T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANJİYOGRAFİK OLARAK YAYGINLIĞI BELİRLENEN KORONER ARTER HASTALARINDA BİR BİYOMARKER OLARAK TWEAK VE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İRDELENMESİ

MARZİYYA HUMMATOVA

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. HÜSEYİN AVNİ SÖNMEZ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIBBİ BİYOKİMYA TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL/2022

İTHAF

Bu tez çalışmamı, eğitim hayatım boyunca sonsuz desteklerini, saygılarını ve sevgilerini esirgemeyen canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum tez projemin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan ve ayrıca tezimin her aşamasında bana karşı göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli danışman hocam ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr.Hüseyin Avni SÖNMEZ'e,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca emeği geçen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma,

Tez projesinde klinik anlamda her türlü desteği sağlayan başta sayın Prof. Dr.Barış İkitimur, Prof. Dr. Bilgehan Karadağ ve Uzm. Dr. Eser Durmaz olmak üzere İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na,

Projede araştırma için yararlandığım Cerrahpaşa Fikret Biyal adına Merkez Tıbbi Biyokimya laboratuvarına, kullandığım laboratuvar ve cihazlardan dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'na,

Tezimin her aşamasında bana bilgi ve tecrübesiyle destek olan Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Sait Toprak'a,

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen, sabrı ve sevgisiyle beni sarıp sarmalayan, onurlu yaşamayı, emek kavramını ve sevmeyi öğreten, çocukları olmaktan gurur duyduğum sevgili Annem Tarana Karimova'ya ve sevgili Babam Azad Karimov'a; sevgisiyle, desteğiyle hep yanımda olan canım kardeşim, en iyi arkadaşım Ali Karimli'ye,

Yüksek Lisansı kazandığım ilk günden beri beni destekleyen sevgili eşim Op. Dr.Ruslan Hummatov'un değerli ailesine,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca koşullar ne olursa olsun bana desteğini, sevgi ve saygısını esirgemeyen, beni hep cesaretlendiren hayat arkadaşım değerli eşim Op. Dr. Ruslan Hummatov'a ve yaşamımı güzelleştiren, kalbimin iki yarısı evlatlarım canım kızım Facrin Hummatzade ve canım oğlum Camal Hummatzade'ye tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35931

Marziyya Hummatova İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... **ii**

BEYAN ..... **iii**

İTHAF ..... **iv**

TEŞEKKÜR ..... **v**

İÇİNDEKİLER ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **viii**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI 4

2.2.NORMAL ARTER ANATOMİSİ 5

2.3.ATEROSKLEROZ 6

2.4. TWEAK VE İLİŞKİLİ PARAMETRELER 11

2.4.1 TWEAK 11

2.4.2 Fibroblast büyüme faktörü 14 (Fn14) 12

2.4.3 CD 163 15

2.4.4 İnterlökin 6(IL-6) 16

2.4.6 Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP) 18

2.4.7 Nükler Faktör -KappaB (NF-KB) 22

2.4.8 OksidatifStres ve ReaktifOksijen Türleri 24

3.MATERYAL VE METOD **27**

3.1. ELISA YÖNTEMİ PROTOKOLLERİ 28

3.1.1 TWEAK, NF-kB, IL-6 protokolü 28

3.1.2. hs-CRP protokolü 29

3.1.3. HbA1Cve TASprotokolü 30

3.2. Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler 31

4. BULGULAR 32

5.TARTIŞMA VE SONUÇ 44

6. KAYNAKLAR 52

7. ETİK KURUL ONAYI 68

8. İNTİHAL TARAMA RAPORU 69

9. ÖZGEÇMİŞ 70

KISALTMALAR

Kısaltmalar	Açıklamalar
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
KAH	Koroner Arter hastalığı
Fn 14	Fibroblast growthfactor-inducible 14
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL-6	İnterlökin-6
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
TNF	Tümör nekrozis faktör
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
DM	Diabetes mellitus
TAS	Total Antioksidan Status
NO	Nitrik oksit
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
NK	Natural Killer
IL- 1	İnterlökin-1
EKG	Elektrokardiyogram
MMP	Matriks Metaloproteinaz
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
mRNA	Haberci ribonükleik asit
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
NK	Natural killer

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Aterosklerotik risk faktörleri 6

Tablo 2.2. hs-CRP ‘nın kardiyovasküler risk derecesi 21

Tablo 4.1. Nonobstruktif koroner arter grubu hastaların demografik özellikleri 32

Tablo 4.2. Nonobstruktif koroner arter grubu hastaların TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri..... 33

Tablo 4.3. Obstruktif koroner arter grubu hastaların demografik özellikleri 34

Tablo 4.4. Obstruktif koroner arter grubu hastaların TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri..... 35

Tablo 4.5. Kontrol grubunun demografik özellikleri 36

Tablo 4.6. Kontrol grubunun TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri..... 37

Tablo 4.7. Kontrol grubu, nonobstruktif koroner arter hastaları ve obstruktif koroner arter hastalarının demografik özelliklerine ve kan biyokimyasına ait değerleri 38

Tablo 4.8. Kontrol grubu, nonobstruktif koroner arter hastaları ve obstruktif koroner arter hastalarının IL6, NF-KB, TWEAK, TAS, Fn-14 ve hs-CRP düzeyleri 38

Tablo 4.9. Kontrol grubu-nonobstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri ... 39

Tablo 4.10. Kontrol grubu-obstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri 40

Tablo 4.11. Nonobstruktif koroner arter hastalığı grubu-obstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri..... 41

Tablo 4.12. Demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon bulguları 42

Tablo 4.13. Biyokimyasal parametrelerin korelasyon bulguları 43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Normal arter duvarınını yapısı 5

Şekil 2.2. Aterosklerozda endotelyal disfonksiyon, erken dönem değişiklikleri 7

Şekil 2.3. Aterosklerozda yağlı çizgilenmeler 8

Şekil 2.4a. Aterosklerozda komplike lezyona dönüşüm..... 9

Şekil 2.4b. Olgun ateroskleroz plağı: Plak merkezindeki ölü hücreler ve kolesterol içeren çekirdek bölgesini, düz kas hücreleri ve kollajen liflerinden oluşmuş fibröz başlık çevrele..... 9

Şekil 2.5. Aterosklerozda rüptüre plak 10

Şekil 2.6. TWEAKmembrana bağlı ve çözünür formları 11

Şekil 2.7. Fn14 membran bağımlı ve çözünebilir reseptör formları 13

Şekil 2.8. TWEAK/Fn14 etkileşimi..... 14

Şekil 2.9. Ateroskleroz patogenezinde TWEAK/Fn14 etkileşimi 15

Şekil 2.10.CD 163 reseptörü yapısı ve fonksiyonları 16

Şekil 2.11. IL-6 yerleşimi 16

Şekil 2.12. İnsan IL-6 kristal yapısı 17

Şekil 2.13. CRP ‘nin üçboyutlu pentametrik yapısı(kalsiyum iyonları sarı, fosfokolin yeşil renkte gösterilmiştir)..... 19

