunda 1,5-3 mm çapında musküler bir arterdir. Ulnar arter ile beraber palmar arkı oluştururlar. Palmar arkta dominant olan arter ulnar arterdir. Radyal arterin çıkarılması durumunda özellikle baş ve işaret parmaklarında iskemik komplikasyonların gelişme riski az da olsa mevcuttur. Çıkarılmadan önce mutlaka Allen testi ile kollateral dolaşımın varlığı test edilmelidir. Randall Wolf tarafından tanımlanan bir test olan Allen testinin yanı sıra bazen doppler usg kontrolü önermektedirler. Damarın fenestre internal elastik laminası vardır ve duvarı kalındır. Aterosklerotik değişikliklere ve spazma daha yatkındır. Spazmı önlemek amacı ile vazodilatör içeren özel solüsyonlarda saklanmalı ve ameliyat esnasında başlayıp postoperatif dönemde devam eden vazodilatör ajan kullanılmalıdır. Bu amaçla en çok tercih edilen vazodilatörler; kalsiyum kanal blokerleri veya ACE inhibitörleridir. 1995 yılında Calafiore ve arkadaşlarının radial arteri kullanarak yaptıkları koroner bypass serilerini bildirmişler ve greft açıklığını anjiyografik olarak, ilk 30 günde %100 ve ilk 1 yıl içinde %94 olarak rapor etmişlerdir [60].

9.1.3. GASTROEPILOİK ARTER

İlk KABG'de sağ gastroepiloik arter ilk etapta kullanılmaz. Reoperasyonlarda çıkarılabilir. Daha uygun alternatif greft yoksa sağ gastroepiloik arter pediküllü çıkarılabilir veya serbest greft olarak kullanılabilir. Tam arteriyel revaskülarizasyon için sekonder arteriyel konduittir. Gastroepiloik arterin kullanımı, damar çıkarılması için gereken süre nedeniyle, operasyon süresini uzatır ve potansiyel perioperatif veya uzun dönem abdominal komplikasyonlara neden olabilir. Uzun dönemde herhangi bir avantajı yoktur. Beş yıllık açık kalma oranları % 70-90 arasındadır [61].

9.1.4. DİĞER ARTERLER

Diğer konduitlerin kullanılmadığı hastalarda KABG'de şu damarlar kullanılabilir: İ inferior epigastrik arter, ulnar arter, sol gastrik arter, splenik arter, torakodorsal arter ve lateral femoral Cx arter [61].

9.2. VENÖZ GREFTLER

9.2.1. BÜYÜK SAFEN VEN (VSM)

Büyük safen ven (VSM), KABG’de en sık kullanılan konduitlerden biridir. Hazırlanması kolay, çoğu hastada bulunan, çoklu bypaslarda kullanılabilen, spazma karşı dirençli bir grefttir. Ne yazık ki, VSM greftlerinde venlerde lipid sentezi daha aktif ve lipid yıkım hızı daha yavaştır. Bu nedenle intimal hiperplazi ve greft ateroskerozu daha hızlı gelişir.

Ven ‘no touch’ tekniği ile çıkarılır. Bu tekniğe göre ven atravmatik damar forsepsi yardımıyla adventisya tabakasından tutulur. Ven duvarında oluşabilecek hasar, intimal hiperplazi gelişimine yol açarak greftin erken dönemde stenozuna neden olan en önemli faktördür. Yan dallar ince 3/0 ipek veya kliplerle kapatılır, bu işlem damar duvarını distorsiyona uğratmadan 1-2mm mesafeden yapılmalıdır. Ven grefti çıkarıldıktan sonra dengeli elektrolit solüsyonları içerisinde saklanmalıdır. Büyük safen ven Endoskopik olarak da çıkartılabilir. VSM greftlerin 10 yıllık açıklık oranı %40-50 arasındadır [62].

10. OKSİDE LDL RESEPTÖRÜ (LOX-1)

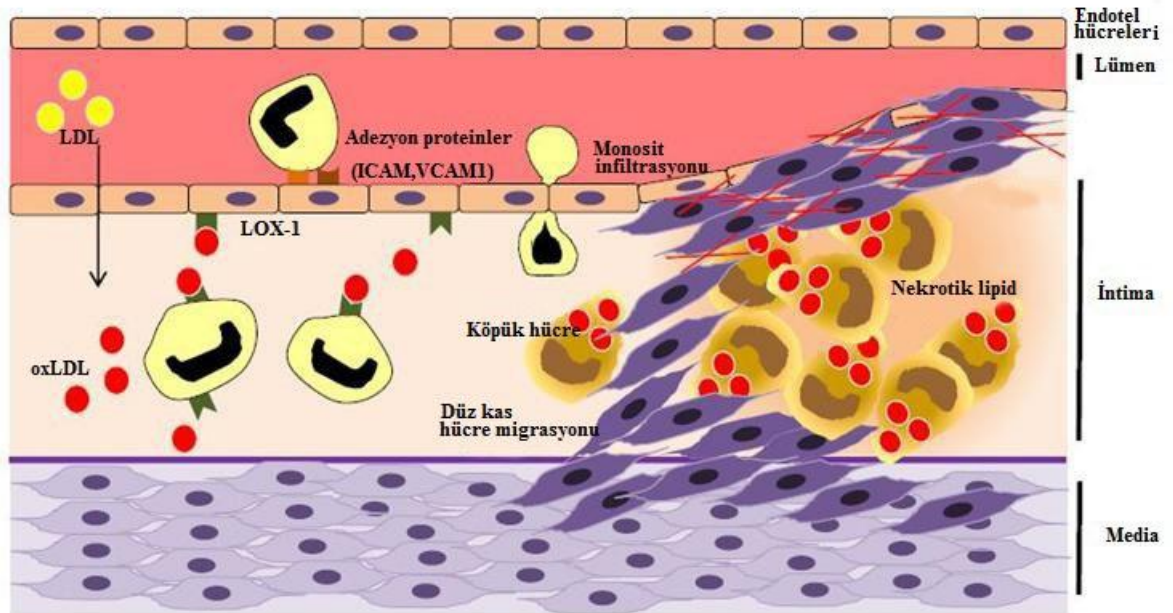
Koroner arter hastalığına (KAH) yatkınlıkta geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. Bu faktörler arasında, endotelial lektin-benzeri okside düşük-yoğunluklu lipoprotein reseptör 1 (OLR1 veya LOX-1) geninin rolü de bildirilmiştir [63] [64, 65] OLR1 geni insanda kromozom 12p12.3- 13.2 bölgesinde lokalize olup hücrede okside LDL (oxLDL) reseptörü olarak endotel hücrelerinde, makrofajlarda, düz kas hücrelerinde, plateletlerde tanımlanmıştır ve endotel fonksiyon bozukluğu ve apoptoz ile ilişkilendirilmiştir [66, 67]. LOX-1'in, aterogenezin birkaç basamağında ve komplikasyonlarında yer aldığı gösterilmiştir. LOX-1'in ekspresyonunun hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi pro-aterogenik durumlarda arttığı bildirilmiştir [68, 69].

Kolesterol ile ateroskleroz arasındaki ilişki iyi bilinmekle beraber, kolesterol sağlıklı bireylerde de bulunmakta ve esansiyel bir hücresel bileşen olarak yer almaktadır. Kolesterol, hormonların kaçınılmaz kaynağı olarak bulunmaktadır. Bu nedenle kolesterolün spesifik mekanizmalarının aterosklerozdaki rolü tam olarak belirlenmelidir. Steinberg'in 1980'lerdeki çalışma grubu, LDL'nin 'oksidatif modifikasyon' kazanarak aterogenik özellik kazandığı hipotezini öne sürmüşlerdir [70]. Okside LDL birçok biyolojik aktivite göstermekte ve ateromların birikimine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, hayvan modellerinde, vitamin E ve C gibi antioksidanlar ateroskleroz ilerlemesini baskılayabilmektedir [5]. Ancak klinik araştırmalarda, bu antioksidan vitaminlerin kardiyovasküler olayların azaltılmasında başarısız olduğu gösterilmiştir. Libby ve ark. okside LDL'nin olası pro-aterogenik özelliklerinin olmasının yanı sıra insanlardaki patofizyolojik ve terapötik ilişkinin belirsiz olduğu görüşünü bildirmişlerdir [5].

Okside LDL için birkaç reseptör tanımlanmıştır; örneğin makrofajlarda görev alan SR-A ve CD36 [16, 71] ve çoğunlukla endotel hücrelerinde yerleşik olan LOX-1 (lektin-benzeri okside LDL reseptörü) [17]. Bu reseptörler ve diğer benzeri çoklu ligand reseptörleri "scavenger (çöpçü) reseptörler" olarak adlandırılmaktadır. Çöpçü reseptörler, sıklıkla birden fazla liganda bağlanan ve kendinin olmayan veya değişikliğe uğratılan kendi hedeflerinin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunan hücre yüzey reseptörleridir. Genellikle, bozulmuş veya zararlı maddelerin yok edilmesinde

endositoz, fagositoz, adezyon ve sinyalleşme gibi mekanizmalar ile fonksiyonlarını göstermektedirler [72]. Çöpçü reseptörlerin lipoprotein ligandları incelendiğinde modifiye olan hedefleri olduğu görülmektedir. Bu değişmiş hedeflerle etkileşim sadece oksidasyonla sınırlı kalmayıp asetile LDL ile de olabilmektedir. SR-A, CD36 ve LOX-1 gen knockoutları ile yapılan fare çalışmalarında ve kemirgen modellerinde okside LDL reseptörlerinin ateroskleroza ilerlettiği gösterilmiştir [73-77]. Diğer yandan, SR-A ve CD36 ile ilgili çelişkili çalışmalar da bulunmaktadır [78, 79].

