

**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ADYAMAN POPULASYONUNDA IL-1 β -511C/T POLİMORFİZMİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

FATIMA KÜBRA KAYA

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

2014

**T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ADİYAMAN POPULASYONUNDA IL-1 β -511C/T POLİMORFİZMİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

FATIMA KÜBRA KAYA

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez 01/10/2014 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Yusuf SEVGİLER
BAŞKAN**

Prof Dr. Eyyüp RENCÜZOĞULLARI ÜYE **Yrd. Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK ÜYE**

Yrd. Doç. Dr. Ahmet GENÇ ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Süleyman BAYRAM ÜYE

**Doç. Dr. Ramazan GÜRBÜZ
Enstitü Müdürü**

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No:FEFYL/2012-0009

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET
Yüksek Lisans Tezi

**ADİYAMAN POPULASYONUNDA IL-1 β -511C/T POLİMORFİZMİ İLE
KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Fatıma Kübra KAYA

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yusuf SEVGİLER
2.Danışman: Yrd. Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK
Yıl: 2014, Sayfa sayısı: 50

Jüri: Prof. Dr. Eyyüp RENCÜZOĞULLARI
Doç. Dr. Yusuf SEVGİLER
Yrd. Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK
Yrd. Doç. Dr. Ahmet GENÇ
Yrd. Doç. Dr. Süleyman BAYRAM

Çalışmamızda amaç Adıyaman ilinde yaşayan anjiyografik olarak tanımlanmış koroner arter hastalığı olan kişilerde, IL-1 β geni -511 C/T polimorfizminin araştırılmasıdır. Bu amaçla, hasta ve kontrol grubu bireylerden toplanan kanlardan ayrıştırılan DNA PCR ve elektroforetik yöntemlerle analiz edilmiştir. Araştırma bulgularımıza göre koroner arter hastalığı ile IL-1 β geni -511 C/T polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. -511T aleli frekansı oldukça yüksektir. Gen polimorfizminin görülme sıklığındaki etnik ve coğrafik farklılıklar ve ülkemizin kozmopolit yapısı göz önüne alındığında, KAH oluşumunda IL-1 β -511 C/T gen polimorfizminin etkisinin farklı coğrafi bölgelerimize göre dağılımının sonraki çalışmalarla belirlenmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-1 beta (IL-1 β), koroner arter hastalığı (KAH), ateroskleroz, -511C/T gen polimorfizmi

ABSTRACT
MSc THESIS

**INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IL-1 β -511C/T
POLYMORPHISM AND CORONARY ARTERY DISEASE IN ADIYAMAN
POPULATION**

Fatıma Kübra KAYA
Adıyaman University
Institute of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yusuf SEVGİLER
2.Supervisor: Assist. Prof. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK
Year: 2014 Number of pages: 50

Jury: Prof. Dr. Eyyp RENCZOĞULLARI
Assoc. Prof. Dr. Yusuf SEVGİLER
Assist. Prof. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK
Assist. Prof. Dr. Ahmet GENÇ
Assist. Prof. Dr. Süleyman BAYRAM

The aim of our study to investigate IL-1 β gene -511 C/T polymorphism in angiopgraphically defined people with coronary artery disease living in the province of Adıyaman. For this purpose, blood was collected from patients and control individuals. DNA was isolated from the blood samples. PCR and electrophoretic methods were used. According to our research findings, there was not any relationship between coronary artery disease and IL-1 β -511 C/T gene polymorphism. -511T allele frequency is relatively high. Considering the gene polymorphism incidence of ethnic and geographic differences and our country's cosmopolitan nature; it would be appropriate to determine the impact of IL-1 β -511 C/T polymorphism distribution according to our different geographical regions in subsequent studies.

Key Words: Interleukin-1 beta (IL-1 β), coronary artery disease (CAD), atherosclerosis, -511 C/T gene polymorphism.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında gösterdikleri ilgi, sabır, verdikleri destek yanında; bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmeye katkıda bulunan değerli danışman hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. Meral Urhan Küçük'e ve sayın Doç.Dr. Yusuf Sevgiler'e, sayın Prof.Dr. Eyyüp Rencüzoğulları'na, sayın Yrd.Doç.Dr. Ahmet Genç'e ve sayın Yrd.Doç.Dr. Süleyman Bayram'a içten dileklerle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni bu günlere getiren aileme ve eşime manevi desteklerini her zaman hissettirdikleri için minnettarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1 Koroner Arter Hastalığı (KAH) Tanımı, Dünya ve Türkiye’deki durumu.....	4
2.2 Risk Faktörleri.....	5
2.2.1. Değiştirilebilir risk faktörleri.....	6
2.2.1.1. Hipertansiyon.....	6
2.2.1.2. Lipid problemleri.....	6
2.2.1.3. Sigara kullanımı.....	7
2.2.1.4. Obezite.....	8
2.2.1.5. Diabetes mellitus (Diyabet).....	8
2.2.1.6. Davranışsal faktörler.....	9
2.2.1.7. Fiziksel inaktivite.....	9
2.2.2. Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	9
2.2.2.1. Aile öyküsü.....	9
2.2.2.2. Genetik.....	9
2.2.2.3. Yaş ve cinsiyet.....	10
2.3. Ateroskleroz.....	10
2.3.1. Ateroskleroz tanımı.....	10
2.3.2. Ateroskleroz oluşumu.....	11
2.3.2.1. Ateroskleroz oluşum basamakları.....	12
2.3.2.1.1. Endotel işlev bozukluğu.....	12
2.3.2.1.2. LDL oksidasyon.....	14
2.3.2.1.3. Lökosit toplanması.....	15
2.3.2.1.4. Köpük hücre oluşumu.....	16

2.3.2.1.5. Aterosklerotik lezyonlar.....	17
2.4. Ateroskleroz ve İnflamasyon.....	19
2.4.1. Ateroskleroz ve İnflamasyon.....	19
2.4.2. İnflamasyon.....	21
2.4.3. Aterosklerozda inflamatuvar belirteçler.....	21
2.4.3.1. C-reaktif protein	22
2.4.3.2. Fibrinojen.....	23
2.4.3.3. Sitokinler.....	23
2.4.3.4. İnterlökinler.....	24
2.4.3.4.1. İnterlökin 1.....	24
2.4.3.4.2. İnterlökin 1 β geni ve polimorfizmleri.....	28
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
3.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması.....	30
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	30
3.2.1. Aletler ve cihazlar.....	31
3.2.2. Kimyasal maddeler.....	31
3.2.3. Çözeltiler.....	32
3.3. Yöntem.....	33
3.3.1. DNA izolasyon.....	33
3.3.2. Moleküler analiz.....	34
3.3.2.1. IL-1 β gen polimorfizminin belirlenmesi.....	34
3.3.3. İstatistiksel analiz.....	36
4.BULGULAR	37
4.1 Gruplarda Gözlenen IL-1 β -511 C/T Polimorfizmi Genotip ve Alel Frekansları.....	37
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	39
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları.....	26
Çizelge 4.1. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması.....	37
Çizelge 4.2. Gruplarda gözlenen IL-1 β geni -511C/T polimorfizmi genotip ve alel frekansları	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal arter yapısı.....	11
Şekil 2.2. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesindeki rolü.....	13
Şekil 2.3. Aterosklerozdaki endotel disfonksiyonu.....	14
Şekil 2.4. Aterosklerozda yağlı çizgi oluşumu.....	16
Şekil 2.5. Ateroskleroda ilerlemiş lezyon ve fibröz plak oluşumu.....	18
Şekil 2.6. Aterosklerozda fibröz plak ve rüptürü.....	19
Şekil 3.1. IL-1 β -511 C/T polimorfizmi agaroz jel görüntüsü.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
Apo B-100	: Apolipoprotein-B
Ava I:	: <i>Anabaena variabilis</i> (Fermentas) endonükleaz restriksiyon enzimi
B lenfosit	: Bursa Fabricius Lenfosit
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CCR2	: Kemokin Reseptör Tip 2
CD-40	: Cluster of Differentiation 40
CD-36	: Cluster of Differentiation 36
CD4+	: Cluster of Differentiation 4
COX2	: Siklooksijenaz-2
CRF	: Kortikotrop Salgılatıcı Faktör
CRP	: C-reaktif protein
CXCR2	: Kemokine Reseptör 2
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNAz	: Deoksiribonükleaz
dNTP	: Deoksiribonükleotid tri fosfat
EDTA	: Etilendiamin Tetra Asetik Asit
EtBr	: Etidyum Bromür
EtOH	: Etil Alkol
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GF	: Büyüme faktörü (Growth Factor)
HCl	: Hidroklorik Asit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklık C reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1

INF- γ	: İnterferon- Gama
IgA	: İmmunogloblin A
IgE	: İmmunogloblin E
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1 α	: İnterlökin-1 alfa
IL-1R	: İnterlökin-1 Reseptör
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentezi
IS	: İnme
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVD	: Kardiovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Eden Faktör
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Peptid-1
MI	: Miyokardiyal Enfaktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NKC	: Natural Killer Hücre
NO	: Nitrik Oksit
SR-A	: Çöpçü Reseptör A
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Tepkimesi
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PGE2	: Prostaglandin E-2
Rpm	: Dakikada Devir Sayısı
SAA	: Serum Amyloid A
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
Taq	: <i>Thermus aquaticus</i>

TBE	: Tris-Borat-EDTA Tamponu
TE	: Tris-EDTA Tamponu
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β
TIMP	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNF α	: Tümör Nekroz Faktör α
Tris-HCl	: Tris- Hidroklorik Asit
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VCAM-2	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-2

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Halk arasında damar sertleşmesi olarak bilinen ateroskleroz, kronik inflamatuvar olayları beraberinde getiren, büyük ve orta ölçekli arterlerdeki kolesterol depolanması ile kendini gösteren kesintisiz bir süreçtir (Öngen ve Yılmaz 2006). Kalbi besleyen koroner arterlerde ateroskleroz meydana gelmesi sonucu oluşan koroner arter hastalığı (KAH), miyokardiyal enfarktüs (MI), iskemik strok (IS) veya böbrek yetmezliği ile sonuçlanan kardiyovasküler olaylardan dolayı, gelişmiş ülkelerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Öngen ve Yılmaz 2006). Kardiyovasküler hastalıkların gelecek 15 yıl içerisinde dünyadaki ana ölüm sebeplerinden biri olacağı tahmin edilmektedir. Buna neden olarak, Doğu Avrupa ve gelişmekte olan ülkelerdeki kardiyovasküler hastalıkların ve batı dünyasındaki obezite ve diyabet oranlarının giderek artması gösterilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, Kuzey Amerikadaki ölümlerin %38'ini oluşturmakta ve Avrupadaki 65 yaş üzeri erkeklerde ölüm nedenleri arasında birinci sırada, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır (Kablak- Ziembicka ve vd. 2011).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yaklaşık 160 bin kişinin koroner kalp hastalığından öleceği öngörülmektedir. TEKHARF çalışmasında; belirlenmiş ölüm nedenleri arasında %42.5'lik oranla koroner kalp hastalığı ilk sırayı alırken, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler kaynaklı ölümler izlemiştir (Ceylan ve vd. 2011, Onat ve vd. 2013, Özkan 2013).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla, sigara, kolesterol, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolü kanıtlanmıştır (Ceylan ve vd. 2011). Bu faktörlerin varlığında işlevi daha kolay bozulan endotelden ateroskleroza engelleyen maddelerin salgılanması azalırken ateroskleroza tetikleyen ve pıhtılaşmaya eğilimi artıran maddelerin üretimi artar. Bozulan bu denge aterosklerozun 2 temel ögesinin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve monositlerin endotel altına geçişine neden olur. LDL'nin okside olması, monositlerin bunları fagosite edecek makrofajlara dönüşmesi ve sonunda yağ parçacıkları ile dolu köpük hücrelerinin oluşması ile aterosklerozun erken lezyonları ortaya çıkar. Bu süreç bir dizi inflamatuvar

olayı da tetikleyerek ortamda sitokinlerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin birikmesine yol açar. Klasik risk faktörlerinin varlığını sürdürmesi, lezyonda bulunan hücrelerin etkinlik düzeyi, ortamdaki enzimler, sitokin ve aracı maddelerin yapım ve yıkımı arasındaki denge, bu erken lezyonların ilerleyip aterosklerozun ileri evrelerine geçmesine ve çeşitli lezyon tiplerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Yaylacı ve vd. 1994, Baykal ve vd. 1998, Ross 1999, Lusia 2000, Öngen ve Yılmaz 2006, Tokgözoğlu 2009, Zengin 2012).

İnflamasyon, plak instabilitesinde önemli rol oynamakta ve ateroskleroz sürecini tetiklemektedir (Thakore ve vd. 2001, Chapman ve vd. 2004, Hansson 2005, Tzoulaki ve vd. 2005, Schlage ve vd. 2007, Shimizu ve vd. 2011, Ridker ve vd. 2011). Hastalığın başlangıcında plak, küçük, lipitçe zengin ve asemptomatiktir. Zaman ilerledikçe aterosklerotik plakta ekstrasellüler matriks ve inflamatuvar markırların artmasıyla birlikte klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar inflamatuvar moleküllerin, aterosklerotik plak oluşumunda ve bu hastalığın sürecinde önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (Fiotti ve vd. 1999, Thakore ve vd. 2001, Zee ve vd. 2003, Chapman ve vd. 2004, Hansson 2005, Tzoulaki ve vd. 2005, Tsimikas ve vd. 2006, Schlage ve vd. 2007, Arman ve vd. 2008, Recheinski ve vd. 2009, Enquobahrie ve vd. 2009, Shimizu ve vd. 2011, Ridker 2009;2011, Rader 2012).

Kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve risk gruplandırmalarında bir çok plazma belirteci kullanılmaktadır. Bu biyolojik belirteçlerden yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (High sensibility C reactive protein (hs-CRP)), aterosklerozun tanısı ve seyrini belirlemede uygun ve güvenilir bir belirteçtir (Fiotti ve vd. 1999, Tsimikas ve vd. 2006). Bununla birlikte ilerlemiş aterosklerotik plakta; inflamatuvar aracılardan artması, bu aracılardan kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve risk gruplandırmalarında birer biyolojik belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasına yol açmıştır (Thakore ve vd. 2001, Chapman ve vd. 2004, Schlage ve vd. 2007, Shimizu ve vd. 2011, Ridker ve vd. 2011). Çalışmalar daha çok, aktivite ve üretimleri kontrol edilebilir olmalarından dolayı, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) gibi temel inflamatuvar sitokinlerin kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve risk gruplandırmalarında birer belirteç olarak kullanılabilirliği üzerinde yoğunlaşmıştır (Tzoulaki ve vd. 2005).

İnterlökinler, sistemik inflamatuvar yanıtın kritik aracı bileşikleridir. İnterlökin-1 beta (IL-1 β), aterotrombosis oluşumunda rol oynayan inflamatuvar moleküllerden öne çıkan interlökinlerin en önemlilerinden biridir (Rader 2012). IL-1 β endotel hücre proliferasyonunu ve arter duvarlardaki adezyon moleküllerinin ifadenmesini kontrol eden bir proinflamatuvar sitokindir (Arman ve vd. 2008).