Şekil 2.14. CRP oluşumunda etkenler 20

Şekil 2.15. Aterosklerotik lezyonun erken oluşum evrelerinde sitokinler ve CRP 21

Şekil 2.16.NF-kB farklı kilit mekanizmalardaki rolü 22

Şekil 2.17.NF-κB sinyalizasyonun temel bileşenleri..... 23

Şekil 2.18. Oksidatif denge..... 24

Şekil 2.19.ROT’un uyardığı endotelyal disfonksiyon mekanizmaları..... 26

Şekil 3.1. ELISA yönteminde standartların ve numunelerin yüklenmesi.....28

Şekil 3.2. ELISA yönteminde çalkalayıcı kullanımı 29

Şekil 3.3. ELISA yönteminde stop solüsyonunun yüklenmesi.....29

Şekil 3.4. ELISA yönteminde 450 nm'deabsorbans okuma aşaması 30

Şekil 4.1. TWEAK'e aithistogram..... 40

Şekil 4.2. TAS ve hs-CRP'ye aithistogram 40

ÖZET

ANJİYOGRAFİK OLARAK YAYGINLIĞI BELİRLENEN KORONER ARTER HASTALARINDA BİR BİYOMARKER OLARAK TWEAK VE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İRDELENMESİ

Dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri ateroskleroz kaynaklı gelişen Koroner Arter Hastalığıdır (KAH). Hastalığın patogenezinde, genetiksel ve çevresel faktörlerin yanısıra, oksidatif stres ve inflamasyon da yer almaktadır.

TWEAK (TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi) inflamasyon ve apoptozu tetikleyen, TNF ailesinin önemli bir molekülüdür. Fn14 adı verilen reseptörüne bağlanarak, proliferasyon, migrasyon, fibrogenez, apoptoz, inflamasyon gibi birçok mekanizmayı tetiklemektedir. Son yıllarda endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz patogenezi ile ilişkili bir biyomarker olarak dikkate alınabileceğini ileri süren araştırmalar yayınlanmıştır. Biz bu bulguların ışığı altında hazırlamış olduğumuz tez çalışmamızda, nonobstrüktif ve obstrüktif koroner arter hastalarında, bir biyomarker olarak TWEAK ve onunla ilişkili olarak değerlendirdiğimiz Fn14,IL-6,NF-KB, hs-CRP ve total antioksidan kapasite parametrelerini inceleyerek aralarındaki muhtemel ilişkiyi hastalığın patogenezi açısından irdelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında yatan anjiyografi ile nonobstrüktif koroner arter hastalığı (30 hasta) ve obstrüktif koroner arter hastalığı (30 hasta) tanısı konulan 60 hasta ve 20 kontrol ile birlikte toplamda 80 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan kişiler sigara, vücut kitle endeksi, cinsiyet, aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından değerlendirildi. Ayrıca bu kişilerin durumlarını takip etmek amacıyla LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid gibi rutin biyokimyasal parametreleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Laboratuvarındanelde edildi. Çalışmamızda TWEAK, Fn-14, IL-6, NF-KB, hs-CRP, HbA1c ve total antioksidan kapasite düzeyleri ELISA yöntemi ile tayin edildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları istatiksel olarak değerlendirdiğimizde; nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TWEAK düzeyleri

kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (p=0,001), total antioksidan kapasite düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük (p=0,000), hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,045).

Obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların total antioksidan kapasite düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük (p=0,000), hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,011).

Elde ettiğimiz bulgulara göre, özellikle nonobstrüktif koroner arter hastalığı grubunda TWEAK ve oksidatif stres parametrelerinin kontrol grubuna göre anlamlı değişim göstermesi, TWEAK'in hastalığın daha erken döneminde bir biyobelirteç olabileceği yönünde bize fikir vermiş ve bu yönde daha ayrıntılı incelemelerin yapılmasının faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, nonobstruktif koroner arter hastalığı, obstruktif koroner arter hastalığı, ateriskleroz, TWEAK.

ABSTRACT

EXAMINATION OF BIOMARKER TWEAK AND RELATED PARAMETERS IN CORONARY ARTERY PATIENTS WITH DETERMINED ANGIOGRAPHIC EXTENSITY

One of the most important causes of mortality and morbidity in the world is CoronaryArtery Disease (CAD) developed on the basis of atherosclerosis. Along with genetic andenvironmental factors, oxidative stress and inflammation play an important role in thepathogenesis of the disease. TWEAK (TNF-like weak apoptosis inducer) is an important molecule of the TNF family that triggers inflammation and apoptosis. Binding to its receptor called Fn 14, it triggers many mechanisms, such as proliferation, migration, fibrogenesis, apoptosis and inflammation. Recently published studies suggest that it can be considered as a biomarker associated withendothelial dysfunction and atherosclerosis pathogenesis. In our thesis study prepared in the lightof these findings, in patients with nonobstructive and obstructive coronary artery disease, weexamined TWEAK as a biomarker and Fn14, IL-6, NF-KB, hs-CRP and total antioxidantcapacity parameters evaluated as associated to it, and we aimed to examine the possiblerelationship between them in terms of the pathogenesis of the disease.Our study includes a total of 80 patients, namely 60 patients diagnosed withnonobstructive coronary artery disease with angiography (30 patients) and obstructive coronaryartery disease (30 patients) and 20 controls placed in the Cardiology Department ofCerrahpaşa Medical Faculty. The patients included in the study are evaluated in terms ofsmoking, body mass index, gender, family history, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia.Moreover, routine biochemical parameters, such as LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, totalcholesterol andtriglyceride are obtained from Cerrahpaşa Medical Faculty Fikret BiyalCentral Laboratory in order to monitor the status of these individuals. In our study, TWEAK, Fn-14, IL-6, NF-KB, hs-CRP, HgA1c and total antioxidant capacity levels are determined by ELISAmethod.The statistical evaluation of the findings of our study results in as follows: TheTWEAK levels of the patients in the nonobstructive coronary artery disease group werestatistically and significantly higher than those in the control group (p=0.001), the totalantioxidant capacity levels were statistically and

significantly lower than those in the controlgroup (p=0.000), the hs-CRP levels were found to be statistically and significantly higher thanthose in the control group (p=0.045).

The total antioxidant capacity levels of the patients in the obstructive coronary arterydisease group were statistically and significantly lower than those in the control group (p=0.000),and hs-CRP levels were statistically and significantly higher than those in the control group(p=0.011).According to our findings, the significant change in TWEAK and oxidative stressparameters, particularly in the nonobstructive coronary artery disease group compared to those ofthe control group, gave us an idea that TWEAK may be an early biomarker in the earlier phaseof the disease and suggested that more detailed investigations in this field might be beneficial.Key words: Coronary artery disease, nonobstructive coronary artery disease, obstructivecoronary artery disease, atherosclerosis, TWEAK.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri ateroskleroz kaynaklı gelişen Koroner Arter Hastalığıdır (KAH)[1].