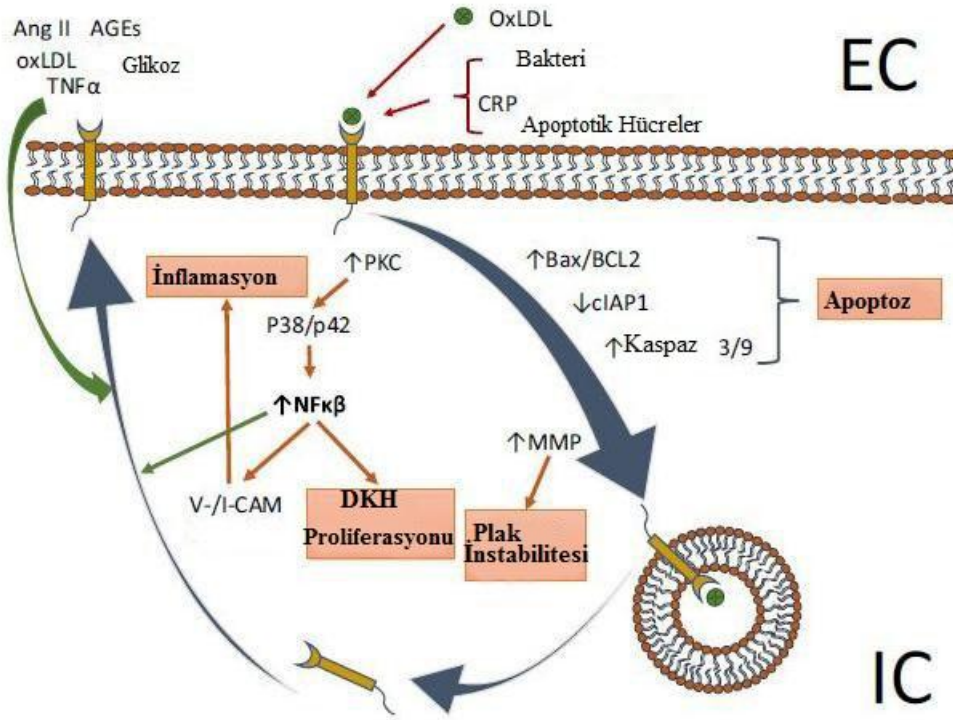
LOX-1 (SRE1, OLR1) E sınıfı çöpçü reseptör olup makrofajlar, kondrositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde bulunmaktadır [80-82]. Bu 273 rezidüden oluşan tip 2 membran proteini keşfedildiğinde, okside LDL partiküllerine bağlanma afinitesi olması pre-aterosklerotik yağlı çizgilenme oluşumunda işlev gördüğü varsayımlarının oluşmasına neden olmuştur (Şekil 4) [17].



Şekil 4: LOX-1'in aterosklerozdaki rolü [83].

LDL subendotelyal tabakaya gelerek okside olmaktadır. Oluşan oxLDL endotel hücre yüzeyindeki LOX-1'e bağlanmaktadır ve inflamatuvar reaksiyonların aktivasyonu tetiklenmektedir. Adezyon proteinleri monositlerin toplanmasına ve subendotelyal tabakaya translokasyonunu tetikler. Makrofajdaki LOX-1'e bağlanan oxLDL internalize olur ve hücre sitoplazmasında toplanarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesine neden olur. İnflamasyonun ilerlemesi ve düz kaslarda ve plateletlerde LOX-1 - oxLDL bağlanması, düz kas hücrelerinin intimaya invazyonuna ve platelet agregasyonuna neden olarak damar lümeninin daralmasına neden olmaktadır.

İlk çalışmalar LOX-1'in bu yöndeki biyolojik fonksiyonuna odaklansa da LOX-1'in tanıdığı ligandlar arasında bakteriler, apoptotik hücreler ve C-reaktif protein (CRP) de bulunmaktadır [84-86]. Hücre yüzeyindeki LOX-1 ekspresyonu reaktif oksijen türevleri (ROS)[87], inflamatuvar sitokinler (TNF- α , TGF- β) [88] ve aynı zamanda oxLDL partikülleri gibi çoklu uyarılarla artabilmektedir. Aktifleşen LOX-1, aterosklerotik plak oluşumunun başlangıcı ve ilerlemesi gibi çoklu sinyal iletimi yollarında görev yapmaktadır. Öncelikle aktifleşen LOX-1, Bax/Bcl-2 yolağına sinyal göndermektedir. Bax/Bcl-2 yolağı, düz kas ve endotel hücrelerinin programlı hücre ölümünde (apoptoz) rol oynamaktadır [89]. LOX-1 aktivasyonu aynı zamanda, inhibitör apoptotik protein-1'in (cIAP-1) azalmasında ve kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitesinin artmasında yani apoptozda görev almaktadır [90]. LOX-1, protein kinaz C (PKC) aktivitesini etkinleştirmekte [91], bu da mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivitesini artırmaktadır. NF- κ B, düz kas hücre proliferasyonunu ilerletmekte [92] ve hücre adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır [93]. Bu sinyal iletimleri endotel-monosit hücre-hücre adezyonunu ve platelet agregasyonunu ilerletmektedir. LOX-1'in diğer patofizyolojik fonksiyonları arasında arjinaz II (ARG2) enziminin aktivasyonu da yer almaktadır. Bu enzim de niktik oksit (NO) düzeylerinin baskılanmasına ve vasküler tonusun artışına neden olmaktadır [94]. LOX-1 son olarak, metalloproteinazların aktivasyon artışı ile aterosklerotik plak stabilitesinin azalması ile de ilişkilendirilmiştir (Şekil 5) [91].



Şekil 5: LOX-1- bağımlı sinyal iletimi. [83]

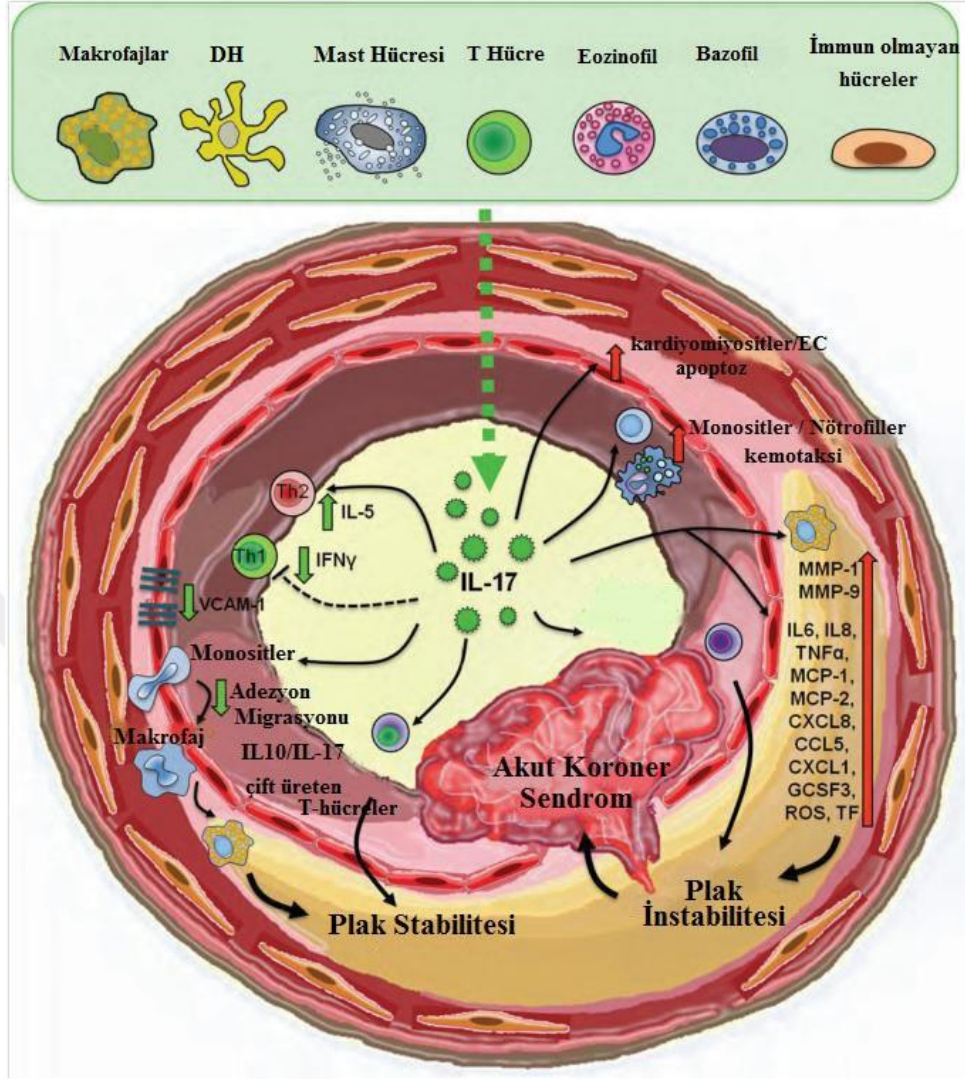
LOX-1 ekspresyonu NF- κ B, anjiyotensin II (AngII), ileri glikasyon son ürünleri, oxLDL, glukoz ve TNF- α ile uyarılmaktadır. Hücre membranında oxLDL'ye, CRP'ye ve diğer ligandlara bağlanarak OxLDL/LOX-1 hücre içi trafiğe katılmakta ve protein kinaz C'yi (PKC) aktive etmektedir. Bu şekilde inflamatuvar bir kaskad oluşarak p38/p42 gibi mitojen aktive protein kinazlar ve daha sonra vasküler ve hücre içi adezyon molekülleri (VCAM, ICAM) platelet ve monosit adezyonuna ve inflamasyona neden olmaktadır. Matriks metalloproteazlar da artarak aterosklerotik plak instabilitesine sebep olurlar. Son olarak, Bcl2 ailesinin ekspresyonu artmakta, ICAP-1 azalmakta ve kaspazlar çoğalarak bazı apoptoz yolları da tetiklenmektedir.

11. İNTERLÖKİN 17A (IL17A)

İnterlökin 17A (IL-17A), interlökin 17 ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin yapısal olarak birbirine benzeyen 6 izoformu bulunmaktadır: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F [95]. Birçok hücre tipi örneğin, CD4+ α β T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve nötrofiller, IL17A'yı üretmektedir [96]. IL17A, çoğu yerde bulunan IL-17RA ve IL-17RC reseptörleri ile birçok hücre tipine etki etmektedir. Granülopoezi indükleyerek ve nötrofil kemokinlerinin üretilmesi üzerinden nötrofillerin toplanması ve migrasyonuna aracılık etmektedir [97].

IL17A, konak savunmasında önemli rol oynamakta ve otoimmün hastalıklara aracılık etmektedir [98]. Yapılan çalışmalar, IL17A'nın ateroskleroz [99-101] , hipertansiyon, viral miyokardit ve dilate kardiyomyopati [99-104] gibi birkaç kardiyovasküler hastalığın patogenezi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, IL17A'nın beyin, böbrek ve barsak iskemi/reperfüzyon hasarı ile olan ilişkisi bulunmuş ancak mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır [105-107].

IL17'nin hücrede çeşitli ortak sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu sinyal yolları arasında, nükleer faktör (NF)-kB de bulunmaktadır. Hücrede NF-kB sinyal yolağı ile birçok proinflamatuvar sitokin genleri (TNF-a, IL-1, IL-6), granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), kemokinler (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2 ve CCL7), matriks metalloproteinazlar (MMP1, MMP3, MMP9 ve MMP13) ve antimikrobiyal peptidler eksprese olmaktadır [108]. IL17 aynı zamanda, G-CSF aracılı granülopoezi ilerleterek ve inflamatuvar bölgelere nötrofilleri toplayarak aterosklerotik plak oluşumunda ve komplikasyonlarında rol oynayabilmektedir (Şekil 6).