IL-1 β , inflamatuvar yollar için önemli bir moderatör. Ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde potansiyel bir etkiye sahiptir (Enquobahrie ve vd. 2009). Son 25 yıldır yapılan çalışmalarda, aterosklerozun en önemli patolojik sonuçlarından biri olan, atherothromboziste IL-1 β 'nın etkili olduğu gösterilmiştir (Arman ve vd. 2008, Enquobahrie ve vd. 2009, Rechcinski ve vd. 2009, Rader 2012, Ridker ve vd. 2009;2011). IL-1 β , insan endotel hücrelerinde monosit ve lökositlerin adezyonunu indüklemekle beraber prokoagulant aktiviteyi tetiklemektedir (Rader 2012). Ateroskleroz oluşturulmuş farelerde, IL-1 ya da IL-1 reseptörü yokluğunda aterosklerotik lezyonlarda bir azalma olduğunun gösterilmesi aterosklerozda IL-1 ve IL-1 reseptörlerinin önemini kanıtlamaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda; normal koroner arterlerle kıyaslandığında, aterosklerotik arterlerde IL-1 β seviyesinin yüksek bulunması, IL-1'in ateroskleroz ve lezyon yırtılmalarında önemli bir rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (Rader 2012).

IL-1 β , IL-6'nın öncülü olması nedeniyle IL-6 üreterek dolaylı ya da C-reaktif protein (CRP) genini düzenleyerek doğrudan (Tsimikas ve vd. 2006) plazma CRP seviyelerini de etkilemektedir (Enquobahrie ve vd. 2009). IL-1 β geni polimorfik bir gen olup 2. kromozom üzerinde yer alan IL-1 β protein ailesinin gen kümesinin bir üyesidir. IL-1 β polimorfizmlerinden en yaygın olanlardan biri -511'inci pozisyonundaki C/T değişimidir. Yapılan bazı çalışmalar, IL-1 β genindeki -511 C/T tek nükleotid polimorfizminin (SNP) IL-1 β düzeyi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterirken (Arman ve vd. 2008, Enquobahrie ve vd. 2009, Rios ve vd. 2010) bazı çalışmalar ise bunun aksine bu polimorfizm ile IL-1 β seviyesi ve kardiyovasküler hastalıklarla böyle bir ilişkinin var olmadığını rapor etmiştir (Vohnout ve vd. 2003, Arman ve vd. 2008).

Çalışmamızda Adıyaman ilinde yaşayan anjiyografik olarak tanımlanmış koroner arter hastalığı olan kişilerde, IL-1 β geni -511 C/T polimorfizmi araştırılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Koroner Arter Hastalığı (KAH) Tanımı, Dünya ve Türkiye'deki durumu

Ateroskleroz, büyük arterlerde lipid ve fibröz elementlerin birikimiyle oluşan ve ileri evrelerinde lumen boşluğunu tıkayarak kan akımına engel olan patolojik bir süreçtir (Lusis 2000). Ateroskleroz, kalbin gevşeme döneminde (diastol) kalbe oksijence zengin kanı taşıyan, aort damarından çıkan sağ ve sol ana koroner damarlar olan, koroner arterlerde olduğu takdirde koroner arter hastalığı (KAH) olarak adlandırılır (Drouet 2002, Shaw ve vd. 2008). İskemik kalp hastalığı olarak da bilinir. Myokardın oksijen gereksinimi ile kan akımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. En sık görülme nedeni, çoğu hastada koroner arter lümeninin %75'inin veya daha fazlasının aterosklerozdan dolayı tıkanması sonucu koroner arterlerdeki kan akımındaki azalmadır. Bu seviyedeki bir tıkanma miyokartta orta derece artmış oksijen ihtiyacının bile karşılanmasını engellemektedir (Drouet 2002).

Son yıllarda kardivasküler hastalıklarla (KVD) ilgili araştırmalarda belirgin ilerlemelere rağmen, KVD dünyada morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir (Mizuno ve vd. 2011). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyadaki ölümlerin yaklaşık üçte biri koroner kalp hastalıklarına atfedilmiştir (Mizuno ve vd. 2011). Günümüzde koroner arter hastalığı sebebiyle, dünyada her yıl 3.8 milyon erkek ve 3.5 milyon kadın ölmektedir (Tardif 2010). Gelişmekte olan ülkelerde ise meydana gelen 4.5 milyon ölümden fazlasından sorumludur. Kardiovasküler hastalıklar, Kuzey Amerikadaki ölümlerin %38'ini oluşturmaktadır (Kablak-Ziembicka ve vd. 2011).

Klinik değerlendirmelere göre her yaş gurubunda görülebilmesine karşın en sık görüldüğü yaşlar, erkeklerde 60'lı 70'li yaşlardır. Avrupadaki 65 yaş üzeri erkek ölümlerinde birinci sırada kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır (Robbins 2002, Hansson 2005, Kablak- Ziembicka ve vd. 2011). KAH nedenli ölümler, gelişmiş ülkelerde azalmasına karşın gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (Hansson 2005, Kablak-Ziembicka ve vd. 2011). 1990-2020 yılları arasında bu ölümlerin ikiye

katlanacağı ön görülmektedir. Buna sebep olarak Doğu Avrupa ve gelişmekte olan ülkelerdeki kardiyovasküler hastalıkların ve batı dünyasındaki obezite ve diyabet oranlarının giderek artması gösterilmektedir (Kablak- Ziembicka ve vd. 2011).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yaklaşık 160 bin kişinin koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. TEKHARF çalışmasında; belirlenmiş ölüm nedenleri arasında %42.5'lik oranla koroner kalp hastalığı ilk sırayı alırken, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir (Ceylan ve vd. 2011, Onat ve vd. 2013, Özkan 2013). TEKHARF 2012 verilerinden yapılan hesaplama göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmekte, bunların 120.000'i KAH'lı bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni akut koroner sendrom (AKS), 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı olarak gelişen yaklaşık 95.000 ölüm, yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ki bu oran Avrupa oranlarından yüksektir (Onat ve vd. 2013, Özkan 2013).

2.2. Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıkların geçmişi 1700'lere dayanmaktadır. Endüstrileşmeyle birlikte, KAH prevalansı gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaya başlamıştır (Wong ve vd. 1991). Gelişmekte olan ülkelerdeki bu hızlı artışın nedeni olarak; kentsel yaşama geçiş, fiziksel hareketlerin azalması, değişen diyet alışkanlığı (yiyeceklerdeki yağ, şeker ve tuz oranlarının artması), toplumdaki sigara kullanımının artışı, bunlarla birlikte hiperkolesterolemia, hipertansiyon ve genetik faktörler gibi KAH risk faktörlerine olan maruziyetin artışı gösterilmektedir (Wong ve vd. 1991, Black 1992). Gelişmekte olan ülkelerdeki KAH prevalansındaki artışa karşın gelişmekte olan ülkelerde bir azalış vardır. 20. yy da değiştirilebilir risk faktörleri ile ilgili yapılan toplum bilinçlendirme çalışmaları sonucunda, bireylerin risk faktörlerinden korunması ve sık yaptırılan sağlık kontrolleri ile gelişmiş ülkelerde KAH nedenli ölüm oranlarında düşüş sağlanmıştır (Okraïneç ve vd. 2004).

Risk faktörleri **değiştirilebilir risk faktörleri** ile **değiştirilemeyen risk faktörleri** olarak gruplandırılmıştır.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- Hipertansiyon
- Lipid problemleri
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Diyabet
- Davranışsal Faktörler

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- Aile öyküsü
- Genetik
- Yaş
- Cinsiyet

2.2.1. Değiştirilebilir risk faktörleri

2.2.1.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden sorumludur. Kan basıncındaki yükselme endotel fonksiyonlarını etkileyerek ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylardaki azalmaya yol açtığı görülmüştür. Kan basıncının dengede tutulması, kardiyovasküler hastalıklara karşı, primer ve sekonder korunmada etkin bir role sahiptir (Graham ve vd. 2007, Hamm ve vd. 2009).

2.2.1.2. Lipid problemleri

Yüksek seviyedeki serum lipit seviyeleri koroner kalp hastalıkları için önde gelen risk faktörlerindedir. İnsan için gerekli olan kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) normalden fazla seviyede olması (hiperkolesterolemi, hiperlipidemi), ateroskleroz oluşumu için temel oluşturmaktadır (Lusis 2000, Mizuno ve vd. 2011). Kolesterol ve LDL seviyelerinin artması durumunda, kolesterol, doymuş yağ ve LDL, pasif difüzyon ve endotel disfonksiyonundan kaynaklı geçirgenliğin artması ile subendotelial matrikse geçer ve damarın intima tabakasında birikmeye

başlamaktadırlar. Lipoprotein partikülleri proteoglikanlarla etkileşerek uzun süre orada kalmakta ve oksidasyon gibi LDL modifikasyonlarına olanak sağlamaktadır (Camejo ve vd. 1998, Lusic 2000).

Serum total kolesterolü ile koroner kalp hastalıklarının (KKH) gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu Framingham ve MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) çalışmalarıyla gösterilmiştir (Tekkeşin ve vd. 2011). Epidemiyolojik çalışmalara göre kandaki total kolesterol seviyesi bir hastanın koroner kalp hastalığı geçirip geçirmeyeceği için önemli bir bulgu olduğunu göstermektedir. (Black 1992).

Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışması, toplumumuzdaki trigliseridlerin değerlerinin diğer ülkelerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu gözler önüne seriyor ve bu artışın özellikle de erkeklerde daha belirgin olduğu gözlenmektedir (Tekkeşin ve vd. 2011).

Framingham risk skorlaması, koroner kalp hastalığında tıbbi tedavi temel hedefinin ateroskleroz oluşumuna en ciddi katkısı olan LDL düzeylerini düşürmek olduğunu ortaya koymuştur. Öyle ki LDL'deki her %1'lik düşme, koroner arter hastalığı oluşma riskini % 2 azaltmaktadır (Tekkeşin ve vd. 2011).

2.2.1.3. Sigara kullanımı

Sigara düzeltilebilir risk faktörleri arasında en önemli yere sahiptir. Koroner kalp hastalıklarından kaynaklı 500.000 ölümün % 30-40'ı sigara içiminden kaynaklanmaktadır (Black 1992). Sigara, sempatik sinir sistemini uyarmakta, kan basıncını artırmakta ve miyokarda oksijen sunumunu azaltmaktadır. Aterotromboz oluşumuna etkisi olduğu gibi LDL oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar (Buğan ve Çelik 2014). KAH riskini 2-3 kat arttırmakta ve diğer risk faktörlerinin artışında da etkili olmaktadır. Sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre, MI ve ölüm riski erkeklerde 2.7 ve kadınlarda 4.7 kat daha fazla olup sigara içen /daha önce içip bırakmış koroner arter hastalarında strok, periferik vasküler hastalıkların oluşum riskini daha çok arttırmaktadır (Bazzano ve vd. 2003).

2.2.1.4. Obezite

Obezite, kardiyovasküler hastalıkların artışına neden olmakla birlikte hipertansiyon (HT), düşük HDL, yüksek kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II diyabetes mellitus gibi diğer risk faktörlerine eğilimi de arttırmaktadır. Obezitenin insülin direnci ile ilişkili, metabolik sendromun bir parçası ve KAH için artmış risk göstergesi olduğu, yapılan bir çok çalışmayla gösterilmiştir (Black 1992, Şahin ve vd. 2011). 30-55 yaş aralığındaki 100.000 kadının katıldığı çalışmada kalp hastalığı oranının obez grupta diğer gruplara göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Black 1992).

2.2.1.5. Diabetes mellitus (diyabet)

Birçok çalışma, diyabetin ateroskleroz oluşumunda önemli bir yer aldığını göstermektedir. Diyabet sürecinde yaşanan hiperglisemi, glikolize son ürünlerin artışına yol açmakta ve bu artış arteriyel inflamasyonu tetiklemektedir (Buğan ve Çelik 2014). Diyabetik hastalarda, belirgin endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğu yanında lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artış belirlenmiştir. İnsülin direnci, belirgin bir diyabet oluşmadan önce bile ateroskleroz oluşumuna katkı sağlamaktadır. Adipoz doku ise insülin duyarlılığını bozan ve sistemik inflamatuvar yanıtı açan sitokinleri salgılamaktadır (Hamm ve vd. 2009).

Diyabetik hastalarda, özellikle de yetişkinlikte diyabet hastası olan kişilerde koroner kalp hastalığı ve strok oluşma riski daha yüksektir. Diyabet olmayan hastalara göre kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmaktadır. Diyabeti 40 veya 50'li yaşlarda başlayan Tip II diyabet hastalarının kanında dolaşan insülin miktarı daha fazladır. Yüksek insülin değerlerine sahip hastalarda kan basıncı artar ve arterdeki plaklarda kolesterol depolanmasına ve arterlerden kolesterolün uzaklaştırılmamasına neden olur. Bu iki durum da aterosklerozun oluşumunu ve gelişecek komplikasyon oranını artırır (Tekkeşin ve vd. 2011, Buğan ve Çelik 2014).

2.2.1.6. Davranışsal faktörler

Kişilik olarak aceleci, sabırsız ve fazlasıyla sinirli insanların daha fazla kalp krizi geçirdiği bilinmektedir. Her zaman bir acele içinde olma birden fazla şeyi aynı anda yapmaya çalışmada kalp krizlerini tetiklemektedir.

2.2.1.7. Fiziksel inaktivite

Fiziksel inaktivite, KKH için bağımsız bir risk faktörü olup KKH oluşma riskini ortalama olarak iki kat arttırmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları ile birçok gözlemsel ve klinik çalışmada sedanter yaşam tarzı ile koroner kalp hastalığı arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Haftalık yapılan egzersiz ile kardiyovasküler ölüm arasında doza bağlı olarak bir ilişki olduğu ve fiziksel aktivitenin insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engellediği belirtilmiştir (Hambrecht ve vd.1993, Fletcher ve vd.1996).

2.2.2. Değiştirilemeyen risk faktörleri

2.2.2.1. Aile öyküsü

Aile öyküsü, koroner arter hastalığı oluşum ve prognozunda diğer risk faktörleriyle karşılaştırıldığında, KAH süreci boyunca aterosklerozun her basamağında önemli bağımsız bir risk faktörüdür (Buğan ve Çelik 2014). Diğer klinik KAH risk faktörleriyle kıyaslandığında ailesinde KAH vakası bulunan gençlerin ileriki yıllarda KAH ve ona bağlı kalp krizi geçirme olasılığı aile öyküsü olmayanlara göre daha fazladır (Otaki ve vd. 2013). Aileden gelen yatkınlık azımsanmayacak derecede önemlidir ancak aile faktörünün tek başına etkili olup olmadığı çevresel faktörler ile birbirlerini ne kadar etkiledikleri tam olarak bilinmemektedir.

2.2.2.2. Genetik

Lipid metabolizmasında, tromboziste, inflamasyonda ve vasküler biyolojide etkili yüzlerce genin çeşitli gen varyantları (polimorfizmi), KAH oluşum riski ve

ilerleme sürecini etkilemektedir. Ayrıca bir çok genetik varyantın farklı KAH risk faktörlerine farklı düzeylerde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Mallika ve vd. 2007).

2.2.2.3. Yaş ve cinsiyet

Ateroskleroz oluşumunda bir başka bağımsız risk faktörü yaştır. Epidemiyolojik çalışmalara göre ileri yaş önde gelen sebeplerden biridir. Koroner kalp hastalığının prevalansı yaşla birlikte katlanarak artmaktadır (Tekkeşin ve vd. 2011). Kalp krizlerinin yarısından fazlası 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. Yaş faktörü değiştirilemeyen risk faktörleri arasındadır ancak diyet ve egzersizle beraber yaşın getirdiği riskler azaltılabilir ve böylece KKH oluşma zamanı ertelenebilir.

Erkeklerde her bir dekad (10 yıl) ile risk artar. Premenopozal dönemdeki kadınlarla kıyaslandığında erkekler 10 yaş önce KAH ile karşılaşır. Kadınlarda ise postmenopozal dönemde risk artmaktadır (Hamm ve vd. 2009, Buğan ve Çelik 2014).