Koroner arter hastalığı özellikle gelişmiş ülkelerde , 55-65 yaş üstü hastalarda birinci sırada ölüm nedeni olup, yapılan bir araştırmada ülkemizde de yaklaşık 2 milyon kişinin koroner arter hastası olduğu belirtilmektedir[2].

Hastalığın patogenezinde genetiksel ve çevresel faktörlerin yanı sıra aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyonun daönemli rol oynadığı bilinmektedir[3]. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı'nın patogenezinde en önemli nedenlerden biri olarak görülmektedir[4].

Ateroskleroz, çocukluk yaşlarında başlayan, adölesan döneminde ve ileri yaşlarda klinik semptomlar veren, yoğun imunolojik aktivite ile karakterize, progresif, inflamatuvar bir hastalık olup, arterlerde hücre ölümü, fibrozis ve lipid birikimi ile karakterize lezyonların oluşumuna yol acan bir süreç gösterir[5,6,7,8,9,10].

Son yıllarda TNF ailesinin bir üyesi olan TWEAK'in endotel disfonksiyonu, tip 2 diyabet gelişimi ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini ileri süren araştırmalar yayınlanmıştır[11,12,13,14,19.]

TWEAK: kalp, beyin, karaciğer, bağırsak, pankreas, iskelet kasları ve böbrek gibi önemli organlarda sentezlenen bir TNF ailesi üyesidir[15]. TWEAK, Fn14 adı verilen bir reseptörüne bağlanarak aktif hale gelmektedir[16].Sağlıklı dokularda Fn14 ifadesi genellikle çok düşüktür. Ateroskleroz gibi patolojik koşullar altında karaciğer, kalp, iskelet kası gibi çeşitli dokularda Fn14 ekspresyonu indüklenmektedir [15]. TWEAK-Fn14 kompleksi; çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin (NF-Kβ, IL-6, MCP-1) ve hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır[16,17]. Bu ekspresyon artışı sonucunda; hücresel büyüme, proliferasyon, migrasyon, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez, fibrogenez ve inflamasyon da dahil olmak üzere birçok mekanizma uyarılmaktadır [18]. TWEAK ayrıca diyabet patogenezine ve komplikasyonlarına katkıda bulunan ve kritik bir inflamatuvar mekanizma olan JAK / STAT yolağını da etkinleştirmektedir[16].

NF-κB, enfeksiyonlarakarşı bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan transkripsiyon faktörüdür. NF-κB,inflamasyon ile birlikte apoptoz ve

karsinojenez gibi patolojik süreçlere de katılmaktadır. NF-κB; oksidatif stres, sitokinler, enfeksiyonlarve radyasyon gibi durumlara tepki olarak aktive edilmektedir. NF-κB; inflamatuvar hastalıklar, kanser, otoimmün hastalıklar ve koroner arter hastalığı patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır [20,21].

C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentezlenen akut faz inflamatuvar yanıt proteinidir. CRP seviyeleri homeostatik durumlarda düşüktür, enfeksiyon, travma, cerrahi ve diğer inflamatuvar olaylarda 7-12 gün boyunca 1000 kat artabilir. Yapılan çalışmalar, hs-CRP'nin koroner arter hastalığı riski üzerindeki erken uyarı etkisinin geleneksel biyokimyasal belirteçlerden (HDL, LDL, Lp (a)) daha yüksek olduğunu göstermektedir [22,23]. Yapılan diğer bir çalışma, otoimmün bir hastalık olan Behçet hastalığı aktivitesi ile TWEAK ve CRP düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir [24].

IL-6; fibroblastlar, T lenfositleri, monositler, makrofajlar ve endotelyal hücrelerde üretilen bir sitokindir. IL-6 membrana bağlı veya çözünür reseptörü yoluyla etki ederek CRP ve hepatik fibrinojen sentezini uyarmaktadır. IL-6'nın bu etkisi, eklem iltihabı, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi patolojik süreçleri hızlandırmaktadır. Yüksek IL-6 konsantrasyonları, sağlıklı erkeklerde artmış miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilendirilmiştir [25].

Yapılan birçok çalışma ateroskleroz ve koroner arter hastalığında oksidatif stresin rolünü göstermiştir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması ve vücuttaki antioksidan mekanizmaların azalması sonucunda meydana gelmektedir. ROS; DNA, proteinler ve lipitler de dahil olmak üzere hücrelerdeki temel biyomoleküllere zarar vermektedir. Oksidatif stres; yağlı çizgi oluşumunun başlangıcından lezyon ilerlemesine ve plak rüptürüne kadar aterojenezde, yer alan sinyal yollarındaki anahtar mekanizmadır. Total antioksidan kapasite ölçümü, plazmadaki tüm antioksidan sistemlerin toplam etkisini yansıtmaktadır[26]. Yapılan bir çalışma TWEAK-Fn14 kompleksinin özellikle endotelyal hücrelerdeki oksidatif stres üzerindeki rolünü göstermektedir[27].

Yaptığımız literatür taramalarında TWEAK'i, özellikle nonobstrüktif koroner arter hastalarında irdeleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu bulgulardan yola çıkarak hazırlamış olduğumuz tez çalışmamızda nonobstrüktif ve obstrüktif koroner arter hastalarında bir biyomarker olarak TWEAK ve onunla ilişkili olan Fn-14,

İnterlökin-6 (IL-6), Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB), yüksek duyarlıklı C-Reaktif protein (hs-CRP) ve total antioksidan kapasite parametrelerini inceleyerek aralarındaki muhtemel ilişkiyi irdelemeyi amaçladık. Yine yapmış olduğumuz literatür taramalarında bu hasta gruplarında çalışmamızda kullanacağımız parametrelerin hepsini bir arada irdeleyen bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Elde edeceğimiz bulgular nonobstrüktif ve obstrüktif koroner arter hastalığının patolojik gelişimindeki farklılıkları ve aynı zamanda özellikle nonobstrüktif koroner arter hastalığının erken tanısında değerlendirebileceğimiz yeni kriterler olarak ortaya konabilecektir. Ayrıca biz çalışmamızda total antioksidan kapasite ölçümü ile nonobstrüktif ve obstrüktif koroner arter hastalarının genel antioksidan durumlarını kıyaslamayı amaçladık. Çalışmamızın yukarıda ifade ettiğimiz yönleriyle literatüre orjinal katkı katacağı düşüncesindeyiz.

2. GENELBİLGİLER

2.1 KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH)

KAH , batı ülkelerinde görülen en sık ölüm sebebi olup, aynı zamanda ülkemizde de yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan sosyo ekonomik bir problemdir. ABD'inde yaklaşık 16 milyon kişininKAH'ından takip ve tedavi gördüğü bildirilmiştir[28,29]. 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütünün verdiği bilgilere göre dünyada ölümlerin %33,7'sinin kardiyovasküler hastalık, %29,5'ının ise kansere bağlı olduğu bildirilmektedir [30].

Koroner anjiyografi, koroner arterlerde aterosklerotik bir gelişim olup olmadığını anatomik olarak gösteren, tedavi çeşidinin planlanması ve uyğulanmasında kullanılan en güvenli ve hala altın standart olmaya devam eden bir yöntem olup, ilk kez 1959 yılında Dr. Mason Sones ve ark. [31] tarafından yapılmış ve bu tarihten itibaren günümüze kadar koroner arterosklerozun tanısında yeni gelişen pek çok yönteme rağmen yerini korumuş bir yöntemdir.

Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen kateterlerin, koroner arterin lümeninde ilerlemesi ve kateter içinden verilen radioopak maddelerle x-ray altında arter lümeninin anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi ve problemli bölgenin tespit ederek müdahele yapılmasına olanak sağlamaktadır. Lezyonlar sağ koroner, sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arterde %70, sol ana koroner arterde %50 den fazla ise ciddi kabul edilir[31,32].

KAH, arter intimasının aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize kronik bir hastalığı olup, koroner arterlerde %50'den fazla darlık obstrüktif koroner arter hastalığı olarak, koroner arterlerdeki yüzde elliden az olan darlıklar da nonobstrüktif koroner arter hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Nonobstruktif koroner arter hastalığı,prognostik bir öneme sahiptir. Çünkü bu hastalarda bulunan epikardiyal lezyonlar genellikle plak yırtılması ve kalp krizine yol açmaktadırlar[31,33].

2.2.NORMAL ARTER ANATOMİSİ

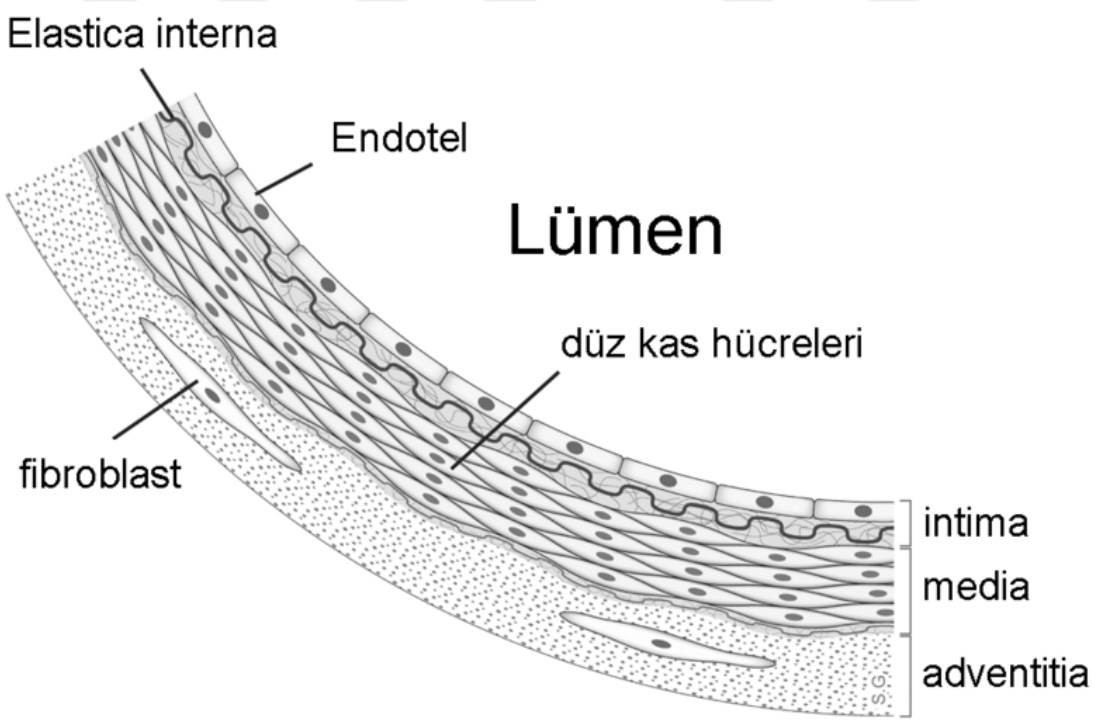
Normal bir arter duvarı 3 tabakadan oluşur (Şekil 2.1)

1.İntima tabakası

2. Media tabakası

3.Adventisya tabakası

İntima en iç tabaka olup, tek sıra endotel ile onları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve az sayda düz kas hücrelerinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişikliğine bağlı olarak farkılıklar gösterir[33].Arter lümeninde aterosklerotik lezyon gelşiminin olduğu bölgedir. Media tabakası, intimadan internal elastik membran ile ayrılır ve en kalın tabaka olarak bilinir. Kollajen, elastiklifler ve glikozaminglikanlardan oluşan bir matriks içinde dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. En dış tabaka ise adventisya tabakasıdır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve sempatik sinir uçlarından oluşur[34,35,36].



Şekil 2.1. Normal arter duvarınının yapısı.[33]

2.3.ATEROSKLEROZ

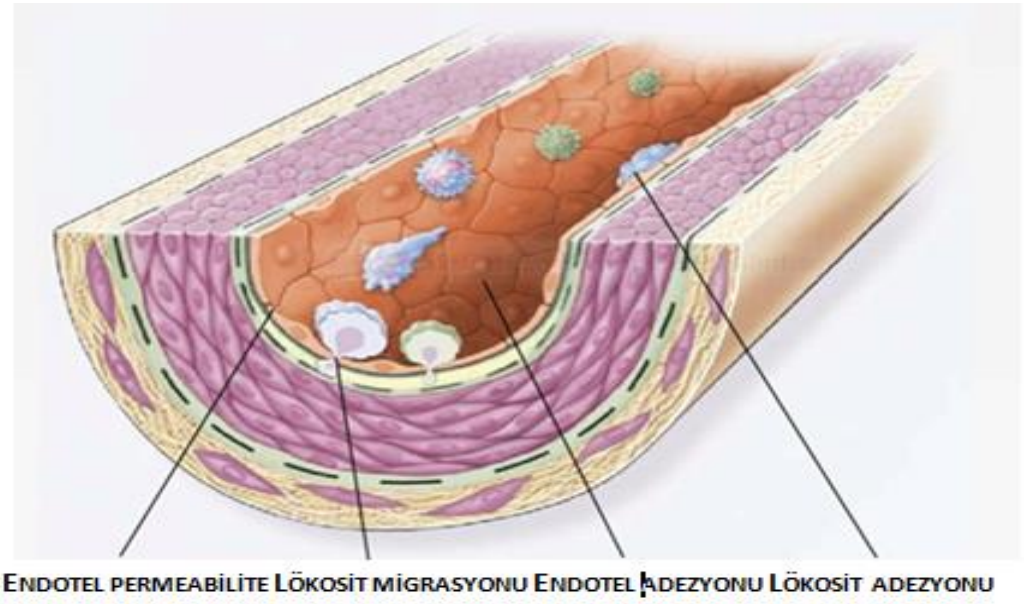
Ateoskleroz progresif, multipl seyir gösteren, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri tarafından uyarılan kronik inflamatuvar bir hastalık olup, çocukluk çağından başlayarak adölesan ve ileri yaşlarda semptom veren bir patolojidir[9,10]. Tutulum gösteren başlıca arterler olarak koroner arterler, karotis, aorta ve ekstremite arterleri sayılabilir[35].