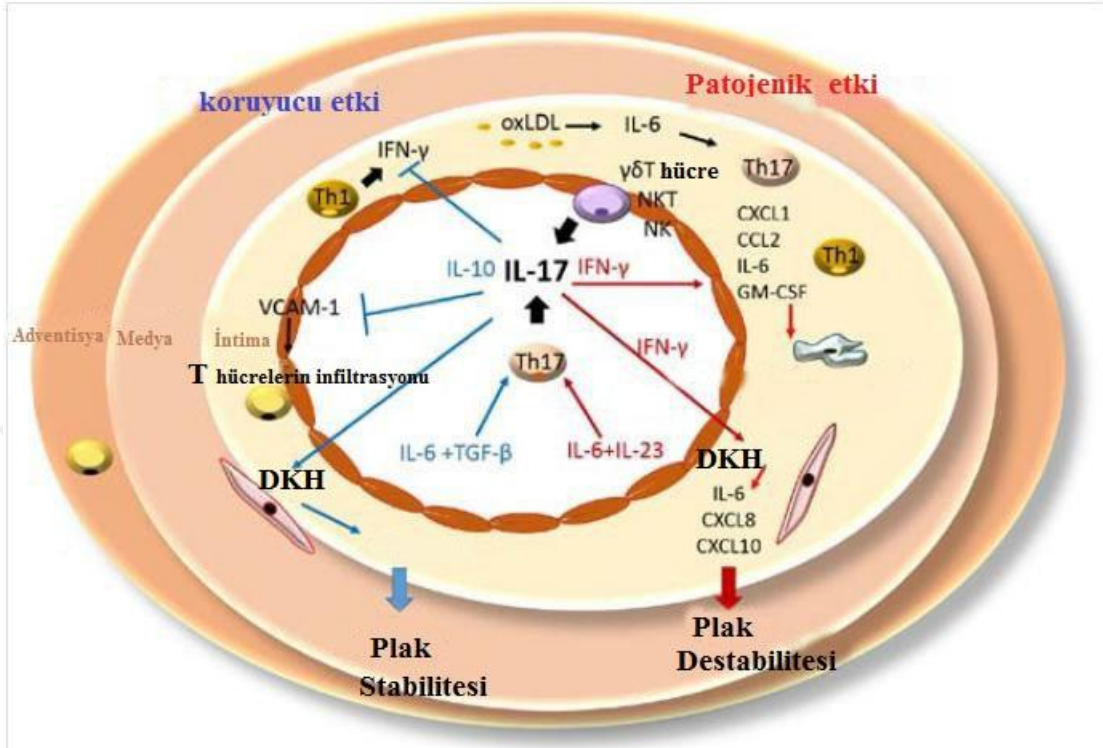
Şekil 6: IL17'nin proaterojenik ve aterokoruyucu etkileri [109].

Birkaç hücre tipi IL17'yi üretmektedir. IL17; proaterojenik etkilerini sitokin, kemokin ve matris metalloproteinazların üretimini indükleyerek göstermektedir. IL17 aynı zamanda G-CSF aracılı granülopoezi ve immün hücrelerin toplanmasını ilerletmektedir. Ayrıca, IL17 endotel hücrelerinin ve kardiyomiyositlerin apoptozunu kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive ederek ve Bax/Bcl-2 oranını artırarak indüklemektedir. IL17'nin aterokoruyucu etkisinin diğer sitokinlerin regülasyonu ile olduğu düşünülmektedir. Örneğin IFN-g'nin azalması, IL-5'in artışı ve VCAM-1 ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisi ile bu görevi gördüğü düşünülmektedir. VCAM-1 monosit ve T hücrelerinin lezyon bölgesine toplanmasına aracılık eden bir adezyon molekülüdür. Şekil üzerindeki kısaltmalar: CCL5: kemokin (C-C motif) ligand 5; CXCL1: kemokin (C-X-C motif) ligand 1; CXCL8: kemokin (C-X-C motif) ligand 8; EC: endotel hücresi; GCSF: granülosit-koloni stimüle edici faktör; IFN: interferon; IL: interlökin; MCP: monosit kemotaktik protein; MMP: matris metalloproteinaz; ROS: reaktif oksijen türevleri; TF: doku faktörü; TNF: tümör nekroz faktör; VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü-1.

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel rol oynamaktadır ve modifiye LDL gibi çeşitli pro-aterojenik uyarılara yanıt olarak arter duvarının inflamasyonu ile oluşmaktadır [110, 111]. Aterosklerozun patogenezinde doğumsal ve adaptif immün yanıtlar yer almaktadır [112]. Önceki çalışmalar, aterosklerotik ilerleme sırasında, T hücrelerinin arter intimasına, monosit ve düz kas hücre göçünden daha önce infiltre olduğunu göstermiştir [113, 114]. CD4+ T hücre altkümelerinden Th17 hücreleri IL17'yi salgılamaktadır. IL-17'nin birkaç yolak üzerinden aterosklerotik gelişimi ilerlettiği gösterilmiştir. Çalışmalar ayrıca, IL17'nin ateroskleroz sırasında innat ve adaptif immün sistem arasında bir bağlantı gibi görev yaptığını ve plak lezyon oluşumuna aracılık ettiğini göstermiştir. IL-17 sitokin ailesinin 6 izoformu da (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F) benzer protein yapısına sahip ve dört adet yüksek derecede korunmuş sistein rezidüsü içermektedir [115].

IL-17(+) hücreler karmaşık hücresel ağların başlamasında bireysel ve sinerjistik rolleri yerine getirmektedirler. Bilindiği üzere, vasküler inflamasyon aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır [116, 117]. IL17, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile, örneğin NF- κ B, mitojen-aktive protein kinazlar (p38 ve ERK1/2) ve aktivatör protein 1 (AP-1) gibi çeşitli sinyal yollarını aktifleştirerek aterosklerozu regüle etmektedir [115, 118]. IL17 sinyali, sitokin ve kemokinleri üretmek için epitel hücreleri ve miyeloid hücreleri uyarmaktadır. Bu sitokin ve kemokinler, nötrofil ve monositler gibi innat immün efektör hücrelerini uyarmaktadır [119].

IL17'nin aterosklerozdaki pro- ve anti-aterojenik rolleri hakkında çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı ve aterosklerozda IL17'nin özgün rolü bazı hayvan modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Üç majör tip hayvan modeli IL17'nin aterosklerozdaki rolünü belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Bunlardan birincisi; IL17 sinyal inhibisyonu yapılan fare modeli, ikincisi IL17 sinyal artışı yapılan fare modeli, üçüncüsü ise IL17 geninin fonksiyon kaybının yapıldığı fare modelleridir [7, 99, 101, 120-124]. Aynı zamanda, IL17 ve IL17+ hücrelerin koroner arter hastalığındaki rolünü araştıran çeşitli klinik çalışmalar da bulunmaktadır [6, 8, 125-130]. Bu çalışmalar, IL17'nin ateroskleroz gelişimi üzerinde hem koruyucu hem de hastalığı şiddetlendiren etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 7).



Şekil 7: IL17'nin aterosklerozdaki kabul edilen koruyucu ve patojenik etkileri [131].

IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β yardımcı T hücreleri (Th)17'yi indükleyerek IL-17 ve IL-10 üretimini sağlamaktadır. Diğer taraftan, IL-23 ve IL-6 patojenik Th17 hücrelerinin farklılaşmasında yer alarak IL-17 ve interferon (IFN)- γ üretimine neden olmaktadır. Th17 hücrelerinin yanı sıra, IL-17 doğal öldürücü (NK)T, NK ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından da üretilmektedir. IL17'nin pro-aterojenik etkileri endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlar tarafından ve kısmen de nötrofil ve monositlerin plak bölgesinde toplanması ile proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, GM-CSF) veya kemokinlerin (CCL2, CXCL1, CXCL8 ve CXCL10) indüksiyonu sonucu oluşmaktadır. IL17'nin aterokoruyucu etkileri de, proaterojenik faktör IFN- γ 'nın üretiminin azalması ve VCAM-1 molekülünün ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisi ile ortaya çıkmaktadır. VCAM-1 monosit ve T hücrelerini lezyon bölgesine toplayan bir adezyon molekülüdür. IL-17 ayrıca, SMC'ler tarafından üretilen kollajen tip 1 üretimini aktive etmektedir. Bu molekül de plak stabilitesini sürdüren bir moleküldür.

12. GEREÇ VE YÖNTEM

12.1. ÇALIŞMA GRUBU

Koroner arter hastaları (KAH), İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2015-Eylül 2016 tarihleri arasında KAH tanısı ile ameliyatı yapılanlar arasından seçildi. Koroner arter hastaları (KAH) tanısı, koroner anjiyografi ile tespit edildi. Çalışmamızda KAH tanısı alan ardışık 100 hasta (yaş ortalamaları 59.41 ± 7.41 yaş aralığı; erkek hastalar için 38-71, kadın hastalar için 49-71) ve 100 sağlıklı kontrol grubu (yaş ortalamaları 59.85 ± 7.62 ; yaş aralığı; erkek kontrol grubu için 45-73, kadın kontrol grubu için 40-72) toplanmıştır. Hastalardan alınan preoperatif periferik kan örneklerinden genetik polimorfizm deneyleri gerçekleştirildi. IL-17A ve LOX-1 genlerinin rollerinin araştırılması, hastalığın etyolojisi ve prognozuna olan etkilerinin prospektif olarak ortaya konması hedeflenmiştir. Çalışmamızda kullanılan sağlıklı kontrol grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne rutin analizler için başvuran ve kalp hastalığı, diyabeti ve hipertansiyonu olmadığı tespit edilen kişiler arasından seçildi.

Tüm hasta ve kontroller Türkiye'nin değişik bölgelerinden gelmekte ve çalışma grubundaki bireyler arasında akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilerek seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki kişilere çalışmanın amacı açıklanarak yazılı izinleri alınmıştır.