Erkekler kadınlara oranla kalp hastalıklarına daha fazla yakalanırlar. Kadınlarda menopoza sonrası kalp krizlerinin artması, östrojen hormonunun kadınlarda koruyucu faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (Black 1992).

2.3. Ateroskleroz

2.3.1. Ateroskleroz tanımı

Halk arasında damar sertleşmesi olarak bilinen **ateroskleroz**, büyük ve orta ölçekli arterlerdeki kolesterol depolanması ile kendini gösteren (Öngen ve Yılmaz 2006) ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olan kronik bir inflamatuvar süreçtir (Öngen ve Yılmaz 2006, Mizuno ve vd. 2011).

Sıkı bağlantılarla (tight junction) birbirine bağlı endotel hücrelerden oluşan ve damarda en içteki lümeni kaplayan endotelyum, kan ve doku arasında seçici geçirgen bir bariyer oluşturmaktadır. Eğer endotelyumda bir deformasyon olursa endotel hem yapı hem de fonksiyon olarak bozulur ve bu durumda kan akışı bozulur, bu bölgelerde LDL gibi makromoleküllere geçirgenlik artar ve böylece damar endotelinde aterosklerotik lezyon oluşumu için hassas bölgeler oluşmuş olur (Mizuno ve vd. 2011).

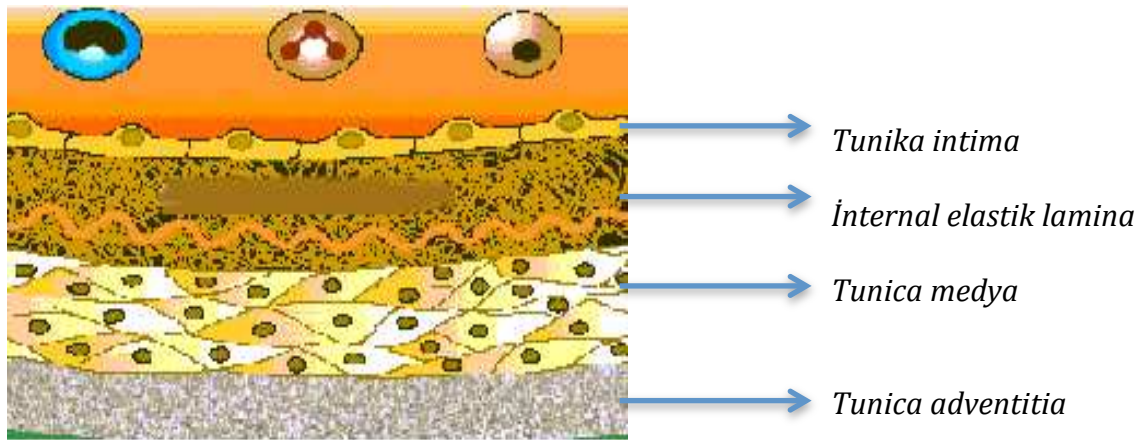
Erken ateroskleroz lezyonları, 'köpük hücre' olarak adlandırılan endotel altındaki kolesterolle şişmiş makrofajlardan oluşmaktadır. İnsanlardaki bu 'yağlı çubuk' oluşumları yaşamın ilk on yılında aortta daha sonra koroner ve serebral arterlerde görülür. Kan akımındaki dinamik farklılıklarla birlikte arterlerde lezyon oluşumları görülmeye başlar. Yağlı çubuk oluşumlar kliniksel olarak çok belirgin olmamakla beraber daha gelişmiş lezyonların habercisi olabilmektedir. İlerleyen lezyonlar kan akımını bloke edecek kadar gelişmiş olabileceği gibi tromboz veya kan pıhtısı oluşumları miyokard enfarktüsü ve felce sebep olmaktadır (Lusis 2000, Mizuno ve vd. 2011). Çoğu koroner arter hastasında (KAH) esas problem, koroner arter lümeninin %75 veya daha fazlasının aterosklerozdan dolayı tıkalı olmasıdır. Bu seviyedeki bir tıkanmada koroner arter, miyokardın orta derece artmış oksijen ihtiyacını bile karşılamakta yetersiz kalmaktadır.

Son 50 yıldır yapılan çalışmalarla birlikte ateroskleroz için bir çok risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. (Lusis 2000). Daha önceki bölümlerde belirttiğimiz KAH risk faktörleri (bkz. bölüm 2.2) ateroskleroz için de geçerlidir.

2.3.2. Ateroskleroz oluşumu

Aterosklerotik sürecin daha kolay anlaşılması için normal damar duvar yapısının bilinmesinde yarar vardır. Normal bir insan koroner arteri, tipik üç tabakalı bir yapıya sahiptir;

1. İntima Tabakası 2. Medya Tabakası 3. Adventisya Tabakası (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Normal arter yapısı (Lusis 2000).

1. **İntima Tabakası;** En içteki lümeni çevreleyen tabakadır (Şekil 2.1). Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreler ile bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve (insan intimasına özel olarak) az sayıda düz kas hücresinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişikliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (Libby 1999, Aygün-Özavcı 2011, Zengin 2012).
2. **Medya Tabakası;** İntimadan internal elastik membran ile ayrılan, Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşan orta tabakadır. Damar kesitinin en kalın bölümünü oluşturur (Libby 1999, Aygün-Özavcı 2011, Zengin 2012).
3. **Adventisya Tabakası;** Gevşek bir bağ doku yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşan damarın en dış tabakasıdır. Eksternal elastik membran ile medyadan ayrılır (Libby 1999, Aygün-Özavcı 2011, Zengin 2012).

2.3.2.1 Ateroskleroz oluşum basamakları

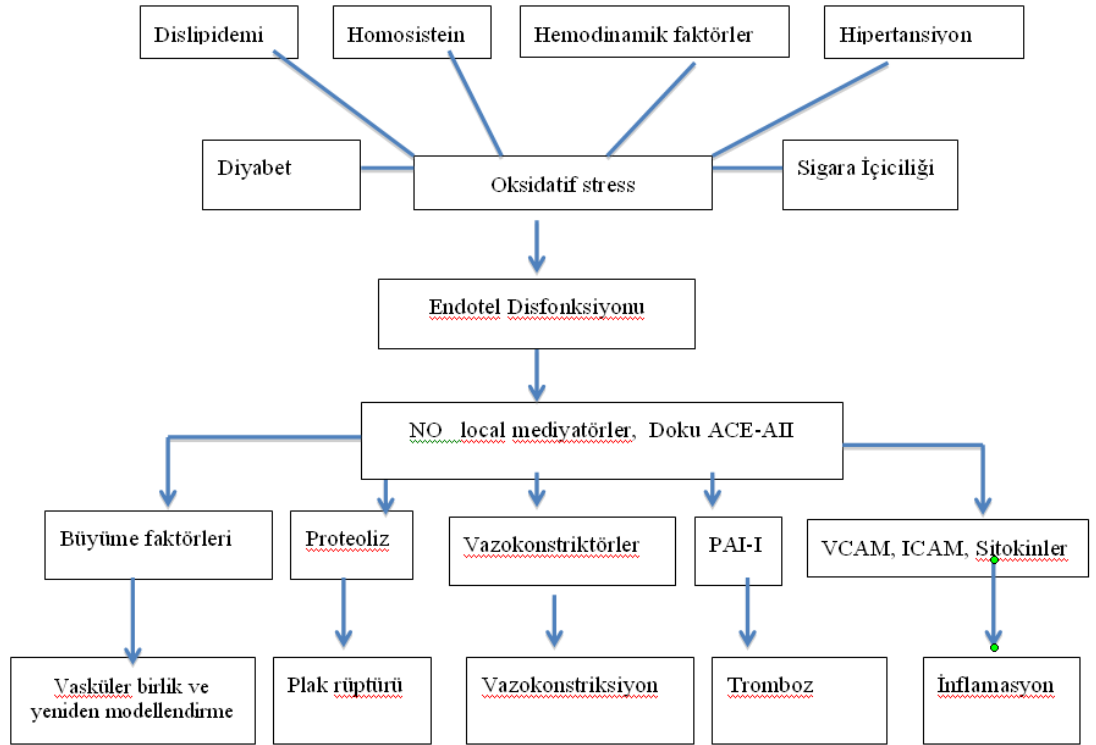
Ateroskleroz, çocukluk çağında başlayıp ergenlik çağında yağlı çizgilenmelerle süren ve ergenlik çağı bitiminde küçük lipid birikimleri ile kendini gösteren, **preaterom** adı verilen arter duvarının kalıcı hasarına yol açan, ilk lezyonların oluşmasıyla devam eden ve yaşla birlikte ilerleyen kesintisiz bir inflamatuvar süreçtir. Kesintisiz olan bu süreci daha iyi anlayabilmemiz için 5 basamağa ayırarak anlatacağız.

- **Endotel işlev bozukluğu**
- **LDL oksidasyonu**
- **Lökosit toplanması**
- **Köpük hücre oluşumu**
- **Aterosklerotik lezyonlar**

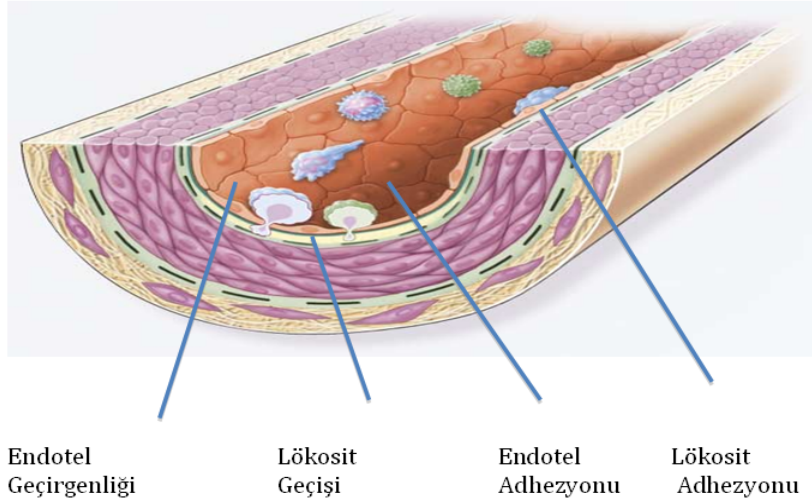
2.3.2.1.1 Endotel işlev bozukluğu

Endotel, ateroskleroza tetikleyen klasik risk faktörlerinden ilk etkilenen damar tabakasıdır. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruziyet, endotel tabakasında

yapı ve/veya fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Endotel işlev bozukluğu ile vazodilatasyondan vazokonstriksiyona, antitrombotikten protromboza, antiproliferatif özellikten proliferatife doğru denge bozulur (Koeng 1999). Bununla birlikte endotelde geçirgenlik artmakta ve antitrombotik, pürüzsüz yüzey özelliği bozulmaktadır. İşlev bozukluğu endotelin aktive olmuş hücrelerinden vasküler ve intrasellüler adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), sitokinler (IL-1, TNF- α), kemokinler, monosit kemotaktik peptid-1, interlökin 8 (MCP-1, IL-8) platelet kökenli gelişme faktörü ve fibroblast büyüme faktörleri, (PDGF, FGF) salgılanır (Şekil 2.2) ve düz kas hücrelerinin mediadan intimaya göçüne ve poliferasyonuna yol açmaktadır. Tüm bu değişiklikler, aterosklerozun oluşumunun erken evrelerinde ortaya çıkmakla birlikte, plak oluşumu ve ilerlemesi ile aterosklerotik komplikasyonların ortaya çıkmasına da katkıda bulunmaktadır (Şekil 2.2) (Yaylacı ve vd. 1994, Baykal ve vd. 1998, Ross 1999, Lulis 2000, Tokgözoğlu 2009, Zengin 2012).



Şekil 2.2. Endotel işlev bozukluğunun aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesindeki rolü (Chhabra 2009)



Şekil 2.3. Aterosklerozdaki endotel işlev bozukluğu (Ross 1999)

2.3.2.1.2 LDL oksidasyonu

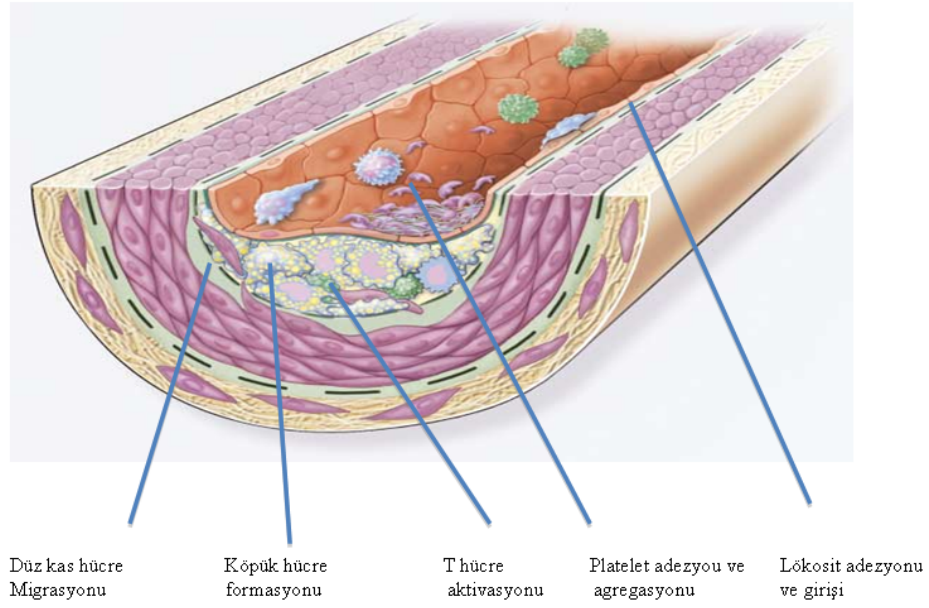
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kolesterol, insan için gereklidir fakat fazlası ateroskleroz oluşumunu tetiklemekte ve subendotel matrikste birikmesiyle aterosklerozu başlatmaktadır. Dolaşımdaki LDL ne kadar fazla ise birikme de o kadar fazla olacaktır. Plazma lipoprotein değerlerinin özellikle de aterojenik lipoprotein değerlerinin yükselmesi, ateroskleroz oluşumu için temel oluşturmaktadır (Lusis 2000, Mizuno ve vd. 2011).

Kronik hiperlipidemi ile birlikte kolesterol, doymuş yağ ve düşük dansiteli lipoproteinler, pasif difüzyon ve endotel işlev bozukluklarından kaynaklı geçirgenliğin artması ile subendotelial matrisine geçer ve intima içinde birikmeye başlarlar. Lipoprotein partiküllerinin proteoglikanlarla etkileşimi intima içinde uzun süre kalmasına neden olmakta ve oksidasyon, lipoliz ve proteoliz gibi olaylar ile LDL modifikasyonuna olanak sağlamaktadır (Camejo ve vd. 1998, Lusis 2000). Deneysel çalışmalar, LDL'nin kimyasal modifikasyonunun (asetil LDL, asetoasetil LDL, malondialdehit LDL, okside LDL (oxLDL)) makrofajlar tarafından kolesterol alımını arttırdığını göstermiştir (Baykal ve vd. 1998). Bu modifikasyonlar, LDL'nin damar duvarında birikip orada kaldığı süre içinde olmaktadır. İnflamasyon ve köpük hücre oluşumuna katkı sağlayan bu modifikasyonlar arasında, vasküler hücrelerin oksidatif

atığına maruziyet sonucu oluşan lipid oksidasyonunun, erken lezyon (yağlı çizgilenme-fatty streak) oluşumunda çok etkin bir rolü olduğu ortaya konmuştur (Şekil 2.4).