Aterosklerotik risk faktörleri, meydana getirdikleri oksidatif stres ile ateroskleroz patogenezinde temel rol oynayan endotel disfonksiyonuna neden olurlar(Tablo 2.1).

Tablo 2.1.Aterosklerotik risk faktörleri

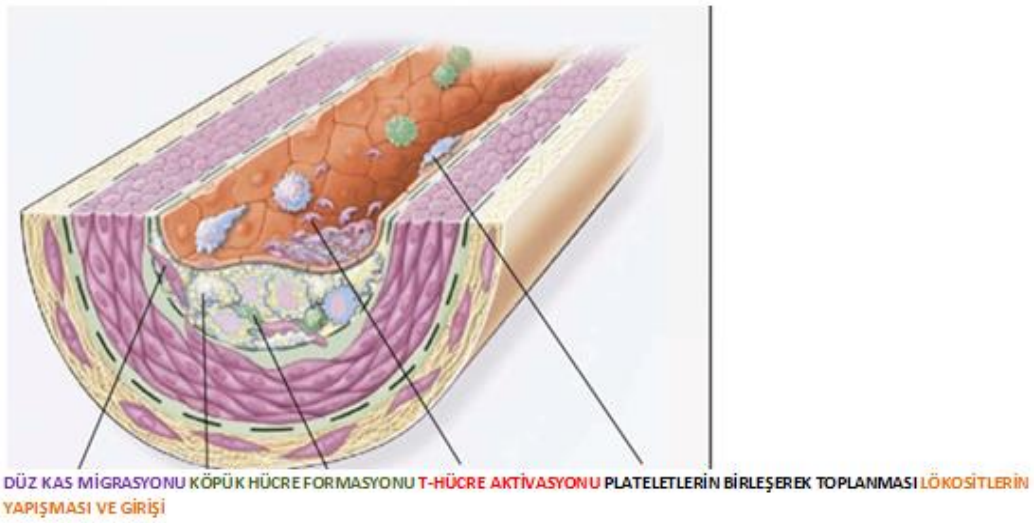
Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
KAH aile anamnezi	Hipertansiyon	Hemostatik faktörler
KAH bireysel anamnezi	LDL-K yüksekliği	(Fibrinojen, Faktör VII)
İlerlemiş yaş	HDL-K düşüklüğü	İnflamasyon markerları
Erkek cinsiyet	Diyabetes Mellitus	(PAI-1, CRP)
Etnik köken	Sigara	Apolipoprotein
Ailesel hiperlipidemi	Diyet	Homosistein
A tipi kişilik	Obezite	Enfeksiyon (K.Pneumonia,
Psikososyal çevre	Fizik aktivite ve sedanter	C. Pneumonia, H.Pylori)
Düşük doğum ağırlığı	yaşam tarzı	Trigliserid artışı
	Stres	Mikroalbüminüri

.



Şekil 2.2. Aterosklerozda endotelyal disfonksiyon, erken dönem değişiklikleri[36]

Endotel hasarı aterosklerozun tetikleyici basamağı olup, arterlerin subintima katmanlarında lipid, karbonhidrat, plazma ürünleri, fibroz doku, bazi elektrolitlerin birikimi sonucunda inflamasyonun başlanması ile belirgindir[37](Şekil 2.2). Endotel hasarı sonrası monositler endotele tutunarak, göç etmeye başlarlar ve bu monositler makrofaj haline gelipözellikle okside LDL'yif agosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler. Arterin medya tabakasında bulunan düz kas hücreleri intima tabakasına göç edip orda çoğalır ve subendotelyal alanda çoğalan düz kas hücrelerinde kollajen ve diğer hücre dışı matriks salınımı gercekleşir ve sonuçda lipitler kollajen ile çevrili fibroz yapı içinde hapsolunur[38]. Oluşan bu plak yapı damar lümeni içinde büyümeye başlar ve bu aterosklerotik plağı saran fibroz yapı zamanla yırtılarak trombojenik ürünleri aktive edip trombozu tetikler ve sonucunda bu tromboz zamanla büyüyerek arter lümenini tıkar[37,39].(Şekil 2.3)

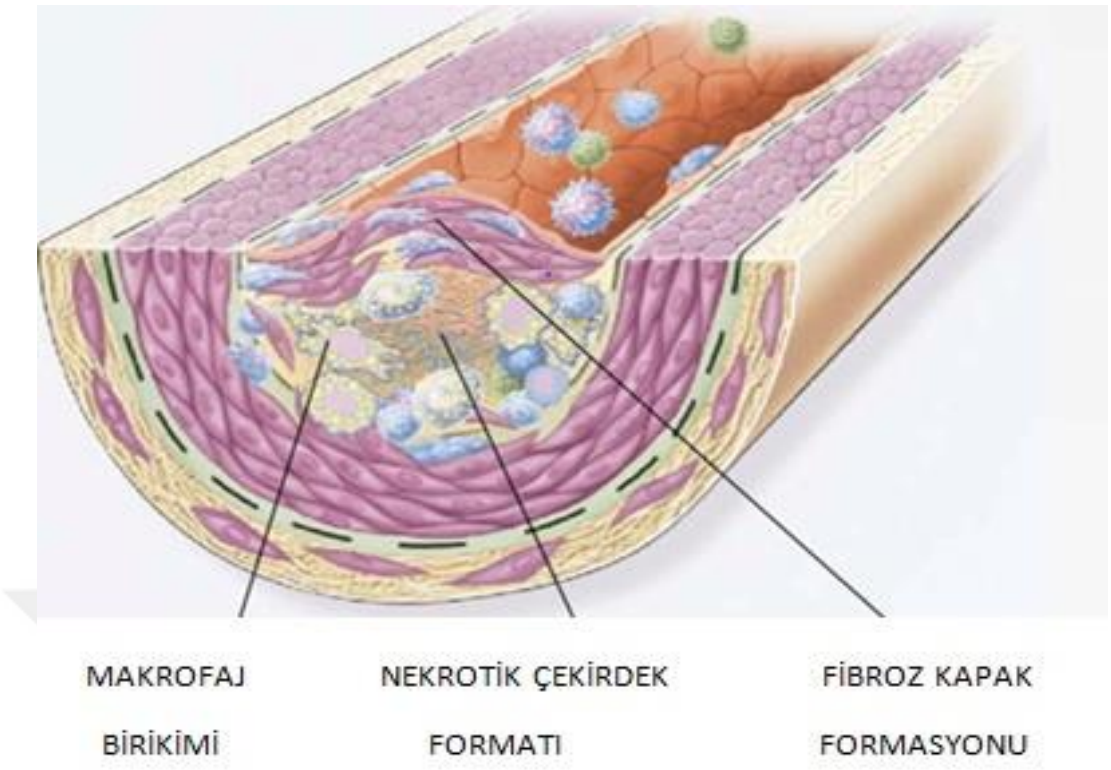


Şekil 2.3.Aterosklerozda yağlı çizgilenmeler[36]