Çalışmanın deneysel aşamaları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

12.1.1. PRİMER SONLANIM NOKTASI

Koroner arter hastalığı, çok sayıda gen ve çevresel faktörün etkisi sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörler aterosklerotik KAH riski için önemli rol oynamaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda, IL-17A ve LOX-1 genlerinin rollerinin araştırılması, Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, OLR1 geni rs11053646 ve IL17A rs3819025 genotip frekansları polimorfizmi dağılımı ve allel frekansları (GG, ve

GA + AA) incelenmesi ,prognozuna olan etkilerinin prospektif olarak ortaya konması hedeflenmiştir

12.1.2. SEKONDER SONLANIM NOKTASI

Hasta ve kontrol grubunun venöz kan örneklerinden biyokimyasal parametrelerden total-kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, açlık kan glukoz düzeyi, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST düzeyleri karşılaştırılması amaçlanmıştır. KAH grubunda, hastalar damar sayısı açısından (1 damar, 2 damar ve en az 3 damar stenozu) OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotip dağılımlarının gruplar arasında farklılık olup olmadığının araştırılması çalışmamızın ikincil sonlanım noktalarını oluşturmaktaydı.

12.2.1.KULLANILAN KİMYASALLAR

Etanol, Merck

İzopropanol, Merck

Proteinaz K, Roche

MgCl₂, Roche

LightCycler TaqMan Master, Roche

Revers Transkriptaz Reaksiyon Tamponu, Roche

Deoksinükleotid Karışımı, Roche

12.2.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Çalkalamalı Su Banyosu, Kottermann

Çeker Ocak, Termal

Mikropipetler, Socorex

Vorteks, Velp

Santrifüj, Hettich

Soğutmalı Santrifüj, Hettich

Nanodrop, Thermo Scientific

Buzdolabı ve Derin Dondurucu (+4 °C ve -20 °C), Arçelik

Etüv, Memmert

Otoklav, Hirayama

LightCycler 1.5, Roche

Saf su cihazı, Millipore Elix 3

12.2.3.YÖNTEMLER

13.2.3.1.Periferik Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Vakumlu steril K3-EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri -20° C'de saklandı ve ilk üç gün içerisinde total genomik DNA'ları izole edildi. Çalışmamızda genomik DNA izolasyonu, DNA izolasyon kiti (High Pure DNA isolation kit, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak aşağıdaki protokole göre yapıldı.

1. 1,5 ml lik ependorf tüplere 300 µl kan üzerine 200 µl Bağlama Tamponu ve 40 µl Proteinaz K eklendi. Tüpler 15-20 sn vortekslendikten sonra su banyosunda 72°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

2. İnkübasyon sonrasında ependorf tüplere 100 µl izopropanol eklendi ve 20 sn vorteks ile karıştırıldı.

3. Bu karışım filtrelili toplama tüplerine eklendi ve 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

4. Filtrelili toplama tüpleri santrifüjden alındı ve filtrelili tüplerin altında bulunan toplama tüpleri değiştirildi. Filtrelili tüplerin üzerine 500 µl İnhibitor Uzaklaştırma Tamponu eklendi ve 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

5. Santrifüjden sonra filtrelili tüplerin altında bulunan toplama tüpleri değiştirildi. Filtrelili tüplerin üzerine 500 µl Yıkama Tamponu eklendi ve 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

6. 5 numaralı işlem basamağı ikinci kez tekrarlandı.

7. Filtreli tüpler santrifüjden çıkarılmadan 10000 g'de 30 saniye daha santrifüjlendi.

8. Filtreli tüpler santrifüjden çıkartılarak 1,5 ml lik ependorf tüplere yerleştirildi ve üzerine 200 µl Elüsyon Tamponu (72 °C) eklendi ve 8000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

9. İzolasyonları tamamlanan DNA'ların saflık ve miktar ölçümleri yapıldıktan sonra -20°C'de saklandı.

12.2.3.2. DNA Konsantrasyonunun ve Saflığının Ölçülmesi

DNA izolasyonunun sonuçları 1'er µl DNA örneği NanoDrop cihazına yüklenerek ölçüldü. DNA konsantrasyonu 260 nm'deki optik yoğunluğundan (OD), saflığı da 260 nm/ 280 nm'deki OD oranından tespit edildi. DNA konsantrasyonu ve saflığı aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$\text{DNA konsantrasyonu (ng/}\mu\text{l)} = \text{OD 260 nm} \times \text{seyreltme faktörü} \times 50$$

$$\text{DNA saflığı} = \text{OD 260/OD 280}$$

Genomik DNA'lara ait OD 260/OD 280 nm oranları 1.8-2 arasında olan DNA örneklerine Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) işlemi uygulandı.

12.2.3.3. Gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

RT-PCR, belirli bir DNA bölgesinin in vitro koşullarda işaretli proplar kullanılarak gerçek zamanlı olarak çoğaltılmasını sağlayan bir yöntemdir.

Çalışmamızda KAH tanısı alan hasta ve sağlıklı kontrollere ait genomik DNA üzerindeki OLR1 gen bölgesinde bulunan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs11053646, IL-17A gen bölgesinde bulunan SNP'ler rs3819025 ve rs8193037, RT-PCR yöntemi kullanılarak tespit edildi.

12.2.3.4. Primer ve Propların Hazırlanması

Test edilen SNP'lerin belirlenebilmesi için LightCycler® FastStart DNA Master hibridizasyon probu kullanıldı. LightCycler® FastStart DNA Master hibridizasyon probu kolay kullanımlı, yüksek performanslı, tekrarlanabilirliği olan ve minimum

kontaminasyon riskine sahip bir kittir. Genotiplemede kullanılan hibridizasyon problemleri 3'- fluorescein ve 5'-LightCycler® Red işaretli oligonükleotid prob çiftleridir (Tıbbi Molbiol, GmbH, Berlin, Almanya). Liyofilize halde satın alınan prob-primer çiftleri, steril, DNaz, RNaz içermeyen ultra saf su ile çözündürüldükten sonra -20°C'de saklandı.

12.2.3.5. RT-PCR Koşulları ve Programı

OLR1 gen bölgesine ait SNP rs11053646 ve IL17A gen bölgesindeki SNP'ler rs3819025 ve rs8193037 genotiplerinin belirlenmesi için LightCycler® FastStart DNA Master hibridizasyon probu (Simple prob) ve LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe kiti kullanılmıştır.

LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe kiti özel olarak oluşturulmuş kullanıma hazır bir reaksiyon karışımı olup, 20 µl'lik cam kapillerlerde sıcak başlangıçlı (hot-start) PCR ile gerçekleştirilmektedir. Sıcak başlangıçlı PCR, polimeraz zincir reaksiyonunun başlangıcında spesifik olmayan çoğaltım ürünlerinin oluşumunu en aza indirerek reaksiyonunun hassasiyet ve özgüllüğünü artırır [132, 133].

FastStart Taq DNA polimeraz, 75°C'ye kadar aktivite göstermeyen ısıya dayanıklı rekombinant Taq DNA polimerazın modifiye formudur. Enzim sadece yüksek sıcaklıklarda aktive olduğundan özgül olmayan primer bağlanması gerçekleşmez.

Tablo 3'te görüldüğü üzere PCR reaksiyon karışımı toplam hacim 20 µl olacak şekilde hazırlanmıştır.

Tablo 3: OLR1 rs11053646 ve IL17A rs3819025 ve rs8193037 SNP'leri için PCR koşulları.

Reaksiyon İçeriği	Reaksiyon Miktarı (Her bir örnek için)
ddH₂O	10,4 µl
Primer-prob karışımı	1 µl (0,4 µM)
FastStart DNA Master karışımı	2,0 µl (1X)
MgCl₂ (25mM)	1,6 µl (3 mM)
Kalıp DNA	5 µl (~50 ng)

LightCycler 1.5 (Roche Applied Science, Almanya) sisteminde kullanılan RT-PCR programı Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4: LightCycler 1,5 PCR Programı

Program	Denatürasyon		Döngü		Erime			Soğutma
Parametre								
Analiz Modu	Hiçbiri		Ölçme		Erime Eğrisi			Hiçbiri
Döngüler	1		45		1			1
Bölüm	1	1	2	3	1	2	3	1
Sıcaklık [°C]	95	95	60	72	95	40	85	40
Süre [sa:dd:sn]	00:10:00		00:00:10	00:00:10	00:00:20	00:00:20		00:00:30
			00:00:15		00:00:00			
Cihaz işlem hızı [°C/s]	20	20	20	20	20	20	0.2	20
Elde Etme Modu	Hiçbiri	Hiçbiri	Tek	Hiçbiri	Hiçbiri	Hiçbiri	Devamlı	Hiçbiri

12.2.3.6. OLR1 geni rs11053646, IL17A geni rs3819025 ve rs8193037

Genotiplerinin Belirlenmesi

OLR1 geni rs11053646, IL17A geni rs3819025 ve rs8193037 genotipleri erime eğrisi analizi kullanılarak uygun erime sıcaklıklarının (T_m) incelenmesiyle belirlendi. Ticari olarak satın alınan Simple prob, polimorfik veya yabanıl (wild) tipteki genotipe göre tasarlanabilmektedir. Bu durumda yabanıl tip ve mutant tip genotip arasındaki erime sıcaklığı farklılığı genotiplerin belirlenmesini sağlamaktadır.

OLR1 geni rs11053646 (K167N) polimorfizmi C/G nükleotid değişimi sonucunda olmaktadır. Ekson 4'deki bu missens SNP sonucunda 167. pozisyonda bulunan lizin amino asidi asparajine dönüşmektedir [134]. IL17A rs3819025 polimorfizmi G/A, IL17A rs8193037 polimorfizmi G/A nükleotid değişimleri sonucunda oluşmaktadır. Bu nükleotid değişimleri sonucunda amino asit değişimleri olmamaktadır.

13. CERRAHİ TEKNİK

Hastaların çoğu (%91) elektif olarak operasyona alındı. Midsternal cilt insizyonu ve mediyan sternotomi yapıldı. LİMA ve safen ven greftleri hazırlandı. Sonra 350 Ü/kg heparin (heparin sülfat, Liquemin) IV. yapıldı. Heparin yapıldıktan 5 dk sonra ACT ölçümü yapıldı, tüm hastalarda ACT değeri 450 saniye olması sağlandı. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atriyal aurikuladan sağ atriyuma iki aşamalı kanül yerleştirilerek kanülasyon yapıldı. Aort köküne antegrad ve sağ atriyumdan retrograd kardiyopleji kanülü konuldu. KPB'da prime volüm 800 ml Isoleks-S, 300 ml mannitol, 1 gr sefazolin sodyum, 110 mEq/L sodyum bikarbonat, 24 mEq/L magnezyum, 10 mEq/L potasyum, 0.9 mEq/L kalsiyum ve 5000 Ü heparin ile hazırlandı. Tüm hastaların operasyonu KPB eşliğinde yapıldı. Pompa non-pulsatil akımla, debi 2,0–2,4 L/dak/m² olacak şekilde ayarlandı. Hastaların vücut ısıları 30-32°C° ye düşürüldü. KPB'da, hematokrit %20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 30 dakikada bir bakılan ACT değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 450 saniyenin üzerinde tutuldu. Miyokard korunması, krosklemp sonrası aort kökünden antegrad ve retrograd olarak verilen 20 ml/kg ve daha sonra her 20 dk'da bir 10 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Greft olarak LİMA, safen ven kullanıldı. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra hastalar ısıtıldı ve kros-klemp açıldı. Kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar side-klemp altında yapıldı. Pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalara adrenalin (0,02-0,12 µg/kg/dk), dopamin (5-20 µg/kg/dk) veya dobutamin (5-20 µg/kg/dk) desteği verildi. Kardiyak kontraksiyonları yetersiz olan ve hemodinamisi instabil olan hastalara femoral arterden Seldinger yöntemiyle kateter takılarak intraaortik balon pompa (İABP) desteği sağlandı. Hemodinamik stabilite sağlandığında, yapılmış heparin dozunun 1,2 katı dozda protamin sülfat ile nötralize edildi. Dekanülasyon sonrasında sternum çelik tellerle yaklaştırıldı, ciltaltı cilt kapatıldı. Operasyon sonrası hastalar yoğun bakım ünitesine entübe alındı. Yirmidört-kırksekiz saatte servise nakil edildi.

14. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 software programı kullanılarak yapıldı. Sürekli sayısal değerler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ve kategorik değerler gözlem sayısı (n) ve/veya yüzde (%) ile ifade edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki kategorik değişkenler ki-kare (χ^2) veya Fisher's exact test ile karşılaştırıldı. RT-PCR deneylerinden elde edilen sonuçlarda her bir allele ait gen frekansları bulunarak çalışılan popülasyonun denge kontrolü Hardy-Weinberg ve χ^2 testleri ile belirlendi. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



15. BULGULAR VE SONUÇLAR

Koroner arter hasta (KAH) grubu ve sağlıklı kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid ve kreatinin düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Koroner arter hastalığı ve sağlıklı kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

Parametre	KAH (n=100)	Kontrol (n=100)	<i>p</i>
Yaş (Ort±SD)	59.41 ± 7.41	59.85 ± 7.62	0.68
Cinsiyet (E/K), %	83/17 (83.0/17.0)	80/20 (80.0/20.0)	0.716
Boy (m)	1.68 ± 0.086	1.67 ± 0.088	0.63
Kilo (kg)	79.27 ± 12.44	82.93 ± 14.63	0.116
BKİ (kg/m ²)	28.05 ± 4.10	29.59 ± 4.72	0.043
Bel çevresi (cm)	100.43 ± 13.71	91.54 ± 10.06	<0.001
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	131.49 ± 52.94	95.67 ± 33.17	<0.001
AST (U/L)	22.27 ± 11.53	19.38 ± 7.17	0.057
ALT (U/L)	20.66 ± 11.47	21.35 ± 9.30	0.664
T-Kolesterol (mg/dL)	186.42 ± 51.92	192.07 ± 32.89	0.392
HDL Kolesterol (mg/dL)	42.18 ± 11.31	46.19 ± 16.57	0.065
LDL Kolesterol (mg/dL)	127.28 ± 43.79	130.28 ± 32.52	0.613
Trigliserid (mg/dL)	145.60 ± 57.51	171.23 ± 63.18	0.01
Üre (mg/dL)	38.32 ± 19.57	33.91 ± 10.35	0.069
Kreatinin (mg/dL)	0.956 ± 0.299	0.809 ± 0.220	<0.001

Sonuçlar ort ± SD olarak verilmiştir.

Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalar, koroner arter stenozu 1 damar, 2 damar ve en az 3 damarı tıkalı olmasına göre üç gruba ayrıldı. 1 damar, 2 damar ve en az 3 damarında stenozu bulunan hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 13.1’de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Koroner arter hastalığı grubunda, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri, AST, ALT, total-kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin düzeyleri hasta damar sayısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).



Tablo 6: Koroner arter hastalığı grubunda hasta damar sayısına göre grupların demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılması

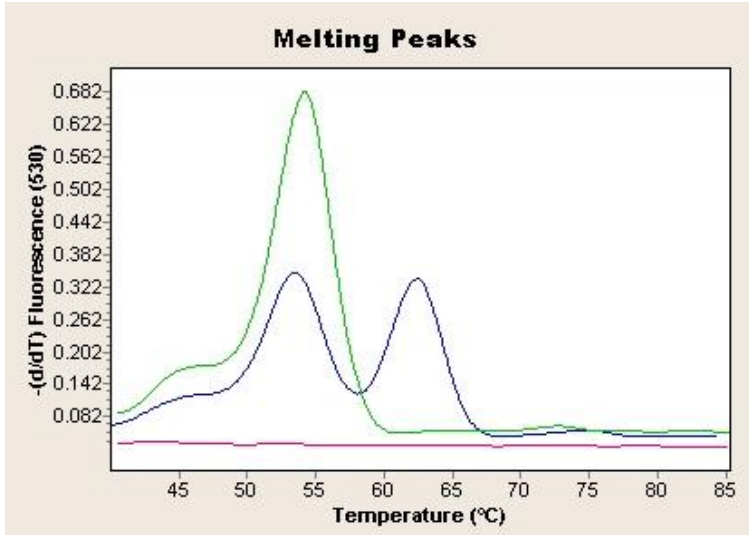
Parametre	1 damar stenozu (n=9)	2 damar stenozu (n=30)	En az 3 damar stenozu (n=61)	p
Yaş (Ort±SD)	58.88 ± 7.62	59.56 ± 7.35	59.41 ± 7.53	0.972
Cinsiyet (E/K), %	5/4 (55.6/44.4)	26/4 (86.7/13.3)	52/9 (85.2/14.8)	0.07
Boy (m)	1.65 ± 0.088	1.68 ± 0.092	1.68 ± 0.084	0.587
Kilo (kg)	80.88 ± 9.59	75.76 ± 11.64	80.76 ± 12.99	0.182
BKİ (kg/m ²)	29.70 ± 4.25	26.82 ± 3.33	28.41 ± 4.32	0.099
Bel çevresi (cm)	104.33 ± 12.62	98.37 ± 14.79	100.87 ± 13.36	0.484
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	121.11 ± 21.16	119.0 ± 46.68	139.16 ± 57.95	0.194
AST (U/L)	21.44 ± 6.22	22.43 ± 15.36	22.31 ± 10.00	0.257
ALT (U/L)	15.91 ± 7.64	22.88 ± 13.11	20.28 ± 10.96	0.257
T-Kolesterol (mg/dL)	205.44 ± 53.12	181.0 ± 47.06	186.27 ± 54.15	0.469
HDL Kolesterol (mg/dL)	44.55 ± 7.31	44.03 ± 12.48	40.91 ± 11.15	0.379
LDL Kolesterol (mg/dL)	144.0 ± 51.18	120.73 ± 42.97	128.03 ± 43.11	0.372
Trigliserid (mg/dL)	158.11 ± 63.55	128.70 ± 52.47	152.06 ± 58.13	0.151
Üre (mg/dL)	30.55 ± 9.34	39.80 ± 20.81	38.73 ± 20.01	0.450
Kreatinin (mg/dL)	0.831 ± 0.166	0.928 ± 0.300	0.989 ± 0.311	0.278

Sonuçlar ort ± SD olarak verilmiştir.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, OLR1 geni rs11053646 polimorfizmi genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %84 CC, %16 CG + GG; sağlıklı kontrol grubunda ise %90 CC, %10 CG + GG olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.293$). Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p = 0.319$) (Tablo 7) (Şekil 8).

Tablo 7: Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarının OLR1 geni rs11053646 ((K167N) polimorfizmi genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması

OLR1 rs11053646	CC; n(%)	CG + GG; n(%)	<i>p</i>	C allel frekansı	G allel frekansı	<i>p</i>
KAH (n=100)	84 (84.0)	16 (16.0)		0.92	0.08	
Kontrol (n=100)	90 (90.0)	10 (10.0)	0.293	0.94	0.06	0.319



Şekil 8: OLR1 rs11053646 (K167N) Polimorfizmi Erime Pikleri

*OLR1 geni rs11053646 (K167N) polimorfizmi için; yeşil pik C/C genotipini, mavi pikler heterozigot C/G genotipini, pembe çizgi negatif kontrolü göstermektedir. Çalıştığımız hasta ve kontrol grubunda GG homozigot mutant genotip saptanmamıştır.

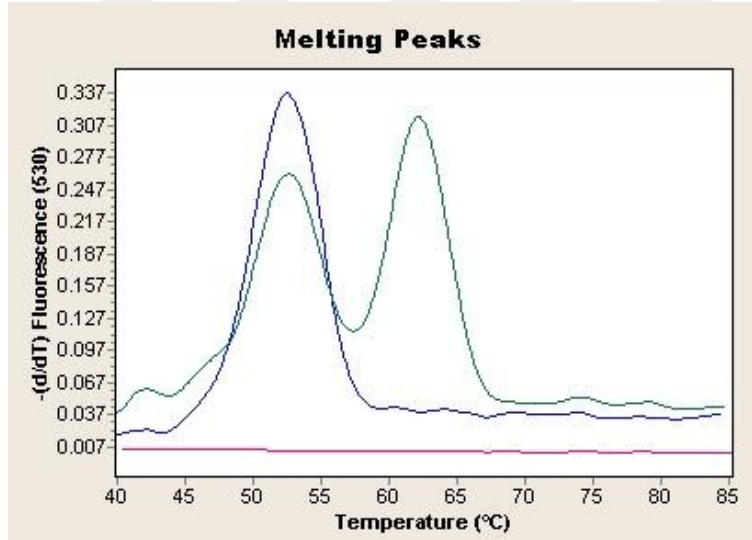
* OLR1 geni rs11053646 (K167N) polimorfizmi C ve G allellerine ait T_m sıcaklık değerleri, C alleli için 55.25 °C, G alleli için 64.21 °C'dir.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, IL17A rs3819025 genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %80 GG, %20 GA + AA; sağlıklı kontrol grubunda ise %85 GG, %15 GA + AA olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.457). Koroner arter

hastalığı ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.733$) (Tablo 8) (Şekil 9).