2.3.2.1.3. Lökosit toplanması

Damar duvarında monositlerin toplanması aterom oluşmasında erken evrede görülen önemli bir olaydır. Normal endotel hücresi, lökositlerin adezyonuna direnç gösterir (Libby 1999). Ancak hasar gören endotel hücreleri, P-selektin, E-selektin ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, makrofaj koloni stimüle eden faktör (MCSF) ve IL-8 gibi monosit ve lökositleri yüzeylerine çekmeyi, yapışmalarını damar duvarı içine geçmelerini sağlayan molekülleri sentez ederler. Bu moleküllere bağlı olarak çekilen ve yapışan monosit ve lökositler damar duvarı içine geçerek orada inflamasyona neden olurlar (Ross, 1999, Libby 1999, Mizzuno ve vd. 2011). Endotel yüzeyinde VCAM-1, VCAM-2 ile selektinler gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monositler ve T lenfositlerin endotele adezyonunu sağlamaktadır. VCAM-1 ve VCAM-2 sıkı bir yapışma ve lökositleri hareketsizleştirme eğiliminde iken, selektinler daha çok endotel hücresinde lökositlerin sıçrayan veya yuvarlanma tarzı hareketini teşvik etme eğilimi gösterir. Lökositlerin endotel yüzeyine yapışmasıyla kemokinler tarafından oluşturulan sinyal ile monositlerin göçü başlar. OxLDL tarafından uyarılan, aralarında endotel ve düz kas hücrelerini de içeren bir çok hücre tarafından salgılanan kemokinlerden en önemlisi monositleri çeken protein olan MCP-1 salgılanır. MCP-1 ve reseptörü kemokin reseptör tip 2 (CCR2) monositlerin seçici yönlendirilmiş göçünü sağlamaktadırlar (Libby 1999, Zipes ve vd. 2005, Mizzuno ve vd. 2011, Zengin 2012).



Şekil 2.4. Aterosklerozda yağlı çizgi oluşumu (Ross 1999)

2.3.2.1.4. Köpük hücre oluşumu

Doğal LDL makrofajlar tarafından alınıp fagosite edilemediği için oksidasyona uğrayarak okside LDL'ye dönüşmesi gerekmektedir. Bu modifikasyonun oluşması için endotel hücreler ve makrofajlar tarafından üretilen reaktif oksijen ürünleri (reactive oxygen species - ROS) ile miyeloperoksidaz (MPO), sfingomiyelinaz (SM), salgısal fosfolipaz (sPLA2) gibi enzimlere gereksinim vardır. Miyeloperoksidaz, hipokloröz asit ve tirazil radikallerini üretmekte ve LDL yapısını değiştirmektedir. Miyeloperoksidaz ile modifiye olmuş LDL çöpçü reseptörlerine bağlanmaktadır. Sfingomiyelinaz lipoprotein birikimini, fosfolipaz ise LDL oksidasyonunu arttırmaktadır (Lusis 2000).

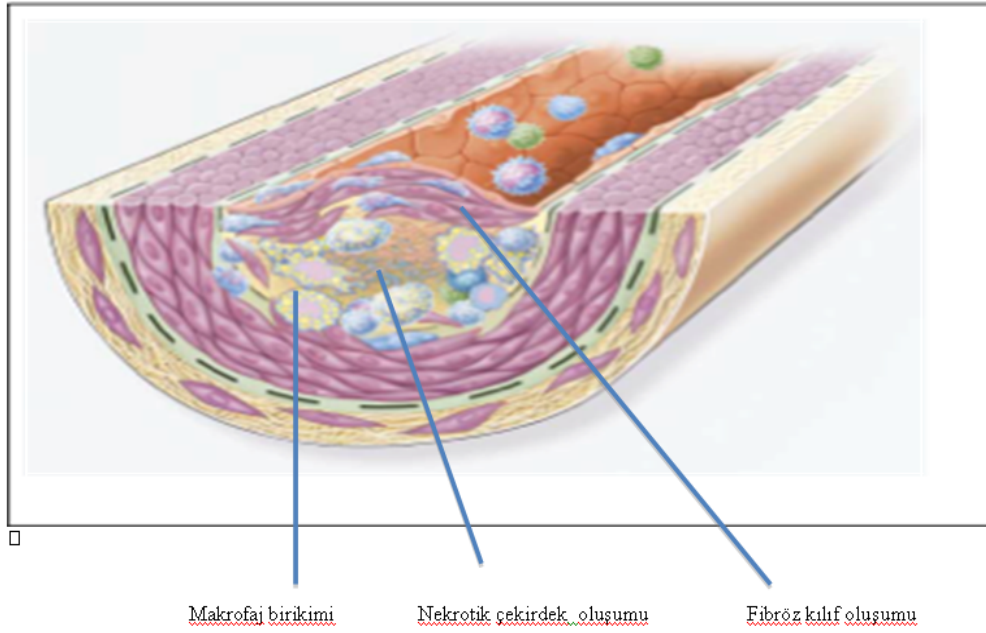
Okside olmuş LDL'lerin makrofajlar tarafından alınıp köpük hücre oluşumuna aracılık etmesinde birçok ligandı tanıyan çöpçü reseptör A (class A scavenger receptor SR-A) ve CD36 (Cluster of Differentiation 36) çöpçü reseptörlerinin olduğu artık kanıtlanmıştır. Makrofajlar, bu çöpçü reseptörler aracılığıyla içine aldığı okside LDL'yi fagosite ettikten sonra parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Kolesterol esterleri hücre içinde yağ damlacıkları oluşturur. Bu durum makrofaj lipit yüklü bir köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder (Libby 1999, Lusis 2000). Makrofaj yüzeyindeki çöpçü reseptörlerde down regülasyon olmadığından dolayı bu birikim

işlemi köpük hücrenin apoptozuna kadar devam eder (Libby 1999, Lusic 2000, Zengin 2012).

2.3.2.1.5. Aterosklerotik lezyonlar

Erken yaşlarda bile gözlenebilen, çok sayıda köpük hücrenin intimada birikmesi ile oluşan ve aterosklerozun erken dönemlerinde sarı çizgiler şeklinde gözlenen ilk lezyonlar yağlı çizgilenme lezyonlarıdır. Makroskopik olarak çoğunlukla damar lümeninde kan akımı yönünde sarı çizgiler olarak görülürler (Fuster ve vd. 1999). Lezyonlar kandaki LDL miktarına göre ya geriler sadece skar kalır ya da ilerleyip daha ileri bir lezyona dönüşür (Fuster ve vd. 1999).

Lezyonlar ilerledikçe köpük hücrelerin apoptozu sonucu içlerinde depolanan kolesterol esterleri açığa çıkar ve hücre dışı lipit birikimiyle **fibröz plak** oluşumu başlar (Şekil 2.4) (Ross 1999, Lusic 2000, Erol 2004, Zengin 2012). Makroskopik olarak fibröz plaklar, çoğunlukla lümeneye doğru büyüyen beyaz renkli lezyonlar olarak gözlenmektedir. Mikroskopik olarak ise yapısında lipit çekirdek, büyük miktarda düz kas hücresi, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstraselüler matriks bulunmaktadır (Ross 1999, Lusic 2000). Olgunlaşan aterom plaktaki lipit çekirdeğin üzeri PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile medya tabakasından intima tabakasına geçen düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokudan (kollajen lifleri, elastin, preteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) oluşan fibröz başlık ile örtülür (Şekil 2.5). Fibröz başlıkta bir yandan düz kas hücreleri tarafından ekstraselüler matriks yapımı devam ederken diğer taraftan makrofajlar tarafından üretilen proteolitik enzimler tarafından bağ dokusu yıkımı olmaktadır (Ross 1999, Lusic 2000, Erol 2004, Zengin 2012). Bu yapım ve yıkım çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilmektedir (Ross 1999, Lusic 2000, Erol 2004, Zengin 2012).

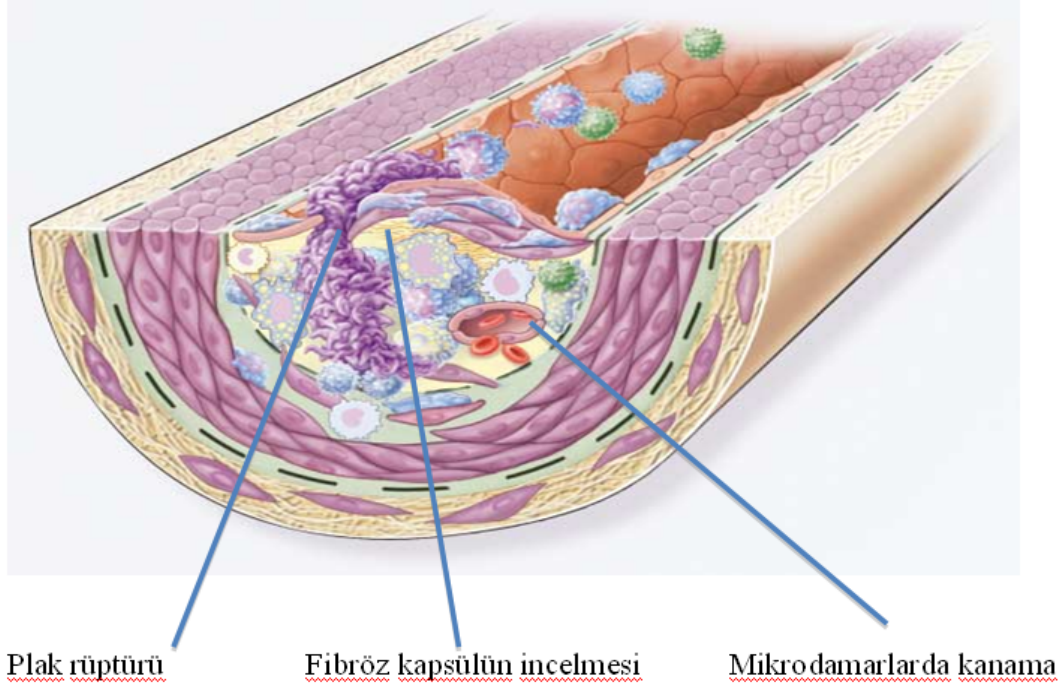


Şekil 2.5. Ateroskleroda ilerlemiş lezyon ve fibröz plak oluşumu (Ross 1999)

Fibröz plaklar damar lümenini anlamlı bir şekilde daraltsalar da sağlam kaldıkları sürece önemli klinik olaylara yol açmadıkları düşünülmektedir (Lusis 2000, Erol 2004, Zengin 2012). Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil (kararlı-stabil plak), ne kadar ince, lipid ve inflamatuvar hücrelerden zengin (etkiye açık plak) ise o kadar yüksek yırtılma, zedelenme riskine sahiptir (Lusis 2000, Erol 2004, Zengin 2012).

Lipid, inflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, hemoraji ya da trombüs içeren ve komplike olmaya aday plaklar, **kararsız** veya **etkiye açık plak** olarak adlandırılır. Kararsız plaklar, plak hacminin en az yarıya yakınına oluşturan büyük lipid çekirdek, çok sayıda inflamatuvar hücre, düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz kapsül ile çevresinde artmış çevresel stres ile kendini göstermektedir (Erol 2004). Bazı durumlarda kararsız plaklar, fibröz kapsülün damar duvarı ile birleştiği omuz bölgelerinden yırtılır. Bu olay, lipid çekirdeğin etrafındaki makrofajlar tarafından lizinin enzimleri tarafından fibröz kapsülün kollajen içerikli matriksini parçalaması, aktive olmuş makrofajlardan salınan IL-1 β , TNF α ve T lenfositlerden salgılanan interferon-gama'nın (INF- γ) sinerjistik etki göstermesiyle düz kas hücrelerinin ölümüne ve ekstrasellüler matriks azalmasına neden olur. Böylece fibröz kapsül zayıflar ve en sonunda yırtılır plak (Şekil 2.6). Fibröz başlığı hasarlanmış plakta,

prokoagulan maddeler kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumu tetiklenir. Plak rüptürü ve trombüs oluşumu ile birlikte akut koroner sendromlar denilen klinik olaylar başlamış olur (Ross 1999, Lusic 2000, Erol 2004, Zengin 2012).



Şekil 2.6. Aterosklerozda fibröz plak ve plak rüptürü (Ross 1999)

2.4. Ateroskleroz ve İnflamasyon

2.4.1 Ateroskleroz ve inflamasyon

Son yıllarda aterosklerozun seyrinde kronik bir inflamatuvar sürecin varlığı kanıtlanmış, başlamasından ilerlemesine ve plak rüptürüne (yırılması) kadar her aşamasında kronik inflamasyonun rol oynadığı güçlü kanıtlarla ortaya konmuştur. Aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde rol alan risk faktörlerinden her biri, aterosklerozun altında yatan bu inflamatuvar süreci tetikleyerek hızlandırmak suretiyle patogeneze katkıda bulunmaktadır (Sakkinen ve vd. 2002, Tokgözoğlu 2009, Başçil ve vd. 2014, Buğan ve Çelik 2014).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla ateroskleroz oluşumundaki rolü kanıtlanmış

olan sigara, kolesterol, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olmakta, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlamaktadır. Bu durumdan ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (Tokgözoğlu 2009, Başçıl ve vd. 2014, Buğan ve Çelik 2014). Normalde parlak, kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile endotel hücrelerden adezyon molekülleri ve birçok pro inflamatuvar molekül üretir. Bu moleküllerin etkisi ile endotel, yapışkan ve protrombotik hale gelip pürüzsüz ve kaygan olma özelliğini kaybeder (Libby 1999, Lusic 2000, Tokgözoğlu 2009). Bir yandan endotelde inflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir subklinik inflamasyon da süregelmektedir.

Ateroskleroz oluşum ve ilerlemesinde önemli bir rolü olan okside LDL gibi proinflamatuvar risk faktörleri, primer proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1 ve TNF- α 'yı aktive ederler (DiMarco 2001, Tokgözoğlu 2009, Libby 1999). Bu primer proinflamatuvar sitokinler, interlökin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, serum amyloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar (Lusic 2000, DiMarco 2001, Tsimikas ve vd. 2006, Tokgözoğlu 2009). Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol, fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ederek, hemodinamik stres ise adhezyon molekül birikimini arttırmak suretiyle inflamatuvar yanıtı artmasına katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir role sahip olan makrofaj hücrelerine dönüşür (Lusic 2000, Tokgözoğlu 2009, Spagnoli ve vd. 2007). Makrofajlar, okside olmuş LDL ve kolesterol esterlerini içlerine alımlarını sağlayacak çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese ederler. Bu reseptörler aracılığıyla okside lipoproteinler makrofaj içine girer ve orada kolesterol birikir. Böylece makrofajlar aterosklerozun tipik hücresi olan lipitle-dolu köpük hücrelerine dönüşürler (DiMarco 2001). Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır. M-CSF aynı zamanda immun sistemini uyarır. T lenfositleri de intimada birikip proinflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. Ayrıca makrofajları aktive ederek kolajen, matriks

metalloproteinaz (MMP) ve sitokin salınımını teşvik ederler (Lusis 2000, DiMarco 2001, Spagnoli ve vd. 2007, Tokgözoğlu 2009, Wolf ve vd. 2014). Böylece ateroskleroz plağı giderek büyür (Lusis 2000, DiMarco 2001, Spagnoli ve vd. 2007, Tokgözoğlu 2009, Wolf ve vd. 2014).