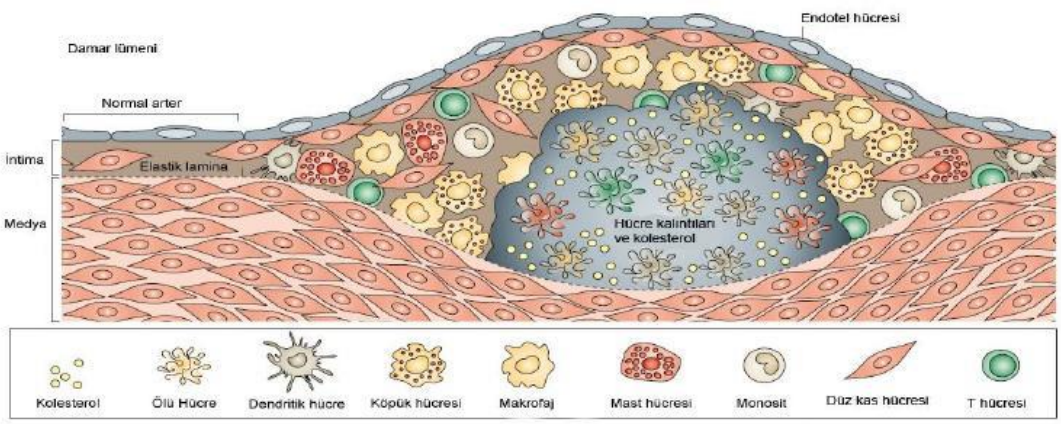
Yıllarca damar lümenininde büyüyen aterosklerotik plak'dan sabit olanları kronik semptomlara neden olurken, anstabil olan plak ise akut plak rüptürü, emboli ve tromboz ile yaşamı tehdit eden ve ciddi iskemik geri dönüşümsüz komplikasyonlara yol acmış olur[40].(Şekil 4a,4b,5)

LDL yüksekliği, ateroskleroz riskini artıran en önemli faktörlerdendir ve özellikle LDL'nin oksidasyonu sonrası meydana gelen okside-LDL formu ateroskleroz patogenezinde önemli fonksiyona sahiptir. ,LDL oksidasyonu büyük ölçüde arter duvarında meydana gelir. Aterosklerotik lezyonda bulunan serbest radikaller LDL'yi okside edebilme özelliği gösterirler. Oksidasyona uğrayan LDL bu bölgedeki makrofajlar tarafından normalden farklı reseptörler 'scavenger reseptör' aracılığı ile sürekli olarak alınır ve karakteristik köpük hücre oluşumları meydana gelir. Aktive makrofajlar ve T lenfositler tarafından proinflamatuvar sitokinler salınır, damar düz kas proliferasyonu ile ekstraselüler matriks yeniden oluşur[40-46].

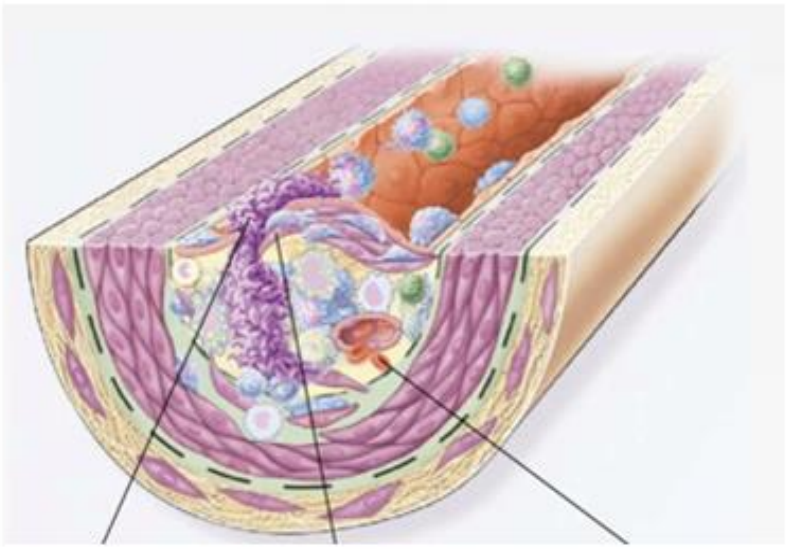
Enfeksiyon ve inflamasyon LDL' nin oksidasyonunu artırır, eş zamanlı olarak HDL' nin de pro-aterojenik olan proinflamatuvar formuna dönüşmesine neden olmaktadır[47,48,49]. LDL yapısına benzerlik gösteren Lipoprotein-a (Lp-a) da pro-aterojenik olarak bilinmekte olup, KVH riskini artırmaktadır[50,51].



Şekil 2.4a.Aterosklerozda komplike lezyona dönüşüm[36]



Şekil 2.4b.Olgun ateroskleroz plağı: Plak merkezindeki ölü hücreler ve kolesterol içeren çekirdek bölgesini, düz kas hücreleri ve kollajen liflerinden oluşmuş fibroz başlık çevreler.



Şekil 2.5.Aterosklerozda rüptüre plak [36]

Ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olan, endotel disfonksiyonu gelişimindeki etkenlerin başında reaktif oksijen türleri (ROS) gelmekte olup, oksidatif stres sonucunda hücresel hasarı tetiklenmesine bağlı olarak, NO (nitrik oksit)'in vasküler biyoyararlarını azaltır ve (anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkisinde azalma) permeabilitede yani geçirgenlikte artışa neden olur.[52,53].

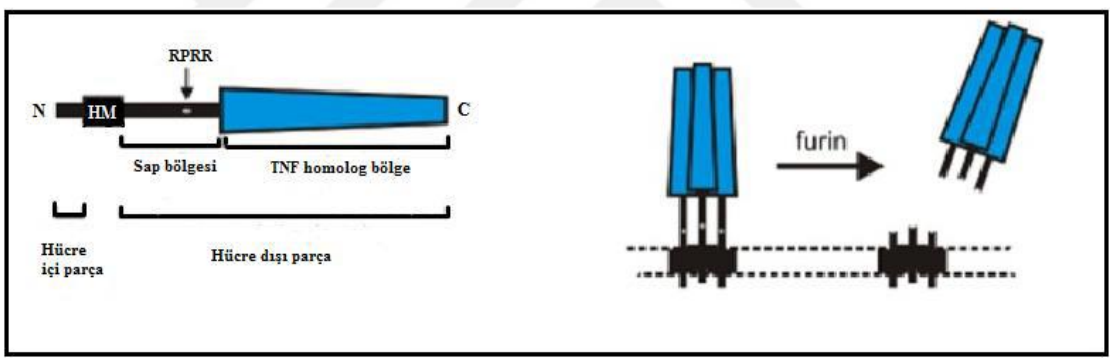
Yapılan çeşitli araştırmalarda, endotel disfonksiyonundan, oksidatif stres'in yanı sıra kronik inflamasyon, enfeksiyon (virus–CMV, HSV-1, bakteriler-klamidyapnömoniae, helikobakter pilori), D vitamin eksikliği, dislipidemi ve kan akış geriliminin etkin olduğu ifade edilmektedir.[54-59]

2.4. TWEAK VE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

2.4.1 TWEAK

TWEAK (TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi), kalp, beyin, karaciğer, iskelet kası, böbrek gibi organlarda sentezlenen bir TNF ailesi üyesidir. Transmembran ve çözünür form olmak üzere iki formda bulunur[60,61].