Tablo 8: Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarının IL 17A rs3819025 genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması

IL17A rs3819025	GG; n(%)	GA + AA; n(%)	<i>p</i>	G allel frekansı	A allel frekansı	<i>p</i>
KAH (n=100)	80 (80.0)	20 (20.0)		0.90	0.10	
Kontrol (n=100)	85 (85.0)	15 (15.0)	0.457	0.91	0.09	0.733



Şekil 9: IL17A rs3819025 Polimorfizmi Erime Pikleri

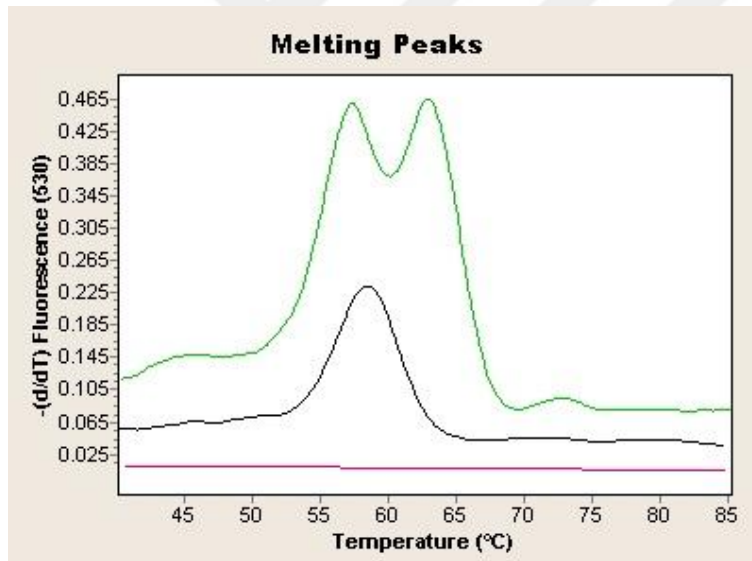
* IL17A geni rs3819025 polimorfizmi için; mavi pik G/G genotipini, yeşil pikler heterozigot G/A genotipini, pembe çizgi negatif kontrolü göstermektedir. Çalıştığımız hasta ve kontrol grubunda AA homozigot mutant genotip saptanmamıştır.

* IL17A geni rs3819025 polimorfizmi G ve A allellere ait T_m sıcaklık değerleri, G alleli için 52.05 °C, A alleli için 61.94 °C'dir.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, IL17A rs8193037 genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %92 GG, %8 GA + AA; sağlıklı kontrol grubunda ise %91 GG, %9 GA + AA olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1.00$). Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.804$) (Tablo 9) (Şekil 10).

Tablo 9: Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarının IL17A rs8193037 genotip dağılımı ve allel frekansları açısından karşılaştırılması

IL17A rs8193037	GG; n(%)	GA + AA; n(%)	<i>p</i>	G allel frekansı	A allel frekansı	<i>p</i>
KAH (n=100)	92 (92.0)	8 (8.0)		0.96	0.04	
Kontrol (n=100)	91 (91.0)	9 (9.0)	1.00	0.95	0.05	0.804



Şekil 10: IL17A rs8193037 Polimorfizmi Erime Pikleri

* IL17A geni rs8193037 polimorfizmi için; siyah pik G/G genotipini, yeşil pikler heterozigot G/A genotipini, pembe çizgi negatif kontrolü göstermektedir. Çalıştığımız hasta ve kontrol grubunda AA homozigot mutant genotip saptanmamıştır.

* IL17A geni rs8193037 polimorfizmi G ve A allellere ait Tm sıcaklık değerleri, G alleli için 58.17 °C, A alleli için 64.13 °C'dir.

Hasta grubu hasta damar sayısına göre demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırıldığında, hasta damar sayısı ile demografik özellikler ve serum parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanmadı ($p>0.05$). Hasta grubu hasta damar sayısına göre, OLR1 geni rs11053646 (K167N), IL17A geni rs3819025 ve rs8193037 genotip frekansları ile karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları ile hasta damar sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p = 0.77$; $p = 0.61$; $p = 0.18$) (Tablo 10).

Tablo 10: Koroner arter hastalığı grubunda OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotip dağılımlarının hasta damar sayısı açısından karşılaştırılması

OLR1 rs11053646	1 damar stenozu (n=9)	2 damar stenozu (n=30)	3 damar stenozu (n=61)	<i>p</i>
CC; n(%)	8 (88.9)	26 (86.7)	50 (82.0)	
CG + GG; n(%)	1 (11.1)	4 (13.3)	11 (18.0)	0.77
IL17A rs3819025	1 damar stenozu (n=9)	2 damar stenozu (n=30)	3 damar stenozu (n=61)	<i>p</i>
GG; n(%)	8 (88.9)	25 (83.3)	47 (77.0)	
GA + AA; n(%)	1 (11.1)	5 (16.7)	14 (23.0)	0.61
IL17A rs8193037	1 damar stenozu (n=9)	2 damar stenozu (n=30)	3 damar stenozu (n=61)	<i>p</i>
GG; n(%)	7 (77.8)	29 (96.7)	56 (91.8)	
GA + AA; n(%)	2 (22.2)	1 (3.3)	5 (8.2)	0.18

Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden total-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, BKİ ve bel çevresi ve çalıştığımız aday gen polimorfizmleri OLR1 rs11053646, IL 17A rs3819025 ve IL 17A rs8193037 genotiplerinin birlikte hastalık oluşturma riski lojistik regresyon analizi Backward metodu ile değerlendirildi. Bel çevresi artışının KAH riskini 1,14 kat artırdığı tespit edildi ($p=0,002$). Bunun yanısıra BKİ artışı KAH riski ile ilişkili bulundu ($p= 0.013$, OR= 0.783; 95 % CI: 0.646-0.949). Açlık kan şekeri ve trigliserid düzeylerinin artışı da

hastalık riskini anlamlı olarak artırdığı bulundu (sırasıyla $p = 0.006$, $OR = 1.035$; 95 % $CI: 1.010 - 1.061$; $p = 0.035$, $OR = 0.988$; 95 % $CI: 0.977 - 0.999$).

OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotipleri hastalık riski açısından değerlendirildiğinde OLR1 geni rs11053646 polimorfizmi heterozigot ve homozigot mutant genotipleri (CG + GG) genotip taşıyıcısı olmanın KAH gelişimi için risk oluşturmadığı saptandı ($p = 0.089$) (Tablo 11).

Tablo 11: Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin logistik regresyon ile incelenmesi

Parametre	p	Exp (B)	95 % Güven sınırları	
			Alt	Üst
Cinsiyet Kadın				
Cinsiyet Erkek	0.078	0.308	0.083	1.141
OLR1 rs11053646				
CC				
CG + GG	0.089	6.277	0.755	52.193
Bel çevresi (cm)	0.002	1.141	1.049	1.240
Vücut kitle indeksi (BKİ)	0.013	0.783	0.646	0.949
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0.006	1.035	1.010	1.061
Trigliserid (mg/dL)	0.035	0.988	0.977	0.999
Sabit	0.090	0.004		

16. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH), son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' inde KAH mortalitesinde düşme olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır [135]. Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişime yol açmıştır. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da %40, 1993'te %45, 2009'da % 40 ve 2013'te %39,6, 2014 yılında %40,4, ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %39,6'sı iskemik kalp hastalığı, %24,7'si serebrovasküler hastalık, %18,8'i diğer kalp hastalığı ve % 11,6'sı hipertansif hastalıklardan kaynaklanmıştır [136].

Ateroskleroza başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemini ön plana çıkarmıştır.

Bu faktörler arasında, endotelial lektin-benzeri okside düşük-yoğunluklu lipoprotein reseptör 1 (OLR1 veya LOX-1) geninin rolü de bildirilmiştir [63-65]. OLR1 geni insanda kromozom 12p12.3- 13.2 bölgesinde lokalize olup hücrede okside LDL (oxLDL) reseptörü olarak endotel hücrelerinde, makrofajlarda, düz kas hücrelerinde, plateletlerde tanımlanmıştır ve endotel fonksiyon bozukluğu ve apoptoz ile ilişkilendirilmiştir [66, 67].

Çalışmamızda KAH tanısı alan 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu toplanmıştır. Alınan periferik kan örneklerinden genetik polimorfizm deneyleri gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubunun venöz kan örneklerinden biyokimyasal

parametrelerden total-kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, açlık kan glukoz düzeyi, hematokrit, üre, kreatinin, ALT, AST düzeyleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid ve kreatinin düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı.

Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda KAH şiddeti hasta olan damar sayısına göre (1 damar, 2 damar ve en az 3 damar stenozu) derecelendirildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet özellikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. KAH grubunda, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri, AST, ALT, total-kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin düzeyleri hasta damar sayısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmadı.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, OLR1 geni rs11053646 polimorfizmi genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %84 CC, %16 CG + GG; sağlıklı kontrol grubunda ise %90 CC, %10 CG + GG olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. KAH ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Mariko Tatsuguchi [137] yaptığı bir çalışmada; Okside LDL reseptörü geni(ORL1) ile myokard infarktüsün ilişkisini araştırdı. Çalışmada 102 sağlıklı ve 102 Mİ tanılı olan hastalar araştırıldı. Sonucunda Japonya nüfusunda K167N mutasyonu LOX1 (501G C + 501C C) Mİ gurubunda (% 38,2), kontrol grubunda (% 17,6) saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında Mİ önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında MI grubunda 501G/C + 501C/C genotip 2.89 (95% CI, 1.51–5.53) kat risk oluşturduğu gözlenmiştir. Allele sıklığı açısından MI grubunda (%20,6), kontrol grubunda ise (%9.3) saptanmıştır. Dolayısıyla Mİ grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kurnaz ve arkadaşları [138] *LOX-1* K167N gen polimorfizmini 91 KAH tanılı (25 (27.5%) kadın, 66 (72.5%) erkek ve 72 (33 (45.8%) kadın, 39 (54.2%) erkek ve sağlıklı kontrol grubunda incelemiştir. KK(G) genotip ve K allel frekansları KAH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır diğer yandan NN genotip kontrol

grubunda daha yüksek gözlenmiştir. NN genotip frekanslı KAH hastalarında sigara kullanma alışkanlığı (OR: 0.4000.949) ve erkek cinsiyeti (OR: 0.4000.481) yüksek olarak gözlemlendi. Buna bağlı erkek cinsiyeti ve sigara kullanımı NN genotip allelinin koruyucu etkisini azalttığı bildirilmiştir.

Tian-Ying Feng ve ark'larının 2015 yılında yaptığı bir meta analizde KAH riski ile LOX-1 3'UTR C188T ve G501C polimorfizmi karşılaştırıldı. Çalışma İtalya, Çin, ABD, Japonya ve Türkiyede 2003 ile 2009 arasındaki LOX-1 3'UTR C188T polimorfizmi için 5006 hasta ve 15053 kontrol; G501C polimorfizmi için 5905 hasta ve 15050 kontrol verileri toplandı. Olasılık oranı açısından sırasıyla homozigot modeli, heterozigot modeli, dominant modeli ve nondominant model olarak ayrıldı. Toplam onyedinci çalışmanın meta analiz sonucunda KAH riski; TT genotipine sahip olmanın CC'ye oranla 1.35 kat risk oluşturduğu gözlemlendi; dominant modelde 1.17 kat ve resesif modelde ise 1.23 kat risk oluşturduğu gözlemlendi.