2.4.2. İnflamasyon

İnflamasyon, organizmanın endojen veya ekzojen kaynaklı zararlı uyarıların yok edilmesine yönelik oluşturduğu koruyucu yanıttır. Temel amaç, uyarının neden olduğu hücre hasarı sınırlamak, tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarının ortadan kaldırmak, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemek ve homeostatik dengenin yeniden kurulmasını sağlamaktır (Ross 1999, Kuzu 2001). **Akut ve kronik inflamasyon** olmak üzere ikiye ayrılır. **Akut inflamasyon**, çok kısa bir süre içinde gelişerek çoğunlukla plazma proteinlerinin ve sıvısının eksudasyonu (damar dışına sızması/ödem) ve nötrofillerin göçü şeklinde seyrederken **kronik inflamasyon**, daha uzun bir süre içinde genellikle lenfosit ve makrofajların sürece dahil olduğu damar proliferasyonu, fibrozis, doku nekrozu ile karakterize inflamasyondur (Kuzu 2001, Punchard ve vd. 2004).

İnflamasyon sırasında plazma ya da hücrelerde bulunan birçok mediatör açığa çıkmaktadır. Plazma kökenli olanlar, ancak öncül hücreleri aktif hale getirildiğinde açığa çıkan; kompleman, kontakt aktivasyon ve pıhtılaşma sistemi gibi ürünlerdir. Hücrede bulunanlar ise salgılanmaları için uyarıya gereksinim duyan, intraselüler granüllerde depolanmış (histamin, serotonin, lizozomal enzimler) veya ihtiyaç duyulduğu zamanda yeni (de novo) sentez edilen (prostaglandinler, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor-(PAF), sitokinler, nitrik oksit) ürünlerdir. İnflamasyon esnasında salınan bu mediatörlerin majör hücre kaynakları; trombositler, nötrofiller, monosit, makrofaj, mast hücreleri ve mezankimal hücrelerdir (endotel, düz kas, fibroblast ve epitel). Birçoğu biyolojik aktivitelerini göstermeleri için hedef hücrelerde bulunan, kendilerine özgü reseptörleri kullanırken lizozomal proteaz gibi bazı mediyatörler, doğrudan enzimatik etki göstermektedirler. Bazılarının etkileri inflamasyonu şiddetlendirirken bazıları buna karşı zıt etki oluşturabilir. Genelde yaşam süreleri çok kısadır (Ross 1999, Kuzu 2001, Punchard ve vd. 2004).

2.4.3. Aterosklerozda inflamatuvar belirteçler

Günümüze kadar gelen çalışmalar sonucunda oluşumunun ilk başlangıç aşamasından, progresyonu ve son aşaması olan plak rüptürüne kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol oynadığı kanıtlanmış olan ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemedeki rolünü önemli hale getirmiştir (Sakkinen ve vd. 2002, Pearson ve vd. 2003, Atilla ve Düzgün 2008, Lanktree ve vd. 2008, Başçil ve vd. 2014, Buğan ve Çelik 2014, Tokgözoğlu 2009).

İnflamasyonda rol alan hücre ve mediatörün rolü ve etkisi bir çok faktöre bağlıdır. Endotelden salınan çok sayıda adhezyon molekülü, sitokin ve büyüme faktörü, subendotelyal lipit depolanması ve inflamasyonun artmasına katkıda bulunmaktadır (Sakkinen ve vd. 2002, Akgün 2001, Pearson ve vd. 2003, Atilla ve Düzgün 2008, Tokgözoğlu 2009). Aterosklerotik lezyonların içeriğine bakıldığında vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra, özellikle stabil olmamış plaklarda immün sistem hücreleriyle (makrofaj ve T hücreleri) birlikte proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6, interlökin-1, TNF- α ,) kemokinlerin (monosit kemotaktik peptid-1 MCP), adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) C reaktif proteinin (CRP), ve fibrinojenin bulunduğu gösterilmiştir (Ross 1999, Burke ve Kolodgie 2002, Pouchard ve vd. 2004, Atilla ve Düzgün 2008, Tokgözoğlu 2009).

2.4.3.1. C-reaktif protein

Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), kandaki değerleri inflamasyon dışında herhangi bir nedenle yükselmediğinden ve zaman içinde düzeyi stabil kaldığından dolayı iyi bir inflamasyon göstergesidir (Blake ve Ridker 2002, Pearson ve vd. 2003, Tokgözoğlu 2009). Hepatositler tarafından sentezlenir ve sentezi IL-6 tarafından düzenlenmektedir. CRP sentezi karaciğer hücreleri dışında ayrıca, koroner arter düz kas hücreleri, hastalıklı periferik damarlar, aterosklerotik plaklar ve buna ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından gerçekleştirildiği de saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve akut inflamasyon esnasında geçici olarak artmakta kronik

inflamasyonda ise devamlı yüksek değerlerde kalmaktadır (Danenberg ve vd. 2003, Yıldırım 2005, Atilla ve Düzgün 2008, Pekel ve Tavlı 2011, Buğan ve Çelik 2014).

CRP'nin sürekli yüksek düzeylerde kalması, kardiyovasküler riski de arttırmaktadır (Buğan ve Çelik 2014). Çünkü, CRP proaterojenik olup damar duvarında adezyon molekül ekspresyonunu arttırmak suretiyle arter duvarına monosit adezyonunun ve endotel kemokin sekresyonunun hızlandırmakta, LDL oksidasyonunu tetikleyerek makrofajların LDL alımını arttırmakta ve kompleman aktivasyonunu uyarmaktadır (Atilla ve Düzgün 2008). CRP'nin kandaki artmış düzeyi, aterosklerotik damar hastalığında gelişen subklinik inflamasyon ile plak rüptürü göstergelerinden biri olarak kabul görmekte (Sakkinen ve vd. 2002, Tokgözoğlu 2009) ve bu nedenle koroner arter hastalığı ile aynı zamanda ileriki dönemde oluşabilecek kardiyovasküler olaylar için bir risk belirteci olarak kullanılmaktadır (Sakkinen ve vd. 2002, Blake ve vd. 2002, Danenberg ve vd. 2003, Yıldırım 2005, Pekel ve Tavlı 2011).

2.4.3.2. Fibrinojen

Plazma fibrinojen değerleri, hem inflamasyon hem de trombotik yanıtı gösteren diğer bir belirteçtir. Karaciğerde megakaryositler tarafından plazma proteini olarak sentezlenen fibrinojen, koagülasyon yolağında önemli rolü olan bir akut faz reaktanıdır. Yapılan prospektif epidemiyolojik, kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarında artmış fibrinojen değerlerinin koroner riski anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (Wilhelmsen ve vd. 1984, Kamath ve Lip 2003). Diğer inflamatuvar belirteçlere göre inflamatuvar olaylardan daha az etkilenir. Bu nedenle KAH için daha spesifik bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Wilhelmsen ve vd. 1984, Kamath ve Lip 2003, Tokgözoğlu 2009, Buğan ve Çelik 2014).

2.4.3.3. Sitokinler

Sitokinler, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilip salgılanan polipeptidlerdir. Peptid veya glikoprotein yapısında olup mol ağırlıkları 6.000 ila 60.000 arasındadır. Bu güne kadar 100 den fazla sitokin ailesi ve reseptörü tanımlanmıştır (Kara ve Tuğlu 2003, Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011).

Sitokin salınımı, mikroorganizmalar, immün kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. Çok düşük konsantrasyonlarda

bile etkili çok aktif maddeler olup lokal ya da sistemik olarak görev yaparlar (Baykal ve vd. 1998, Kara ve Tuğlu 2003, Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011). Sitokinler, makrofajların hücre membranında bulunan kendilerine özđü reseptörler ile etkileşerek hücre içi sinyali başlatırlar (Yaylacı ve vd. 1994). İnflamasyon, hücre büyümesi, yara iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonları düzenlerler (Yaylacı ve vd. 1994, Armstrong ve vd. 1996, Güner ve vd. 1997, Kara ve Tuğlu 2003, Dursunoğlu ve Dursunoğlu 2011).

Sitokinler salgılandıkları hücre tipine göre adlandırılır. Lenfositler tarafından salgılanan sitokine **lenfokin**, monosit ve makrofajlar tarafından salgılananlara **monokinler**, lökositler tarafından salgılananlara ise **interlökinler** denmektedir. **Kemokin** deyiimi ise kemotaktik ve sitokin parçalarının birleştirilmesiyle üretilmiş olup bunlar, makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen bir grup sitokindir (Abbas ve Lichtman 2007, Baykal ve vd.1998).

IL-1 ve TNF- α , matrix metalloproteinazlar (MMP)'leri indüklerken, IL-6, transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor beta TGF- β) ve çeşitli büyüme faktörleri MMP'leri inhibe eder ve metalloproteinaz doku inhibitör (tissue inhibitor of metalloproteinases-TIMP) seviyelerini artırır. Bu nedenle, sitokin profili vasküler yeniden modellemede önemli etkiye sahiptir (Şentürk 2013).

2.4.3.4. İnterlökinler

İnterlökinler, lökositler tarafından salınan ve immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarıları gerçekleştiren sitokinlerdir. Sitokinlerin en önemli grubunu oluşturmaktadırlar (Baykal ve vd. 1998). Günümüze kadar birbirini hem işlevsel olarak hem sentezleme bakımından etkileyen birçok interlökin vardır (Çizelge 2.1) (Keskin ve Önder 2006).

2.4.3.4.1. İnterlökin 1

İnterlökin-1 (IL-1) inflamasyonlu bölgelerde üretilen etkin bir sitokindir. IL-1 esas olarak antijen sunan hücreler (monosit ve makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler, endotelyal hücreler, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK), astrositler ve keratinositler) olmak üzere tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenir (Özoran ve vd. 1994, Baykal ve vd. 1998, Bickel ve Delaleu 2004, Dinarello 2002).

Bazı hücreler IL-1'i devamlı olarak sentezlese de genellikle uyarılmış makrofaj ve monositler tarafından salınır. T lenfositlerini uyararak aynı zamanda makrofajları da uyararak IL-1 oluşmasına neden olurlar (Baykal ve vd.1998, Bickel ve Delaleu 2004). Amniyotik sıvı, deri ve beyin gibi dokularda herhangi bir uyarı olmadan da IL-1 salgılanabilir. Steroidler ve prostaglandin (PGE2) IL-1 oluşumunu engellerken, lipooksijenaz yolunda oluşan maddeler IL-1 salınımını uyarıcı etki gösterirler (Oppenheim ve vd. 1991, Baykal ve vd. 1998, Bickel ve Delaleu 2004).

İnterlökin-1, ikinci kromozom üzerinde bulunan iki farklı genden sentezlenen α ve β olmak üzere iki farklı polipeptitten meydana gelmektedir. IL-1 α ve IL-1 β farklı iki genden meydana gelmelerine ve aminoasit dizilimleri ile antijenik yapılarında bazı farklılıklar olmasına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri olup aynı reseptöre farklı affinitelerde bağlanırlar (Platanias ve Vogelzang 1990, Fanslow ve vd. 1990, Özorun ve vd. 1994, Güner ve vd. 1997, Baykal ve vd. 1998, Başçıl ve vd. 2014, Karjalainen ve vd. 2003). IL-1 β , IL-1'den sentezlenen ana formudur (Karjalainen ve vd. 2003) ve dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL-1 β tarafından gerçekleştirilmektedir (Fanslow ve vd. 1990, Karjalainen ve vd. 2003).

Çizelge-2.1 İnterlökinlerin genel özellikleri ve işlevleri (Keskin ve Önder 2006)

İnterlökin	Temel hücre kaynakları	Biyolojik Etkileri
IL-1	Makrofajlar, keratinositler, fibroblastlar, T ve B lenfositler	T ve B lenfosit farklılaşması, yangı ve kan hücrelerinin yapımı, ateş, akut faz proteinlerinin sentezi, sitokin sentezini uyarma
IL-2	T lenfositler	T ve Natural Killer (NK) hücrelerin aktivasyonu, T ve B lenfosit gelişim faktörü
IL-3	T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri	Hematopoetik büyüme faktörü, ilk myeloid hücrelerin gelişimini artırma, mast hücrelerinin aktivasyonu ve histamin sentezi.
IL-4	Yardımcı T lenfositler	T ve B hücre büyüme faktörü, IgE reaksiyonlarının artırılması
IL-5	Yardımcı T lenfositler, mast hücreleri, B lenfositler	B hücre ve eozinofillerin uyarılması, IgA ve IgE üretiminin artırılması
IL-6	Fibroblastlar, monositler	B hücre büyüme faktörü, poliklonal immunoglobülin üretimi, yangının artırılması
IL-7	Stroma hücreleri, dalak ve böbrek hücreleri	T ve B lenfosit gelişim faktörü, timosit çoğalması ve sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırma
IL-9	T lenfositler	Lenfoid ve megakaryositik hücrelerin gelişimi, immünoglobülin sentezi, alerji
IL-10	T lenfositler, mast hücreleri	Sitokin üretiminin inhibisyonu, NK hücre aktivasyonu, immünoglobülin sentezi
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Hemopoetik hücrelerin gelişimi, akut faz proteinlerinin sentezi, kemik rezorpsiyonu, nöron farklılaşması
IL-12	Monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler	T lenfositlerin çoğalması, NK hücre sitotoksitesi ve IFN- γ üretimini artırma
IL-13	T lenfositler	IgA ve IgE sentezi
IL-15	Aktif monosit, kemik iliği stroma hücreleri	IFN- γ üretimi, B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması
IL-16	T lenfositler	CD4+ lökositler, eozinofiller ve monositler için kemoatraktant ve CD4+ hücreler için büyüme faktörü
IL-17	T Lenfositler	Sitokin üretimini artırma
IL-18	Monosit, makrofajlar	IFN- γ üretimini artırma

IL-1 α ve IL-1 β immun ve inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar (Fanslow ve

vd. 1990). IL-1'in (IL-1 α ve IL-1 β) biyolojik etkilerini gösterebilmesi için kendilerine özgü hücre yüzey reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. IL-1'in bir çok biyolojik aktivitesi vardır (Güner ve vd. 1997, Baykal ve vd. 1998, Şentürk 2013).

Bunlardan bazıları;

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A oluşumu, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımını artırma ve albümin sentezini azaltma (Özoran ve vd. 1994, Baykal ve vd. 1998),
- Siklooksijenaz-2 (COX2), fosfolipaz A2, ve uyarılabilir nitrik oksit sentezinin (iNOS) aktivatörü olmasından dolayı; IL-1 proliferasyonu, prostaglandin E2 (PGE2) ve prostasiklin, nitrik oksit (NO) üretimini artırır,
- Lokal inflamatuvar reaksiyon oluşturma ve nötrofil yapışkanlığını, prokoagülan aktiviteyi ve pıhtılaşmayı, yüzey adezyon molekülerinin ekspresyonunu artırma (Özoran ve vd. 1994, Baykal ve vd. 1998),
- B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını artırma,
- IL-1, lokal nötrofil infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücre sel hassasiyete, fibroplazi ve anjiyogenezise neden olmaktadır (Baykal ve vd. 1998),
- Lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olma,

IL-1, etkilerini diğer sitokinlerle etkileşerek de gösterir. Örneğin; IL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF- α , prostaglandin, IL-6 ve prokoagülan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon ve tromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF- α ile sinerjistik bir etki göstermektedir. IL-1 ve TNF- α hipotalamusa etki ederek ateşe, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotrop salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de IL-1 ve TNF- α 'nin salınımını inhibe eder (Endres ve vd. 1990, Güner ve vd. 1997, Baykal ve vd.1998).