Transmembran formu, 19 liganddan ve 249 aminasitten oluşan yüzey ilişkili tip 2 transmembran glikoprotein olup, intraselüler ve ekstraselüler parçalar olmak üzre iki kısımdan meydana gelmektedir. Hücre dışı kısmı sap bölgesi, TNF homolog ve C-terminal bölgelerden, hücre içi kısmı ise kısa N-terminal bölgeden oluşmaktadır[62,64-67].Membrana bağlı olan form, interferon γ veya forbol miristat asetat uyumlu, furin ile proteolitik işleme uğramakta ve 156 aminoasitli, 18 kDa ağırlıkta çözünür form (sTWEAK) olarak salınmaktadır [62,66,68] (Şekil 6). STWEAK sinovyal sıvı, serum, beyin omurilik sıvısı ve vücudun diğer sıvılarında bulunmaktadır[69,70,71].



Şekil 2.6. TWEAK membrana bağlı ve çözünür formları[66]

Aktif hale gelmesi, reseptörüne bağlanarak olmaktadır. Reseptörün ifadesi normalde düşük olmakla birlikte ateroskleroz gibi patolojik durumlarda ekspresyonu artmaktadır.

TWEAK multi fonksiyonlu sitokin olup etkilediği hücre tipine ve yerine göre, hücre ölümü veya büyümesinin uyarılması, anjiyogenez, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (matriks metalloproteinaz-MMP1, IL-6, IL-8) salınımının uyarılması, kemik ve kıkırdak yıkımı gibi çeşitli işlevleri mevcuttur[63,72,73,74]. TWEAK'in proinflamatuvar etki oluşturduğu hedef hücreler

arasında sinovyal hücre, kondrosit, fibroblast, astrosit, glomeruler mezongiyal hücreler ve endotel hücresi bilinmekte olup, TNF ve IL-1'in sinoviyositlerdeki proinflamatuvar etkinliklerinide artırmakdadır[75-79]. TWEAK'in hücre ölümünü sağlama işlevi, indirek yoldan TNF ilişkili ölümü sağlayarak ya da direk yoldan katepsin B ilişkili nekroz ve kaspaz ilişkili apoptozu uyararak gercekleşmektedir[80].

TWEAK'in otoimmun ve kronik inflamatuvar hastalıklar olan romatoid artrit(RA) , sistemik lupuseritematozis (SLE) , sistemik skleroz (SSc) ve multipl skleroz (MS) hastalıkların tanısı, takip ve tedavisinde, aynı zamanda patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir[73,81,82]. RA ve SSc hastalarında TWEAK seviyeleri yüksek bulunmuş, aynı zamanda TWEAK RA hastalarda DAS28 skoru ile orantılı oldugu gösterilmiştir[74,83-86]. SLE hastalarında da TWEAK düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek saptanmış, SLE hastalığın aktivitesi ve nefrit varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[87,88,89].

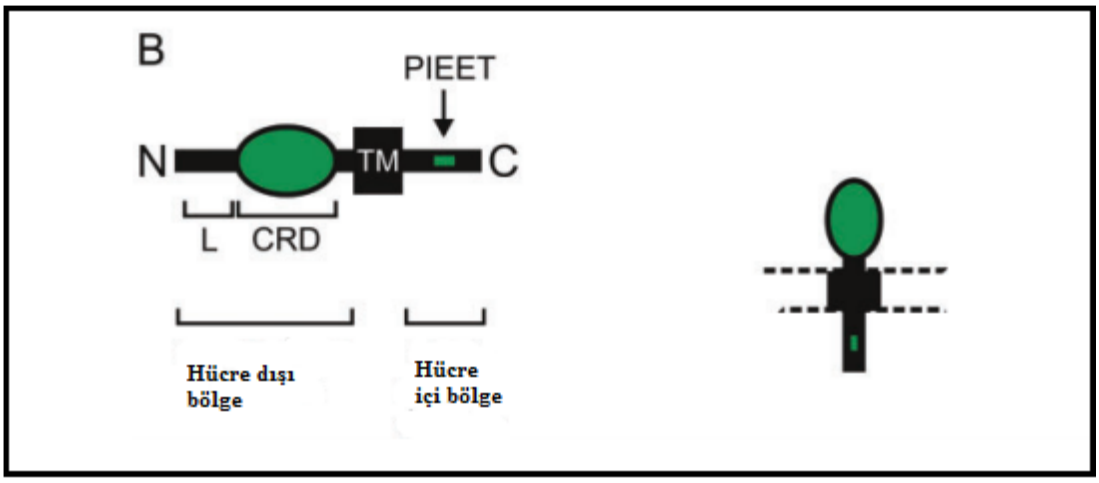
Otoimmun ve kronik inflamatuvar hastalıklar dışında TWEAK ateroskleroz patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir, subklinik ateroskleroz göstergesi olan KİMK(karotisintima-media kalınlığı) artışı ile TWEAK düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır[90].Ateroskleroz ile ilişkili olan bazı kronik hastalıklar diabetes mellitüs(DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY) veperiferik arter hastalıkları gibi durumlarda sTWEAK artışı görülürken, miyokard infarktüsü ve inme gibi akut durumlarda azalma tespit[91-99] edilmiştir.

Ciddi obezite ve periodontal hastalıklarda TWEAK düzeylerinde artış, hemodiyalize giren hastalarda ve karotis aterosklerozu olan hastalarda ise azalma olduğunu öne sürülen çalışmalar yapılmıştır.[100,101,102].