LOX-1 G501C polimorfizmi için KAH riski varyant genotiplerde GG genotipine sahip olmanın CC'ye göre 1.42 kat risk oluşturduğu saptandı. CG genotipine sahip olmak CC'ye göre 1.28 kat risk oluşturduğu gözlemlendi. Çalışmada dominant model uygulandığında ise bu riskin 1.30 kat olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak ; LOX1 3'UTR C188T polimorfizmi T alleli ve G501C polimorfizmi C varyant alleli KAH gelişiminde düşük risk faktörü olarak saptanmıştır [139].

Çalışmamızda, KAH ve kontrol grupları, IL17A rs3819025 genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %80 GG, %20 GA + AA; sağlıklı kontrol grubunda ise %85 GG, %15 GA + AA olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. KAH ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Koroner arter hastalığı ve kontrol grupları, IL17A rs8193037 genotip frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları KAH grubunda %92 GG, %8 GA + AA; sağlıklı kontrol grubunda ise %91 GG, %9 GA + AA olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. KAH ve kontrol grupları arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Lian Shuang ve ark, IL-17A rs2275913, rs3819025 ve rs3748067 gen polimorfizmi ile KAH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışma, 415 KAH tanılı hasta ve 448 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır. Lojistik regresyon analizine göre rs2275913 AA genotipi GG genotipi ile karşılaştırıldığında, KAH oluşumunu için 2.18 kat risk oluştururken, GA+AA genotipine sahip olmak KAH gelişimi için 1.39 kat risk oluşturmaktadır. Bu risk özellikle HT ve sigara kullanımı ile daha da artmaktadır [140].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, interlökin (IL) -17A aterosklerozda önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır ancak ortak varyantların KAH ile olan ilişkisi bilinmemektedir. İnflamasyon ateroskleroz gelişiminin bütün evrelerinde yer almaktadır; bu evreler arasında oksidatif hasar, hücre proliferasyonu, plak gelişimi ve destabilizasyonu bulunmaktadır.

Xiaolin Zhang ve ark IL-17A gen polimorfizmi ile KAH riskini 1031 KAH hastası ve 935 kontrol grubunda araştırmıştır. IL17A rs8193037 GG homozigot ve G allel frekansları hasta grubunda kontrol grubuna karşı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır [141].

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, IL17A rs8193037 G allelinin erkeklerde KAH riskini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür.

Lojistik regresyon analizindei G alleli (GG + AG) AA homozigot taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde KAH riskini arttırdığı saptanmıştır.

ELISA analizine göre AMI hastalarda IL17A'nın plazmadaki seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. G allelinin (rs8193037), IL17A gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda bu risk artışının saptanmaması, popülasyonların genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi primer olarak monosit ve makrofaj cinsi hücrelerden köken almaktadır. IL17A bir proinflamatuvar sitokin olup immün hücrelerinin işlevlerini auto immün inflamasyon ve bulaşıcı hastalıklarda etkisini göstermektedir, ancak bu rol hala tartışma konusudur.

Erbel ve arkadaşları IL17A etkilerini fare ve insan ateroskerozu üzerinde araştırmıştır. 26 haftalık apolipoprotein –E eksikliği olan farelere 16 hafta boyunca IL-17A mAb (n = 15) veya Ig (n = 10) verilmiştir. İn vitro çalışmalarda IL17A aterogenez

mekanizma etkisini incelemek amacıyla IL17A inhibisyonu yapılmıştır ve sonucunda aterosklerotik lezyon ilerlemesini önlediği ve plak stabilizasyonunu sağladığı saptanmıştır.

Karotis endarterektomi olan hastalardan alınan plaklar ex vivo olarak IL17A ile stimule edilmiştir. Proinflamatuvar ortam geliştiğini, makrofajların ve moleküllerin regülasyonunu artırdığını göstermiştir.

Sonuç olarak, aterosklerozun poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olması hem genetik hem de çevresel faktörlerin birlikte rol oynayarak hastalığın kompleks patogenezini oluşturmaktadır. Çalışmamızda KAH ve sağlıklı kontrol grubu OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 polimorfizmleri açısından değerlendirilmiş ancak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bu durum çalışma grubumuzun sınırlı sayıda olmasından kaynaklanabilir. Ancak, KAH oluşum riski lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, KAH risk faktörlerinden total-kolesterol, LDL-kolesterol, triglisserid, açlık kan şekeri, BKİ ve bel çevresi ve çalıştığımız aday gen polimorfizmleri OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotiplerinin birlikte hastalık oluşturma riski analiz edilmiş ve bel çevresi artışının KAH riskini 1.14 kat artırdığı tespit edilmiştir. Bunun yanısıra BKİ artışı KAH riski ile ilişkili bulunmuştur. Açlık kan şekeri ve triglisserid düzeylerinin artışı da hastalık riskini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur. OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotipleri hastalık riski açısından değerlendirildiğinde OLR1 geni rs11053646 polimorfizmi heterozigot ve homozigot mutant genotipleri (CG + GG) genotip taşıyıcısı olmak KAH oluşumu için 6.277 kat risk oluşturduğu belirlenmiştir ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır.

Sonuçlarımız; IL 17A ve ORL1 genotip polimorfizmi ile KAH oluşumu riski açısından anlamlı bulgu saptanmadı. OLR1 geni rs11053646 ve IL17A rs3819025 genotip frekansların polimorfizmi dağılımı ve allel frekansları için daha fazla hasta sayısı ile randomize kontrollü çalışma gerektirdiğini göstermektedir.

Koroner arter hastalığı patogenezinin çevresel faktörlerin hastalık patogenezini için risk oluşturduğunu ancak OLR1 rs11053646, IL17A rs3819025 ve IL17A rs8193037 genotiplerinin KAH gelişiminde ve şiddetinde diğer çalışmalar ile benzer şekilde rolü bulunmadığını göstermiştir.

17. KAYNAKLAR

1. Portilla EC, Munoz W, Sierra CH. Genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014; 21: 318-26.
2. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*. 2004; 84: 1381-478.
3. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *The American journal of pathology*. 2001; 158: 879-91.
4. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma a struggle between death and procreation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2002; 22:1370-80.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473: 317-25.
6. de Boer OJ, van der Meer JJ, Teeling P, et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques. *The Journal of pathology*. 2010; 220: 499-508.
7. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *The Journal of experimental medicine*. 2009; 206: 2067-77.
8. Eid RE, Rao DA, J Zhou LL, et al. Interleukin-17 and Interferon- γ are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2009; 119: 1424-32.

9. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2006; 17: 699-706.
10. Kovacic S, Bakran M. Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Stroke research and treatment*. 2012; 2012:362941-5.
11. Park SH, Roy A, Beaupre S, et al. Bulk heterojunction solar cells with internal quantum efficiency approaching 100&percent. *Nature photonics*. 2009; 3: 297-302.
12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:46-215.
13. Yu J, Wang J, Wong GKS, et al. A draft sequence of the rice genome. *Science*. 2002; 296:79-92.
14. de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, et al. Macrophage scavenger receptor class AA multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2000; 20:290-7.
15. Levenberg S, Golub JS, Amit M, et al. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells. *Proceedings of the national Academy of Sciences*. 2002; 99: 4391-6.
16. Endemann G, Stanton KW, Madden KS, et al. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*. 1993; 268: 11811-16.
17. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. 1997;386:73-7.

18. Li G, Zhu R, Yang Y. Polymer solar cells. *Nature Photonics*. 2012; 6: 153-61.
19. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Human molecular genetics*. 2008, 17: 806-14.
20. Adewumi O, Aflatoonian B, Ahrlund-Richter L, et al. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nature biotechnology*. 2007; 25:803-16.
21. Westaby S. The foundations of cardiac surgery. *Landmarks in Cardiac Surgery*. 1997; 141:1-47.
22. Rehn L. On penetrating cardiac injuries and cardiac suturing. *Arch Klin Chir*. 1897; 55: 315-6.
23. Beck CS. Two cardiac compression triads. *Journal of the American Medical Association*. 1935; 104: 714-6.
24. Beck C. Coronary sclerosis and angina pectoris: treatment by grafting a new blood supply upon the myocardium. *Surg Gynecol Obstet*. 1937; 64: 270-1.
25. Goetz R, Rohman M, Haller JD, et al. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1961; 41: 378-86.
26. Carrel A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg*. 1910; 52: 83-95.
27. Best CH. Preparation of heparin and its use in the first clinical cases. *Circulation*. 1959; 19:79-86.

28. Akgül A, Kervan Ü, Çobanoğlu A. Kardiyopulmoner Bypassa Kullanılan Heparin Kaplı Sistemler. Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Surgery. 2004; 5:130-4.
29. Gibbon Jr JH. The gestation and birth of an idea. Phila Med. 1963; 59: 913-6.
30. Lillehei C, Cohen M, Warden HE, et al. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. Surgery, gynecology & obstetrics. 1955; 101: 446-66.
31. Lillehei C. Historical development of cardiopulmonary bypass. Cardiopulm Bypass. 1993; 1: 26-30.
32. Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minnesota medicine. 1954; 37: 171-85.
33. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. Journal of Anatomy. 2004; 205: 159-77.
34. Aktan TM, Canbilen A, Keklikoğlu N. KUPFFER HÜCRESİ. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 2003; 34: 110-13.
35. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovascular diseases. 2002; 13: 1-6.
36. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions an update. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000; 20: 1177-8.
37. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta implications for plaque vulnerability. Circulation. 2002; 105:2504-11.

38. Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. *The Anatolian journal of cardiology*. 2002; 2: 142-7.
39. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Current opinion in lipidology*. 2001; 12: 383-9.
40. Zengin E, Chalajour F, Gehling UM, et al. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development*. 2006; 133: 1543-51.
41. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15:1983-92.
42. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Current opinion in cardiology*. 2005; 20:547-51.
43. Panel NCEPNE. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
44. Sevinc S, Akyol AD. Cardiac risk factors and quality of life in patients with coronary artery disease. *Journal of clinical nursing*. 2010; 19: 1315-25.
45. Gordon T, Kannel WB: Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J* 1982; 103: 1031-9.
46. Göksedef D, Ömeroğlu SN, Balkanay OO, et al. Kadınlarda koroner arter baypas: Gerçekten farklı olan nedir? *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2012; 20: 8-13.