Aterosklerozun her aşamasında rol alan makrofaj ve T-lenfositleri tarafından IL-1'i de içeren bir çok sitokin salınır. IL-1'in sentezi makrofaj ve düz kas hücrelerinin hareketi, göç ve proliferasyonlarına yol açan mitojenik ve kemotaktik gelişme

faktörlerinin (GF) ekspresyonlarına neden olur. Buna ek olarak köpük hücrelerinin oluşmasına neden olan okside olmuş LDL'nin ve makrofaj ile T lenfositlerin arasındaki haberleşmeyi sağlayan CD-40'ın IL-1 ekspresyonuna neden olması IL-1'in aterosklerozdaki önemini ortaya çıkarmaktadır (Başçil ve vd. 2014).

2.4.3.4.2. İnterlökin 1 β geni ve polimorfizmleri

IL-1 β geni, IL-1 β proteinini kodlayan IL-1 sitokin gen ailesinin bir üyesidir ve IL-1 sitokin gen ailesinin diğer üyeleri gibi 2. kromozomda bulunmaktadır. IL-1 β geni, 2q14 bandına lokalize olup 7.5 kb büyüklüğünde ve 7 ekzondan oluşmaktadır. Gen ekspresyonu distal ve proksimalde olmak üzere iki promoter ile düzenlenmektedir. Gen ürün büyüklüğü 269 aminoasittir (Karjalainen ve vd. 2003).

IL-1 β bir çok gen gibi polimorfik bir gendir. Yani kalıtsal olarak belirlenen bir özelliğin iki ya da daha fazla farklı form ya da biçiminin oluşması ile birbirinden farklı birkaç fenotip aynı anda ortaya çıkar (Vohnout ve vd. 2003, Arman ve vd. 2008, Enquobahrie ve vd. 2009, Rios ve vd. 2010).

Polimorfizm aynı türün farklı bireyleri arasında farklı DNA dizisinin varlığıdır. Bireyler birbirinden ortalama olarak her 300-1500 nükleotidde bir farklılık göstermektedir. Bir gende polimorfizm olduğunu söyleyebilmek için araştırıldığı popülasyondaki bireylerin en az %1'inde, ilgili DNA bölgesinde farklılıklar olması gerekmektedir. Çoğu polimorfizmler tek nükleotid değişimi ile oluşmaktadır. Bu polimorfizmler tek nokta polimorfizmi (SNP) olarak adlandırılır. Polimorfizm, DNA dizisini değiştirdiği için, genin kodladığı ürünün işlev ve aktivitesinde değişiklik oluşabilir bu nedenle bir tip mutasyon gibi düşünülebilir fakat herhangi bir hastalığa direk olarak neden olmaz. Kişinin hastalığa yakalanma riskinin, hastalığa verdiği yanıtın, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından dolayı kişiler arası farklılıklar ve bu farklılığın sebebi olarak da polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır. Özellikle hipertansiyon, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, şizofreni gibi multifaktöryel hastalıkların oluşumunda ilişkili olduğu düşünülen aday genlerdeki polimorfizmlerden bazıları (aleller) hastalık riskini artırırken bazıları azaltabilmektedir (Ekmekçi ve vd. 1987, İnce ve Ertem 2008). Bir polimorfizmin toplumda görülme sıklığı, etnik ve coğrafik farklılıklardan kaynaklı olarak değişiklik gösterebilir (Deligezer ve vd.2004, Bozkaya 2009).

IL-1 β geninde birçok SNP tanımlanmıştır. IL-1 β 'da -511 C/T ve -31 T/C promoter bölgesinde meydana gelen polimorfizmler iken +3954 C/T ise; kodlayıcı bölgede meydana gelen tek varyanttır. Bu polimorfizmlerden -511 C/T polimorfizimi en yaygın olanlardan biridir ve -511'inci pozisyonundaki sitozin/timin (C/T) değişimi sonucu oluşur. Yapılan bazı çalışmalar IL-1 β genindeki -511 C/T tek nükleotid polimorfizminin IL-1 β seviyesi ve kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterirken (Enquobahrie ve vd. 2009, Rechciński ve vd. 2009, Rios ve vd. 2010) bazı çalışmalar ise böyle bir ilişkinin bulunmadığını ortaya koymuştur (Vohnout ve vd. 2003, Arman ve vd. 2008).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Toplanması

Bu çalışmada, KAH tanısı konmuş, akraba olmayan 33'ü kadın 54'ü erkek olmak üzere toplam 87 hasta ile kendisinde ve ailesinde herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan 33'ü kadın 46'sı erkek toplam 79 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, KAH şüphesi olan 298 hastadan kardiyak kateterizasyonda \geq %60 darlık tespit edilen stabil KAH tanısı konmuş birey çalışmaya dahil edildi. Son 1 ay içinde akut koroner sendrom anemnezi olan, kronik kalp yetersizliği, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kardiyomyopati, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer disfonksiyonu, akciğer hastalığı, geçirilmiş stroke, aktif enfeksiyon olanlar çalışmadan dışlandı. Kendisinde ve ailesinde herhangi bir kardiyovasküler hastalığı ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan (diyabet, hipertansiyon, astım gibi), başka sebeplerle hastaneye başvuran gönüllü kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu bireyler arasında sigara içenler, alkol kullananlar, CRP düzeyi 15'in üstünde olanlar çalışmadan dışlandı. Genetik homojenlik sağlamak için sadece tek bir merkeze başvuran bireyler seçildi. Adıyaman Üniversitesi Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulu'ndan B.30.2.ADY.0.20.00-600/34 nolu onay alınarak, gerekli bilgilendirme ve hasta onamı alındıktan sonra kan örnekleri alındı.

3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1 Aletler ve cihazlar

- Analitik Terazı (OHAUS/Pioneer)
- Buzdolabı (Vestel)
- Derin Dondurucu (Beko)
- Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific-EC 1000 XL)
- Elektroforez Tankı (Thermo Scientific-EC Midicell EC 350, 20x20cm)
- Etüv (Nüve EN-500)
- Gradient PCR (Applied Biosystems Veriti)
- Jel Görüntüleme Sistemi (BioRad ChemiDoc MP)

- Jel Görüntüleme Sistemi (Vilber Lourmat Marne La Vallée, France)
- Manyetik Karıştırıcı (Daihan Wisd-MSH-20A)
- Mikrodalga Fırın (Beko)
- Mikropipet Seti (Gilson)
- Mikroplaka Okuyucu (Bio-Tek Epoc)
- Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M)
- Otoklav (Daihan Wiseclave)
- pH metre (Thermo Scientific)
- Saf su cihazı (ELGA Centra)
- Santrifüj (Nüve NF 800)
- Vorteks (VELP)

3.2.2 Kimyasal maddeler

- 100 bp DNA ladder GeneRuler marker (MBI, # SM 0241)
- 10X $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ içeren Taq Tampon (Fermentas)
- 2 mM dNTP Karışım (Fermentas)
- 25 mM MgCl_2 (Fermentas)
- Sodyum Perklorat (NaClO_4) (Sigma S-3546)
- Agaroz (Seakem/LE Agarose Plus)
- Bidistile Su (Fluka-Analytical-95304 Watter Wasser)
- Borik Asit (Sigma B6768)
- Etanol (Merck KGaA 64271)
- Ethidium Bromide (EtBr) (Sigma E-8751-1G)
- Na_2EDTA (Sigma E-5134)
- Orange G (Sigma O-3756)
- Primerler (İnvitro Gen)
- Proteinaz-K (Sigma P-2308)
- Sodyum Dodesil Sülfat, (SDS) (Sigma L-5750)
- Sodyum Klorür (Merck KGaA 64271)
- Taq DNA Polimeraz (Fermentas, EP0402)
- Tris-Hidroklorid (Tris HCl (Sigma T-5941)

- Trizma Baz (Sigma T-1503)
- 6X DNA yükleme boyası (Fermantas R 0611)

3.2.3 Çözeltiler

Nuklei Lizis Tamponu

Tris-HCl.....1.576 g

NaCl.....23.4 g

Na₂EDTA.....0.7 g

1 L distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavlanarak + 4 °C’de saklandı.

10 mg/mL Proteinaz K Çözeltisi

100 mg Proteinaz K 10 mL steril distile su ile çözümlenerek hazırlandı ve – 20 °C’de saklandı.

5M Sodyum Perklorat Çözeltisi

61.2 g NaClO₄ 1 L’ye distile suyla tamamlanıp, çözdükten sonra otoklavlanarak +4 °C’de saklandı.

%10 SDS Çözeltisi

10 g SDS 100 mL distile suda çözüldü.

6 M NaCl Çözeltisi

35.5 g NaCl 100 mL distile suda çözüldü.

TE Tamponu

Tris-HCl.....0.394 g

Na₂EDTA.....0.093 g

250 mL distile suya tamamlanıp çözdükten sonra, otoklavlanarak +4°C’de saklandı.

10X TBE Tamponu

Trizma Baz.....108 g

Borik asit54.8 g

EDTA.....5.44 g

Distile su ile 1L'ye tamamlanarak çözüldü.

Orange G çözeltisi

Na₂ EDTA.....2.232 g

Orange G.....200 mg

60 mL gliserol ve 40 mL distile sudan oluşan çözelti içerisinde çözüldü.

Elektroforez Yürütme Tamponu

10X TBE tamponundan distile su ile seyreltilerek hazırlanmış olan 1X TBE içerisinde 0.5 µg/mL derişiminde olacak şekilde EtBr konularak hazırlandı.

% 3'lük Agaroz Jel Çözeltisi

140 mL 1X TBE tamponu içerisinde 4.2 g agaroz mikrodalga fırında eritildikten sonra 0.5 µg/mL derişiminde olacak şekilde EtBr eklenerek hazırlandı.

3.3. Yöntem

3.3.1. DNA izolasyonu

Hastalardan ve kontrol grubundaki bireylerden DNA izolasyonu için 7-8 mL venöz kan alınarak 1 mL % 2'lik EDTA içeren, 15 mL'lik santrifüj tüplerine konuldu. Bu kanlardan tuz çöktürme yöntemiyle DNA izolasyonu yapıldı (Miller ve vd. 1988). Yöntemin prensibi, lökositlerde bulunan DNA dışındaki tüm yapıların bozularak parçalanması, yoğun bir tuz çözeltisi ile çöktürülmesi ve üstte kalan sıvı kısımda bulunan DNA'nın etil alkol yardımı ile yoğunlaşmasının sağlanarak izole edilmesidir.

1.gün

1. İçinde yaklaşık 7-8 mL kan bulunan 15 mL'lik santrifüj tüpü üzerine soğuk steril distile su ilave edilerek yaklaşık 13 mL'ye tamamlandı.
2. Karışım 2-3 dak. hızlı olarak aşağı yukarı karıştırıldı.
3. 10 dak. 2000 rpm'de oda ısısında santrifüj edildi.

4. Süpernatant atıldıktan sonra pelletin üzerine soğuk steril distile su eklenek yaklaşık 13 mL'ye tamamlandı.
5. 10 dak. 2000 rpm'de santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.
6. Bu işlem yaklaşık 4-5 kez tekrarlandı.
7. Pellet üzerine 3 mL lizis tamponu eklendi.
8. 50µL proteinaz K (10mg/mL), 500µL 5M sodyum perklorat ve 200µL %10 SDS eklendi.
9. Tüp aşağı yukarı alt üst edilerek bir gece 37°C'de etüvde inkübe edildi.

2. gün

10. 2 mL amonyum asetat ilave edilip hızlıca yaklaşık 20 defa aşağı yukarı karıştırıldı.
11. Oda ısısında 10 dak. bırakıldı ve 15 dak. 3500 rpm'de santrifüj edildi.
12. Supernatant başka bir tüpe alınarak ve 2 katı oranında soğuk mutlak etanol eklendi. Dikkatlice karıştırıldı ve DNA otomatik pipet ucuyla çekmeden uca sarılarak alındı.
13. 500 µL TE içeren tüpe aktarıldı ve oda ısısında çözüldü (24 saat oda sıcaklığında tutuldu).
14. DNaz inaktivasyonu için 80°C'de 10 dak. tutuldu.

3.3.2 Moleküler analiz

3.3.2.1. IL-1β -511 C/T gen polimorfizminin belirlenmesi

Interlökin-1 Beta (IL-1β) geni polimorfik bir gen olup polimorfizimlerinden biri -511'inci pozisyonundaki C/T varyasyonudur. Bu varyasyonun belirlenmesi için; kontrol ve hasta bireylerden alınan venöz kan örneklerinden elde edilen DNA kullanıldı. IL-1β -511 C/T bölgesi primer F: 5'- TGGCATTGATCTGGTTCATC -3' primer R: 5'- GTTTAGGAATCTTCCCCTT-3' primer çifti kullanılarak PCR ile çoğaltıldı (Ferri ve vd. 2000).

PCR ortamı

Distile su	17 µL
10X PCR Tampon (NH ₂ (SO ₄))	2.5 µL
2 mM dNTP Karışım	2.5 µL
Primer F	0.5 µL
Primer R	0.5 µL
25 mM MgCl ₂	1.5 µL
Taq DNA Polimeraz	0.2 µL
Genomik DNA	1 µL

Tepkime son hacim 25 µL olacak şekilde hazırlandı.

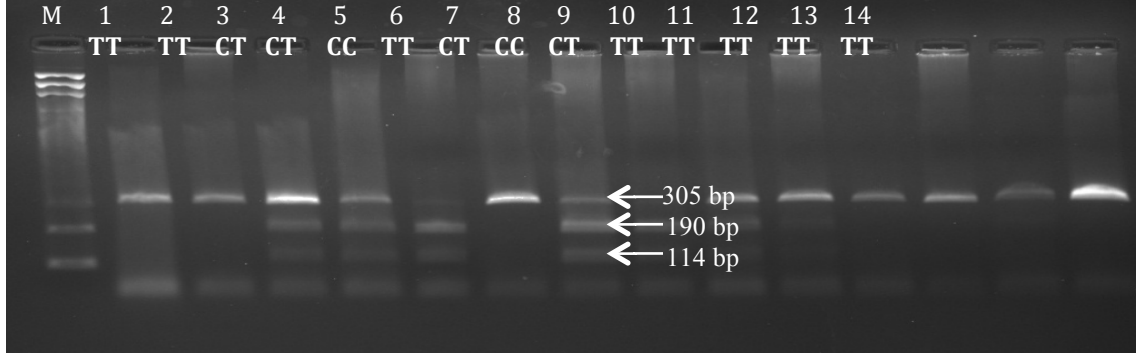
PCR koşulları

94°C de	7 dak.	ilk denatürasyon	-----1x
94°C de	40 s	denatürasyon	
51°C de	40 s	bağlanma	
72°C de	40 s	uzama	-----35x
72°C de	7 dak.	son uzama	-----1x
4°C de bekleme			

IL-1β -511 C/T polimorfizmi için bağlanma sıcaklığı 51°C olarak düzenlenmiştir. Elde edilen PCR ürünleri, her bir örnek için 10 U/µL olacak şekilde, *Ava I* (Fermentas) endonükleaz restriksiyon enzimi ve Buffer R ile 37°C de 1 gece inkübe edilerek kesildi.

Daha sonra PCR ürünleri, %2'lik agaroz jelde 120V elektrik akımı kullanılarak elektroforez işlemine tabi tutuldu ve görüntüleme cihazı kullanılarak oluşan PCR ürünleri değerlendirildi.

IL-1β-511 C/T polimorfizmi için yapılan restriksiyon enzimi kesim sonrası oluşan fragment uzunlukları; C aleli için 190 ve 114 bp'lik fragmentler gözlenirken, T aleli için 304 bp'lik fragment gözlenmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: IL-1 β -511 C/T polimorfizmi agaroz jel görüntüsü. M: Marker; 1,2,6,10,11, 12,13,14 nolu örnekler TT genotipi, 3,4,7,9 nolu örnekler CT, 5 ve 8 nolu örnekler CC genotipi olarak değerlendirilmiştir.

3.3.3. İstatistiksel analiz

Gruplar arasındaki farklılıkları bulmak ve tanıtıcı istatistikleri belirlemek için SPSS 18.0 for Windows (Chicago, IL) paket program kullanılmıştır. Çalışmada yer alan ölçüm değişkenleri ortalama ve standart sapma ile birlikte gösterilmiş olup kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasında genotipler bakımından farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile, ölçüm değişkenlerinin parametrik test varsayımları Shapiro-Wilk testiyle, iki grup arasında farklılık olup olmadığı, parametrik test varsayımlarını sağladığı durumlarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, genotipler arasında ölçüm değişkenleri bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis varyans analizi uygulanmıştır. Çalışmada güven düzeyi %95 alınmıştır. $P \leq 0.05$ olduğu zaman anlamlı farklılık olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bireysel özellikler bakımından gruplar karşılaştırılmıştır. KAH grubunda, kontrol grubuna göre sistolik basınç ($P=0.011$) ve HDL ($P=0.001$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir.

Çizelge 4.1. Gruplar arasında kişisel özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol (Ort±std hata)	KAH (Ort±std hata)	P
Cinsiyet	<i>N</i> =79	<i>N</i> =87	
Kadın	33 (%41.7)	33 (%37.9)	$P=0.496$
Erkek	46(%58.2)	54 (%62.0)	
Yaş	55.35±1.27	58.54±1.20	$P=0.952$
BMI	27.26±0.43	27.00±0.49	$P=0.429$
Sistolik Basınç	125.12±1.35	119.46±2.38	$P=0.011$
Diastolik Basınç	78.58±1.07	73.74±1.44	$P=0.300$
Total Kolesterol	198.63±3.98	185.93±4.97	$P=0.055$
HDL	47.26±1.76	38.83±1.05	$P=0.001$
LDL	115.78±3.98	111.05±4.39	$P=0.114$
Trigliserid	183.38±14.54	165.70±10.48	$P=0.151$

4.1. Gruplarda Gözlenen IL-1 β -511 C/T Polimorfizmi Genotip ve Alel Frekansları

Gruplarda, IL-1 β -511 C/T polimorfizminin genotip ve alel frekansları Çizelge 4.2 de verilmiştir. KAH ve kontrol grupları IL-1 β geni -511 C/T polimorfizmi genotip ve alel frekansları bakımından karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.2. Gruplarında IL-1 β -511 C/T polimorfizmi genotip ve alel frekansları

IL-1β -511 C/T	Kontrol (<i>N</i>=79)	KAH (<i>N</i>=87)	P
Genotipler			
CC	1(%1.3)	1(%1.2)	0.653
CT	26(%32.9)	23 (%26.4)	
TT	52 (%65.8)	63 (%72.4)	
Aleller			
C	28 (%17.7)	25 (%14.4)	0.405
T	130 (%82.3)	149 (%85.6)	

Genotip dağılımları kontrol grubu bireylerinde toplam 79 kişiden 52 kişinin (%65.8) TT, 26 kişinin (%32.9) CT ve 1 kişinin (%1.3) CC genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış toplam 87 kişiden ise 63 kişi (%72.4) TT, 23 kişi (%26.4) CT ve 1 kişi (%1.2) CC genotipine sahiptir. Kontrol grubunda -511 C/T polimorfizminin C alel frekansı % 17.7 (28 alel), T aleli frekansı ise % 82.3 (130 alel) iken KAH grubunda C alel frekansı %14.4 (25 alel), T aleli frekansı % 85.6 (149 alel) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.2). Kontrol ve hasta gruplarında IL-1 β -511 CC, CT, TT genotip frekansları Hardy-Weinberg dengesindedir [kontrol grubu ($P=0.253$) ve hasta grubu ($P=0.487$)]. KAH hasta ile kontrol grubu genotip ve alel frekansları bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (sırasıyla ($P=0.653$), ($P=0.405$)) (Çizelge 4.2).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Koroner arter hastalığı, inflamatuvar olaylarla birlikte, lipid ve fibröz elementlerin birikimiyle kendini gösteren ve ileri evrelerinde lümen boşluğunu tıkayarak kan akımına engel olan aterosklerozun, kalbi besleyen koroner arterlerde olması durumunda ortaya çıkan bir hastalıktır (Lusis 2000, Drouet 2002, Shaw ve vd. 2008). KAH'ta oluşan plaklardan dolayı daralan damarların plak rüptürü sonucu damar içine dağılan plak içeriği ve pıhtı ile damarın tıkanması, koroner damarın beslediği bölgeye yeterince kan ve oksijen gitmemesine bağlı olarak kalp kasında doku ölümüne (kalp krizi) neden olur. Bu nedenle KAH, dünyada ve ülkemizde önde gelen ölüm sebeplerinden biridir.

Çalışmamıza dahil olan ve 87 KAH hasta birey ile 79 sağlıklı bireyden oluşan gruplar, öncelikle bireysel özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. KAH grubunda, kontrol grubuna göre sistolik basınç ($P=0.011$) ve HDL ($P=0.001$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir.

Ateroskleroz hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığı bir süreçtir. Oluşumunda hipertansiyon, yüksek kolesterol, sigara kullanımı, obezite, diyabet, genetik faktörler, yaş, cinsiyet gibi birçok risk faktörünün rolü kanıtlanmış durumdadır (Graham ve vd. 2007, Hamm ve vd. 2009, Ceylan ve vd. 2011, Onat ve vd. 2013, Özkan 2013, Buğan ve Çelik 2014). Bu risk faktörlerinden bazıları yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıklarının değişimi ile gerilerken bazıları değiştirilemez risk faktörü olarak kalmaktadır.

Hipertansiyon, endotel işlevlerini etkileyerek ateroskleroz patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Bundan dolayı HT, aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden sorumludur. Yapılan çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylardaki azalmaya yol açtığı görülmüş, bununla birlikte kan basıncının dengede tutulması, kardiyovasküler hastalıklara karşı, primer ve sekonder korunmada etkin bir role sahip olduğu ortaya konmuştur (Graham ve vd. 2007, Hamm ve vd. 2009).

Histopatolojik çalışmalar, aterosklerotik lezyonlarda inflamatuvar hücrelerin bulunduğunu göstermiştir (Vohnout ve vd. 2003, Arman ve vd. 2008, Rios ve vd. 2010). Bu nedenle ateroskleroz inflamatuvar bir süreç olarak kabul görmektedir. IL-1 β , aterosklerozun patogenezinde önemli yer alan inflamasyonda etkin olan bir sitokindir (Güner ve vd. 1997, Baykal ve vd. 1998, Şentürk 2013) ve onu kodlayan IL-1 β geni polimorfik bir gen olup, birbirine zıt sonuçlar rapor edilmesine rağmen bu gende KAH

ile ilişkili olan birkaç polimorfizm belirlenmiştir. Bunlardan en yaygın olanı promotör bölgesinde bulunan -511 C/T polimorfizmidir (Vohnout ve vd. 2003, Rios ve vd. 2010).

IL-1 β polimorfik bir gen olduğu için, bu gendeki birçok SNP'nin KAH dışında bir çok hastalık ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu SNP'ler arasında -511 C/T polimorfizmi önemli yer tutmaktadır. Bunlara örnek olarak Kuzey Hindistan popülasyonunda yapılan ağız ve mide kanserli kişilerde, İtalyan popülasyonda kalp krizi ve inme geçiren bireylerde ve Türk popülasyonunda kronik hepatit B ve C hastalarında IL-1 β gen polimorfizmlerinin araştırılmaları verilebilir (Iacoviello ve vd. 2005, Lakhanpal ve vd. 2014, Börekçi ve vd. 2014).

Çalışmamızda KAH ile kontrol grupları IL-1 β -511 C/T gen polimorfizmi genotip ve alel frekansları bakımından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Vohnout ve vd. (2003) 325 KAH, 209 sağlıklı toplam 534 İtalyan bireyi kattıkları çalışmada, IL-1 β -511 polimorfizmi ile KAH arasında bir ilişki bulmazken, alel frekansını bizim bulgularımızın aksine KAH grubunda C aleli (%66), T aleli (%34) ve kontrol grubunda C aleli (%68), T aleli (%32) ($P>0.05$) olarak belirlemişlerdir. Arman ve vd. (2008) Türk popülasyonunda KAH ile -511 polimorfizmi arasında bir ilişki gözlemezken Zhang ve vd. (2006) Çin popülasyonunda -511 polimorfizmi ile koroner kalp hastalığının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.

Rios ve vd. (2010), anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 667 kişide yaptıkları çalışmada (253 Afro-Brezilyalı ve 414 Kafkas-Brezilyalı), -511 polimorfizmi ile KAH arasında Kafkas- Brezilyalılarda bir ilişki bulamadıklarını ancak Afro-Brezilyalılarda -511 CC genotipi taşıyıcılarında KAH riskinin 2 kat arttığını belirtmişlerdir ($P<0.05$). Aynı çalışmada, -511 gen frekansı bakımından Brezilya'da yaşayan farklı etnik gruplara göre karşılaştırmada -511CC genotipi sıklığının Afro-Brezilyalılara göre Kafkas-Brezilyalılarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Afro-Brezilyalılarda %16.5 iken, Kafkas-Brezilyalılarda %34.1) (Rios ve vd. 2010). Gen polimorfizmlerinin görülme sıklığı, etnik ve coğrafik farklılıklardan kaynaklı olarak popülasyondan popülasyona değişiklik göstermektedir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda (Vohnout ve vd. 2003, Zhang ve vd. 2006, Rios ve vd. 2010) sözü edilen alel frekansı ve KAH arasındaki ilişkinin bizim çalışmamızda görülememe nedeni; gen polimorfizminin irksal dağılım farklılığı, hasta

ve kontrol gruplarının az sayıda olması olabilir. Genetik homojenite göz önünde bulundurularak çalışmamızdaki grupları tek bir merkezden oluşturduk; ancak gen polimorfizminin görülme sıklığındaki etnik ve coğrafik farklılıklar ve ülkemizin kozmopolit yapısı göz önüne alındığında, KAH oluşumunda IL-1 β -511 C/T gen polimorfizminin etkisinin farklı coğrafi bölgelerimize göre dağılımının sonraki çalışmalarla belirlenmesi uygun olacaktır.

Hem çalışma hem de kontrol grubumuzda T alelinin daha baskın olduğu gözlenmiştir. Alel frekansları, KAH grubunda C aleli için %14.4, T aleli %85.6 ve kontrol grubunda C aleli % 17.7, T aleli % 82.3 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda yabancı tip C aleli baskın olarak bulunmuştur (Vohnout ve vd. 2003, Zhang ve vd. 2006, Arman ve vd. 2008). Arman ve vd. (2008) Türk populasyonunda KAH ile -511C/T polimorfizmi ilişkisine dair çalışmalarında genotip dağılımları, kontrol grubunda CC/CT/TT; %30/43.5/26.5, KAH grubunda 29.2/50.6/20.2 ve C/T alel frekansları kontrolde 0.52/0.48, KAH grubunda ise 0.55/0.46 olarak belirlemişlerdir. Börekçi ve vd. (2014), kronik hepatit B'li Türk hastalarda yaptıkları çalışmada -511C/T polimorfizmi genotip dağılımlarını kontrol grubunda CC/CT/TT; %42.2/7/48.8, kronik hepatit B hasta grubunda 50.3/8.2/41.5 olarak belirlenirken C/T alel frekansları kontrolde %47.7/52.3 olarak saptamışlardır. Gehmert ve vd. (2009) Peru populasyonunda yaptıkları IL-1 β -511 polimorfizm çalışmasında, kontrol grubunda T alel frekansının 0.8 olduğunu ve daha önce yapılmış çalışmalarda beyazlarda ve Asyalılarda görülme sıklığının buna zıt olarak sırasıyla 0.3 ve 0.46 olduğunu ortaya koymuştur. Bu verilerin ancak gen polimorfizmlerinde birçok faktörün etkili olduğunun göz önünde bulundurulması ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (Gehmert ve vd. 2009).

Sonuç olarak, bu çalışmada Adıyaman ilinde yaşayan KAH'lı kişilerde, IL-1 β geni -511 C/T polimorfizmi ile KAH arasında bir ilişki olmadığı ve farklı olarak Adıyaman populasyonunda -511T alelinin daha yaygın olduğu ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., (2007). (Ed Camcıoğlu Y, Deniz G) Temel İmmünoloji İmmun Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Akgün, G., (2001). Hassas Aterosklerotik Plak, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 29: 369-372.
- Arman, A., Soylu, O., Yildirim, A., Furman, A., Ercelen, N., Aydoğan, H., Coker, A., Tezel, T., (2008). Interleukin-1 receptor antagonist gene VNTR polymorphism is associated with coronary artery disease, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 91(5): 268-273.
- Armstrong, L., Jordan, N., Millar, A., (1996). Interleukin 10 regulation of TNF- α from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes, Thorax, 51:143-149.
- Aygün-Özavcı S., (2011). Koroner arter hastalığında leptin ve hsCRP düzeyleri, Çukurova Üniversitesi, Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana.
- Başçıl, H., Atahan, E., Gül, M., Arslan, S., Özbilum, N., Berkan, Ö., (2014). Ateroskleroz ile IL-1 α (interleukin-1 α -889 C/T) gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması, Cumhuriyet Tıp Dergisi, 36: 231-240.
- Baykal, Y., Karaayvaz, M., Kutlu, M., (1998). İnterlökinler, Türkiye Klinikler Journal of Medical Science, 18: 77-84.
- Bazzano, L.A., He, J., Muntner, P., Vupputuri, S., Whelton, P.K., (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States, Annals of Internal Medicine, 138(11): 891-897.
- Black, H. J., (1992). Cardiovascular Risk Factors, Yale University School of Medicine Heart Book, Boston.
- Blake, G.J. Paul, M. Ridker., (2002). C-Reactive Protein, Subclinical Atherosclerosis, and Risk of Cardiovascular, Events Arterioscler Thrombosis Vascular Biology, 22: 1512-1518.
- Bozkaya, Ö., (2009). Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm klinikleri, Journal of Pediatrics, 18(2): 47-53.
- Börekçi, G., Çelik-Karakaş, S., Kandemir, Ö., Aras, N., Yalın, S., (2014). Kronik Hepatit B ve C Hastalarında IL-1Beta, IL-1 Reseptör Antagonisti ve IL-8 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması, Mikrobiyoloji Bulgular, 48(2): 271-282.
- Buğan, B., Çelik, T., (2014). Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri, Journal of Clinical Analytical Medicine, 5(2): 159-163.