47. Lüscher AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part I new genes and pathways. *Circulation*. 2004; 110:1868-73.
48. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genetics in medicine*. 2003; 5: 269-85.
49. Organization WH, UNAIDS. Prevention of cardiovascular disease. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007;530:1-92.
50. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. 2011;1231:42-44
51. Lamarche B, Lemieux I, Despres J. The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. 2008;25;199-210.
52. Brewer Jr HB. Increasing HDL cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350: 1491-4.
53. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *American heart journal*. 1982; 103: 1031-9.
54. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:383-93.
55. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2014; 46: 517-92.

56. Cunningham JM, Gharavi MA, Fardin R, et al. Considerations in the skeletonization technique of internal thoracic artery dissection. *The Annals of thoracic surgery*. 1992; 54: 947-50.

57. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2002; 22: 781-6.

58. Lytle B, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1985; 89:248-58.

59. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999; 117: 855-72.

60. Calafiore AM, Teodori G, Giammarco G, et al. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *Journal of cardiac surgery*. 1995; 10:140-6.

61. Paç M, Akçevin A, Aka SA, et al. *Kalp ve Damar Cerrahisi (1.baskı)*, Ankara Nobel Tıp Kitabevi. 2004; 657-66.

62. Tsui JC, Souza DSR, Filbey D, et al. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel “no-touch” technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *Journal of vascular surgery*. 2002; 35: 356-62.

63. Draude G, Hrboticky N, Lorenz RL. The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle

cells and monocytes and its down-regulation by lovastatin. *Biochemical pharmacology*. 1999; 57:383-6.

64. Chen M, Kakutani M, Minami M, et al. Increased expression of lectinlike oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000; 20:1107-15.

65. Aoyama T, Chen M, Fujiwara H, et al. LOX-1 mediates lysophosphatidylcholine induced oxidized LDL uptake in smooth muscle cells. *FEBS letters*. 2000; 467: 217-20.

66. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF- κ B through an increased production of intracellular reactive oxygen species. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275:12633-38.

67. Li D, Chen HJ, Staples ED, et al. Oxidized low-density lipoprotein receptor LOX-1 and apoptosis in human atherosclerotic lesions. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2002; 7:147-53.

68. Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovascular research*. 2006; 69: 36-45.

69. Hu C, Dandapat A, Sun L, et al. Modulation of Angiotensin II-Mediated Hypertension and Cardiac Remodeling by Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Deletion. *Hypertension*. 2008; 52: 556-62.

70. Assessment AC. *Circulation*. Antioxidants and atherosclerosis. 1991;84: 1420-5.

71. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, et al. Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. 1990; 343: 531-5.
72. PrabhuDas M, Bowdish D, Drickamer K, et al. Standardizing scavenger receptor nomenclature. *The Journal of Immunology*. 2014; 192: 1997-2006.
73. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*. 1997; 386: 292 - 6.
74. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000; 105: 1049-56.
75. Inoue K, Arai Y, Kurihara H, et al. Overexpression of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Induces Intramyocardial Vasculopathy in Apolipoprotein E-Null Mice. *Circulation research*. 2005; 97:176-84.
76. Mehta JL, Sanada N, Hu CP, et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circulation research*. 2007; 100: 1634-42.
77. Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo. *European heart journal*. 2014;532: 2-10.
78. Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The Journal of clinical investigation*. 2005; 115: 2192-201.
79. Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, et al. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell

formation in hyperlipidemic mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009; 29:19-26.

80. Chiba Y, Ogita T, Ando K, et al. PPAR γ ligands inhibit TNF- α -induced LOX-1 expression in cultured endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001; 286:541-6.

81. Simopoulou T, Malizos K, Tsezou A. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007; 25: 605-10.

82. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochemical Journal*. 1998; 334: 9-13.

83. De Siqueira J, Zani IA, Russell DA, et al. Clinical and Preclinical Use of LOX-1-Specific Antibodies in Diagnostics and Therapeutics. *Journal of cardiovascular translational research*. 2015; 8: 458-65.

84. Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al. LOX-1 supports adhesion of Gram-positive and Gram-negative bacteria. *The Journal of Immunology*. 2001; 166: 5108-14.

85. Murphy JE, Tacon D, Tedbury PR, et al. LOX-1 scavenger receptor mediates calcium-dependent recognition of phosphatidylserine and apoptotic cells. *Biochemical Journal*. 2006; 393: 107-15.

86. Shih HH, Zhang S, Cao W, et al. CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009; 296: 1643-50.

87. Minami M, Kume N, Kataoka H, et al. Transforming growth factor- β 1 increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000; 272: 357-61.
88. Wang X, Philips MI, Mehta JL. LOX-1 and angiotensin receptors, and their interplay. *Cardiovascular Drugs and Therapeutics*. 2011; 25: 401-17.
89. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001; 21: 955-60.
90. Chen J, Mehta JL, Zhang X, et al. Role of LOX-1 in expression of apoptotic proteins and activation of caspase pathways in human coronary artery endothelial cells. *Circ Res*. 2004; 94:370-6.
91. Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003; 107: 612-7.
92. Eto H, Miyata M, Kume N, et al. Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 341:591-8.
93. Jiang R, Teng Y, Huang Y, et al. Protein Kinase C- α Activation Induces NF- κ B-Dependent VCAM-1 Expression in Cultured Human Umbilical Vein Endothelial Cells Treated with Sera from Preeclamptic Patients. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2009; 69: 101-8.
94. Ryoo S, Bhunia A, Chang F, et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 279-87.

95. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004; 21: 467-76.
96. Roark CL, Simonian PL, Fontenot AP, et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17. *Current opinion in immunology*. 2008; 20: 353-7.
97. Ley K, Smith E, Stark MA. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Tn lymphocytes. *Immunologic research*. 2006; 34: 229-42.
98. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes and Infection*. 2009; 11: 625-30.
99. Cheng X, Taleb S, Wang J, et al. Inhibition of IL-17A in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 215: 471-4.
100. Xie J, Wang J, Tang T, et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE^{-/-} mice. *Cytokine*. 2010; 49:185-93.
101. Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *The Journal of Immunology*. 2009; 183: 8167-75.
102. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010; 55: 500-7.
103. Yuan J, Yu M, Lin QW, et al. Th17 cells contribute to viral replication in coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis. *The Journal of Immunology*. 2010; 185: 4004-10.
104. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circulation research*. 2010; 106:1646-55.

105. Shichita T, Sugiyama Y, Oobosh H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nature medicine*. 2009; 15: 946-50.
106. Li L, Huang L, Vergis AL, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN- γ -mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *The Journal of clinical investigation*. 2010; 120: 331-42.
107. Edgerton C, Crispín JC, Moratz CM, et al. IL-17 producing CD4+ T cells mediate accelerated ischemia/reperfusion-induced injury in autoimmunity-prone mice. *Clinical Immunology*. 2009; 130: 313-21.
108. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011; 34: 149-62.
109. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *European heart journal*. 2013; 34: 556-9.
110. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999; 340: 115-26.
111. Gong F, Liu Z, Liu J, et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cellular immunology*. 2015; 297: 33-9.
112. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*. 2011; 12:204-12.
113. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, et al. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *The American journal of pathology*. 1993; 142: 1927-37.

114. Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 441-8.
115. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9: 556-67.
116. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1685-95.
117. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 2003; 23: 168-75.
118. Patel DN, King CA, Bailey SR, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and C/EBP β activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2007; 282: 27229-38.
119. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, et al. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunological reviews*. 2008; 226:57-79.
120. Smith E, Prasad KMR, Butcher M, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2010; 121: 1746-55.
121. Lee J, Baldwin III WM, Lee CY, et al. Stat3 β mitigates development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of molecular medicine*. 2013; 91: 965-76.

122. Gisterå A, Robertson AKL, Andersson J, et al. Transforming Growth Factor- β Signaling in T Cells Promotes Stabilization of Atherosclerotic Plaques Through an Interleukin-17-Dependent Pathway. *Science Translational Medicine*. 2013; 5:100-96.
123. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, et al. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012; 32: 273-80.
124. Madhur MS, Funt SA, Li L, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011; 31: 1565-72.
125. Erbel C, Dengler TJ, Wangler S, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic research in cardiology*. 2011; 106: 125-34.
126. Cheng X, Yu X, Ding Y, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clinical immunology*. 2008;127: 89-97.
127. Potekhina AV, Pylaeva E, Provatorov S, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 238:17-21.
128. Liu Z, Wang L, Lu F, et al. Increased Th17 cell frequency concomitant with decreased Foxp3+ Treg cell frequency in the peripheral circulation of patients with carotid artery plaques. *Inflammation Research*. 2012; 61: 1155-65.
129. Ma Y, Yuan X, Deng L, et al. Imbalanced frequencies of Th17 and Treg cells in acute coronary syndromes are mediated by IL-6-STAT3 signaling. *PloS one*. 2013; 8: 728-804.

130. Patel S, Chung SH, White G, et al. The “atheroprotective” mediators apolipoproteinA-I and Foxp3 are over-abundant in unstable carotid plaques. *International journal of cardiology*. 2010; 145:183-7.
131. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 Cells in Atherosclerosis Subtle and Contextual Roles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015; 35: 258-64.
132. Birch M, Cary R. Elemental carbon-based method for monitoring occupational exposures to particulate diesel exhaust. *Aerosol Science and Technology*, 1996; 25: 221-41.
133. Rozen S, Skaletsky H. Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. *Bioinformatics methods and protocols*. 1999;132: 365-86.
134. Au A, Griffiths LR, Cheng KK, et al. The Influence of OLR1 and PCSK9 Gene Polymorphisms on Ischemic Stroke: Evidence from a Meta-Analysis. *Scientific reports*. 2015; 5:18224-35.
135. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001; 104: 365-72.
136. Planı E. Türkiye kalp ve damar hastalıkları. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri. 2014;2:1-86
137. Tatsuguchi M, Furutani M, Hinagata J, et al. Oxidized LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction. *Biochemical and biophysical research communications*. 2003; 303: 247-50.
138. Kurnaz O, Aydoğan HY, Isbir CS, et al. Is LOX-1 K167N polymorphism protective for coronary artery disease? *In vivo*. 2009; 23: 969-73.

139. Feng TY, Shan HW, Lang R. Associations between Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 G501C and 3'-UTR-C188T polymorphisms with coronary artery disease: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015; 8: 9275-82.

140. Shuang L, Li Z, Chen F, et al. Association between interleukin-17 gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015; 8: 11653-8.

141. Zhang X, Pei F, Zhang MX, et al. Interleukin-17A gene variants and risk of coronary artery disease: a large angiography-based study. *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412: 327-31.