- Burke, A.P., Kolodgie, T., (2002). Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death association with different pathologies, *Circulation*, 105: 2019-2023.
- Camejo, G., Hurt-Camejo, E., Wiklund, O., Bondjers, G., (1998). Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis, *Atherosclerosis*, 139: 205-222.
- Ceylan, Y., Kaya, Y., Tuncer, M., (2011). Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Basvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri, *Van Tıp Dergisi*, 18(7):3.
- Chapman, C., Beilby, J., McQuillan, B., Thompson, P., Hung, J.M.B., (2004). Monocyte Count, But Not C-Reactive Protein or Interleukin-6, is an independent Risk Marker for Subclinical Carotid Atherosclerosis, *Stroke*, 35:1619-1624.
- Chhabra, A., (2009). MHC class I TCR engineered anti-tumor CD4 T cells: implications for cancer immunotherapy, *Endocrine Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets*, 9(4): 344-352.
- Danenbergh, H.D., Szalai, A.J., Swamsnathan, R.V., Peng, L., Chen, Z., Seifert, P., Fay, W.P., Simon, D.I., Edelman, E.R., (2003). Increased thrombosis after arterial injury in human C reactive protein transgenic mice, *Circulation*, 108: 512-515.
- Delaleu, N., Bickel, M., (2004). Interleukin-1 β and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation, *Periodontology*, 35: 42-52.
- Deligezer, U., Akışık, E.E., Dalay, N., (2004). Gen polimorfizm analizinde light cycler floresan PCR tekniğinin kullanılması: Myeloid lösemili çocuk ve yetişkin hastalarda MTHFR C677T gen polimorfizm dağılımının belirlenmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 19, 4:134-139.
- DiMarco, C., (2001). *Cardiology* (Çeviri:Emre Sarandöl)- Mosby Yayınları, İstanbul.
- Dinarello, C.A., (2002). The IL-1 family and inflammatory diseases, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 20: 1-13.
- Drouet, L., (2002). Atherothrombosis as a systemic disease, *Cerebrovascular Diseases*, 13(Suppl.1): 1-6.
- Dursunoğlu, D., Dursunoğlu, N., (2011). Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 59(4): 402-408.
- Düzgün, N., Atilla, E., (2008). Aterosklerozis Ve Sistemik Otoimmün İnflamatuar Hastalıklar, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 28: 508-512.
- Ekmekçi, A., Ertem, G., Gürçay, A.A. Haberal, M., Nalbantgil, İ., Saatiçi, Ü., Telatar, F., Sağlıkeş, Y., Yasavul, Ü., Koylan, N., ve Aybastı, N., (1987). Hipertansiyon Nedenleri ve Tedavi Prensipleri, Semih Yayıncılık, Ankara.

- Endres, S., Skibber, J.M., Fernandez, K.E., (1990). The role of interleukin and tumor necrosis factor in human multiple myeloma, *British Journal of Hematology*, 74: 424-431.
- Enquobahrie, D., Rice, K., Williams, O., Gross, M., Lewis, C., Schwartz, S., Siscovick, D., (2009). IL1B genetic variation and plasma C-reactive protein level among young adults: The CARDIA study, *Atherosclerosis*, 202: 513–520.
- Erol, Ç., (2004). *Klinik Kardiyoloji, Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, İstanbul.*
- Fanslow, W.C., Sims, J.E., Sassenfeld, H., (1990). Regulation of alloreactivity *in vivo* by soluble form of the interleukin -1 receptor, *Science*, 248: 739-742.
- Ferri, C., Sciacca F., Grimaldi, L. M., (2000). Lack of association between IL-1A and IL-1B promoter polymorphisms and multiple sclerosis, *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 69: 564-565.
- Fiotti, N., Giansante, C., Ponte, P., Delbello, C., Calabrese, S, Zacchi, T., Dobrina ,A., Guarnieri, G., (1999). Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease, *Atherosclerosis*, 145: 51–60.
- Fletcher, G.F., Balady, G., Blair, S.N, (1996). Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity, *Circulation*, 94: 857-862.
- Fuster, V., Fayad, A.Z., Badimon, J.J., (1999). Acute coronary syndromes: Biology, *Lancet*, 353: 5-9.
- Gehmert, S., Valapotino, B., Herrera, P., Balque, J., Santivanez, L., Cok, J., Vargas, G., Combe, J., Passaro, D., Wen, S., Meyer, F., Berg, D., Gilman, R., (2009). Interleukin-1 beta single-nucleotide polymorphism's C allele is associated with elevated risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected peruvians, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(5): 804–810.
- Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., (2007). Europe- an guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 14: Suppl. 2:E1-40.
- Güner, İ., Özmen, D., Bayındır, O., (1997). Sitokinler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, (17): 65-74.
- Hambrecht, R., Niebauer, J., Marburger, C., (1993). Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions, *Journal of American Collage of Cardiology*, 22: 468-477.

- Hamm, C.W., Möllmann, H., Bassand J.P., Van de Werf, F., (2009). Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Oxford University Press, London.
- Hansson, G., (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine*, 352: 1685-1695.
- Iacoviello, L., Di Castelnuovo, A., Gattone, M., Pezzini, A., Assanelli, D, R. Lorenzet., Del Zotto, E., Colombo, M., Napoleone, E., Amore, C., D'Orazio, A., Padovani, A., deGaetano, G., Giannuzzi, M.B., Donati, B., (2005). Polymorphisms of the interleukin-1 β gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation *in vitro*, *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 25: 222-227.
- İnce, E.Ü., Ertem, M., (2008). Akut lenfoblastik lösemnin farmakogenetiği, *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2(4): 6-16.
- Kablak–Ziembicka, A., Przewłocki, T., Stępień, E., Pieniązek, P., Rzeźnik, D., Śliwiak, D., Komar, M. , Tracz, W., Podolec, P., (2011). Relationship between carotid intima–media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two–year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis, *Kardiologia Polska*, 69,10: 1024–1031.
- Kamath, S., Lip, G.Y.H., (2003). Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants, *Quarterly Journal of Medicine*, 96: 711–729.
- Karjalainen, J., Joki- Erkkilä, V.P., Hulkkonen, J., (2003). The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults, *Allergy*, 58(5): 393-396
- Koenig, W., (1999). Atherosclerosis involves more than just lipids: Focus on inflammation, *European Heart Journal Supplements*, 1, [Satellite symposium held at the 71st European Atherosclerosis Society Congress], T19-T26.
- Kuzu, M. A., (2001). İnflamasyon, Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu ve Peritonitin Fizyopatolojisi, *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 5: 69-83.
- Lakhanpal, M., Yadav D., Devi, T., Singh, L., Singh, K. J., Latha, S.P., Chauhan P Verma, Y., Zomavia, E., Sharma, J., Katakı, A., Saxena, S., Kapur, S., (2014). Association of interleukin-1beta 511 C/T polymorphism with tobacco-associated cancer in northeast India: a study on oral and gastric cancer, *Cancer Genetics*, 207: 1-11.
- Lanktree, M., Oh, J., Hegele, R., (2008). Genetic testing for atherosclerosis risk: Inevitability or pipe dream?, *Canadian Journal of Cardiology*, 24(11): 851-854.
- Libby, P., (1999). Changing concepts of atherogenesis, *Journal of International Medicine*, 247: 349–358.

- Lusis, A. J., (2000). Atherosclerosis, *Nature*, 14; 407(6801): 233–241.
- Mallika, V., Goswami, B., Rajappa, M., (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective, *Angiology*, 58: 513-522.
- Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F., (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells, *Nucleic Acids Research*, 16 (3):1215.
- Mizuno, Y., Jacob, F.R., Mason, R.P., (2011). Inflammation and the development of atherosclerosis- effects of lipid – lowering therapy, *Journal of Atherosclerosis Thrombosis*, 18: 351-358.
- Okrainec, K., Banerjee, D., Eisenberg, M., (2004). Canada Coronary artery disease in the developing world Montreal, Quebec, *American Heart Journal*, 148: 1–7.
- Onat, A., Yüksel, M., Köroğlu, B., Gümrükçüoğlu, H.A., Aydın, M., Çakmak, H.A., (2013). TEKHARF: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 41: 1-3.
- Oppenheim, J.J., Ruscetti, F.W., Faltynek, O., (1991). Cytokines in basic and clinical immunology, *Danie PS Abba 1 (7 ed) Nortwalk, California*.
- Otaki, Y., Gransar, H., Berman, D., Cheng, V., Dey, D., Lin, F., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Budoff, M., Cademartiri, F., Callister, T., Chang, H., Chinnaiyan, K., Chow, B., Delago, A., Hadamitzky, M., Hausleiter, J., Kaufmann, P., Maffei, E., Raff, G., Shaw, L., Villines, T., Dunning, A., Min, J., (2013). Impact of family history of coronary artery disease in young individuals, *American Journal of Cardiology*, 111 (9): 1081-1086.
- Önder, F., Keskin, E., (2006). İnterlökinlerin biyolojik etkileri, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(1): 127-138.
- Öngen, Z., Yılmaz, Y., (2006). Aterosklerozun patogenezi, *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2(7): 1-9.
- Özkan, A., (2013). Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 41 Suppl 1:1-3.
- Özoran, K., Tülek, N., Düzgün, N., (1994). Romatoid artrit (RA) ve sitokinler: interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ), *Ankara Tıp Mecmuası*, 47: 495-504.
- Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O., Criqui, M., Fadl Y.Y., Fortmann, S.P., Yuling, H. Y., Myers, G.L, Rifai, N., Smith, S.C., Taubert, K., Tracy, R.P and Vinicor, F., (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A

Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association, *Circulation*, 107:499-511.

Platanias L.C., Vogelzang N.J., (1990). Interleukin 1: Biology, pathophysiology and clinical prospects, *American Journal of Medicine*, 89 (5): 621-629.

Punchard, N.A., Whelan, C.J., Adcock. I., (2004). Editorial, *The Journal of Inflammation*, 1(1):1.

Rader, D., (2012). IL-1 and atherosclerosis: a murine twist to an evolving human story, *The Journal of Clinical Investigation*, 122(1); 27-30.

Rechciński, T., Grębowska, A., Kurpesa, M., Szybrych, M., Peruga, J., Trzos, E., Rudnicka, W., Krzemińska-Pakuła, M., Chmiela, M., (2009). Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor inhibitor gene cluster polymorphisms in patients with coronary artery disease after percutaneous angioplasty or coronary artery bypass grafting, *Kardiologia Polska*, 67(02): 601-610.

Ridker, P., (2009). Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT), *Atherosclerosis*, 202: 513–520.

Ridker, P., Thuren, T., Zalewski, A., Libby, P., (2011). Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS), *American Heart Journal*, 162(10): 597-605.

Rios, D.L.S., Cerqueira. C.C.S., Bonfim-Silva, R., Araújo L.J., Pereira, J.F., Gadelha, S.R., Barbosa, A.A.L., (2010). Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians, *Cytokine*, 50: 292–29.

Robbins, K.C. (2002). *Temel Patoloji*, 6. Saunders, Edisyon. Güneş Kitabevi, İstanbul.

Ross, R., (1999). Atherosclerosis — An Inflammatory Disease, *New England Journal of Medicine*, 340: 115-126.

Sakkinen, P., Abbott, R.D., Curb, J.D., (2002). C-reactive protein and myocardial infarction, *Journal of Clinical Epidemiology*, 55: 445-451.

Schlage, O., Exner, M., Mlekusch, W., Sabeti, S., Amighi, J., Dick, P., Wagner, O., Koppensteiner, R., Minar, E., Schillinger, M., (2007). C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke*, 38: 1263-1268.

Shaw, L.J., Shaw, R.E., Merz, C.N.B., Brindis, R.G., Klein, L.W., Nallamothu, B., Douglas, P.S., Krone, R.J., McKay, C.R., Block, P.C., Hewitt, K.R.N., Weintraub, W.S., Peterson, E.D. (2008). Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the

american college of cardiology, National Cardiovascular Data Registry, Circulation, 117: 1787-1801.

- Shimizu, K., Shimomura, K., Tokuyama, Y., Sakurai, K., Isahaya, K., Takaishi, S., Kato, B., Usuki, N., Shimizu, T., Yamada, K., Hasegawa, Y., (2011). Association between inflammatory biomarkers and progression of intracranial large artery stenosis after ischemic stroke, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 07: 1-7.
- Spagnoli, L. G., Bonanno, E., Sangiorgi, G., Mauriello, A., (2007). Role of inflammation in atherosclerosis, Journal of Nuclear Medicine, 48: 1800–1815.
- Şahin, Ş., Erdem, F., Sarıkaya, S., (2011) Abdominal obezite ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 6(2): 201-206.
- Şentürk, N., (2013) Kütanöz İnflamasyon, Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, 47:(Özel Sayı 1): 28-36.
- Tardif, J.C., (2010). Coronary artery disease in 2010, European Heart Journal Supplements 12 (Supplement C), C2–C10.
- Tavlı, T., Pekel, N., (2011). Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri, Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Dergisi, 4(2): 16-20.
- Tekkeşin, N., Kılınç, C., Ökmen, A. Ş., (2011). Türk Erişkinlerde Framingham Risk Faktörleri, Journal of Clinical Experimental Investigations, 2 (1): 42-49.
- Thakore, H., Kitagawa, K., Hougaku, H., Shimizu, Y., Sakaguch, M., Nagai, Y., Iyama, S., Yamanishi, H., Matsumoto, M., Hori, M., (2001). C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis, Circulation, 104(12): 63-67.
- Tokgözoğlu, L., (2009). Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 37: 1-6.
- Tsimikas. S., Willerson, J., Ridker, P., (2006). C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients, San Diego Journal of the American College of Cardiology, 47(4): C19–31.
- Tuğlu, C., Kara, S.H., (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13: 142-150.
- Tuncer, E., Kılıç, Ş., (2006). Yenidoğanın immün sistemi, Güncel Pediatri, 3: 92-95.
- Tzoulaki, I., Murray, G., Lee, A., Rumley, A., Lowe, G., Fowkes, G., (2005). C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population Edinburgh artery study, Circulation, 112:976-983.

- Vohnout, B., Castelnovo, A., Trotta, R., D'Orazio, A., Panniteri, G., Montali, A., Donati, M.B., Arca, M., Iacoviello, L., (2003). Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease, *Haematologica*, 88(01): 54-60.
- Wilhelmsen, L., Svardsudd, K., Korsan-Bengtson, K., Larsson, B., Welin, L., Tibblin, G., (1984). Fibrinogen as a risk factor for stroke and MI, *New England Journal of Medicine*, 311: 501-505.
- Wolf, D., Stachon, C., Bode, A., (2014). Inflammatory mechanisms in atherosclerosis, *Hamostaseologie*, 4; 34(1): 63-71.
- Wong, N.D., Wilson, P.W., Kannel, W.B., (1991). Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study, *Annals of Internal Medicine*, 115: 687-693.
- Yaylacı, M., Öztürk, A., Türken, O., Üskent, N., (1994). İmmünoloji, Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör, (Gm-Csf)=Diğer Sitokinlerle Etkileşimi ve Klinik Kullanım Alanları, *Klinik Tıp Bilimleri*, 14: 373-377.
- Yıldırım, A., (2005). Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP), *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 33(6): 360-371.
- Zee, R., Fernandez-Ortiz, A., Macaya, C., Pintor, E., Fernandez-Cruz, A., Lindpainter, K., (2003). IL-1 cluster genes and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: a prospective, angiography-based evaluation, *Atherosclerosis*, 171: 259-264.
- Zengin, H., (2012). Ateroskleroz patogenezi, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29: 101-106
- Zhang, Y.M., Zhong, L.J., He, B.X., Li, W.C., Nie, J., Wang, X., (2006). The correlation between polymorphism at position -511C/T in the promoter region of interleukin 1beta and the severity of coronary heart disease, *Chinese Journal of Medical Genetics*, 23 (1): 86-8.
- Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Braunwald, E., (2005). Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, New York.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Fatıma Kübra Kaya

Doğum Yeri: Malatya

Doğum tarihi: 22.08.1984

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Durumu(Kurum ve Yıl)

Lise: Özel Coşkun Lisesi 1999-2002

Lisans: Minnesota Üniversitesi, Fen Fakültesi Genetik ve Hücre
Biyolojisi Bölümü, 2002-2006