2.4.2 Fibroblast büyüme faktörü 14 (Fn14)

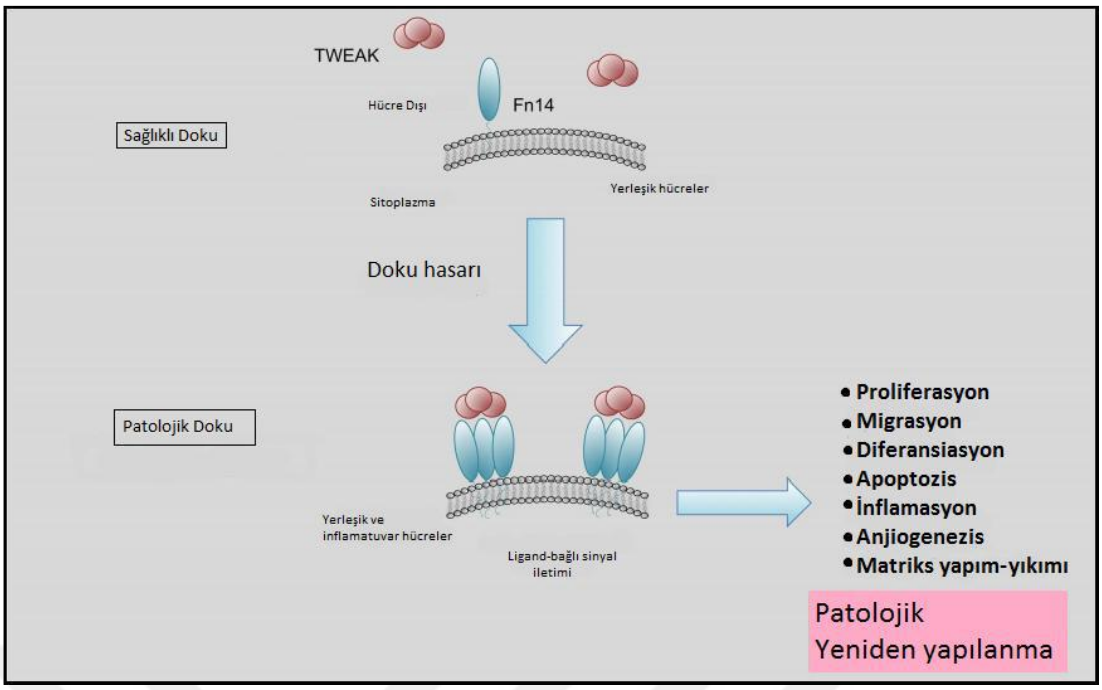
TWEAK'in ilk reseptörü uyarılabilir fibroblast büyüme faktörü 14 (Fn14), 2001 yılında tanımlanmış olup, TNF reseptör(TNFR) ailesinin en küçük üyesi,129 aminoasitten oluşan, 16. Kromozom üzerinde 16p13.3 pozisyonunda yer alan gen ile kodlanan, 14kDa ağırlığında, tip 1 transmembran reseptörüdür[67,103,104,105,106]. Sinyal peptidaz ile proteolize uğraması sonucunda 102 aminasitlik hücre yüzey reseptörüne dönüşmekte, hücre dışında yer alan ve ligand bağlayan kısmı 53 aminoasitten oluşmakta ve sistein-zengin bölge içermektedir. Sitoplazmik parça ise 28

aminoasitten oluşur ve TNFR-ilişkili faktörbağlanma bölgesine sahiptir[104,107,108]. (Şekil 2.7)



Şekil 2.7.Fn14 membran bağımlı ve çözünebilir reseptör formları[66]

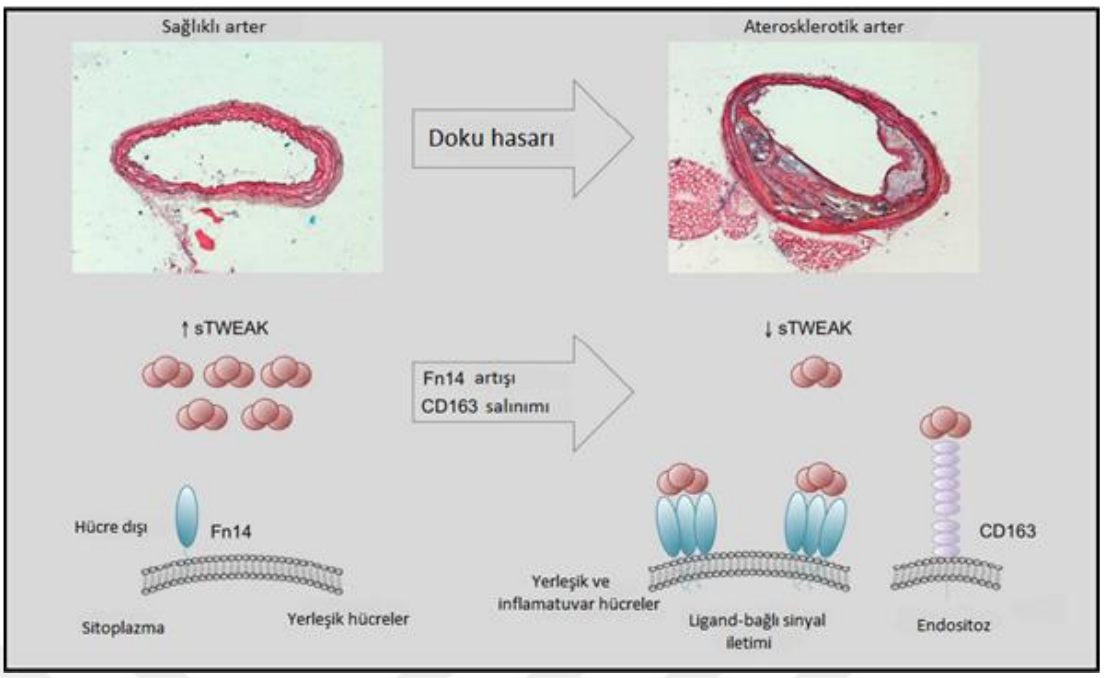
TWEAK Fn14'e bağlanarak aktive olan tek sitokindir ve bulunduğu ortamda farklı sonuçlar doğura bilmektedir [67,109,110]. Sağlıklı dokularda neredeyse bulunmayan Fn14 akut stres-hipoksi, kimyasal ve mekanik travma, oksidatif stres, tümör gelişimi ve inflamasyon gibi durumlarda artmakta olup onarım için gerekli fonksiyonları (anjiogenez, diferensiasyon, proliferasyon, migrasyon, apoptozis) sağlamaktadır[63,76,80,111,112,113] (Şekil 2.8). Akut hasarlarda faydalı olan bu işlev kronik durumlarda patolojik sonuçlara sebep olur[63].



Şekil 2.8. TWEAK/Fn14 etkileşimi[114]

TWEAK/Fn14 etkileşimi sonucunda Fn14 trimerizasyonu ve bunu takiben gerçekleşen TARF(TNFR-associated factor) uyarımı, NF- κB, MAPK, P58, ERK, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolaklarının aktivasyonu ile gen ekspresyonu meydana gelmektedir. Ateroskleroz oluşumundaki kronik inflamasyonda en fazla NF- κB yolağının rol aldığı gösterilmiştir[67,107,115] ve bu yolağın sinyal iletişiminin sonucu olarak kemokinler, adezyon molekülleri ve MMP 'ların (özelikle MMP-9) artışı sonucu damar duvarında inflamatuvar hücrelerin invazyonu, migrasyonu ve proliferasyonu uyarılmış olmaktadır[105,114,116]. Sonuç olarak, sağlıklı dokularda çok az mikdarda bulunan Fn14 damar duvarında oluşan hasar sonrası düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlardan çeşitli sitokinler (IFN-γ, TNF, TGF-β) ve büyüme faktörleri (EGF,VEGF) salınımı arttıRDIĞI ve beraberinde TWEAK düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir[68,77,105,117,118,119] (Şekil 2.9).

Kardiyovasküler hastalıklarda (ateroskleroz, miyokardinfaktüsü, kardiyak disfonksiyon) serebraliskemide, akut böbrek yetmezliğinde, kronik karaciğer hasarında, otoimmün hastalıklarda (RA, SLE, MS, hepatit, glomerülonefrit) ve kanserde (melanam, meme, prostat, karaciğer) Fn 14 düzeyinin arttığı saptanmıştır [94,105,106,119-125].



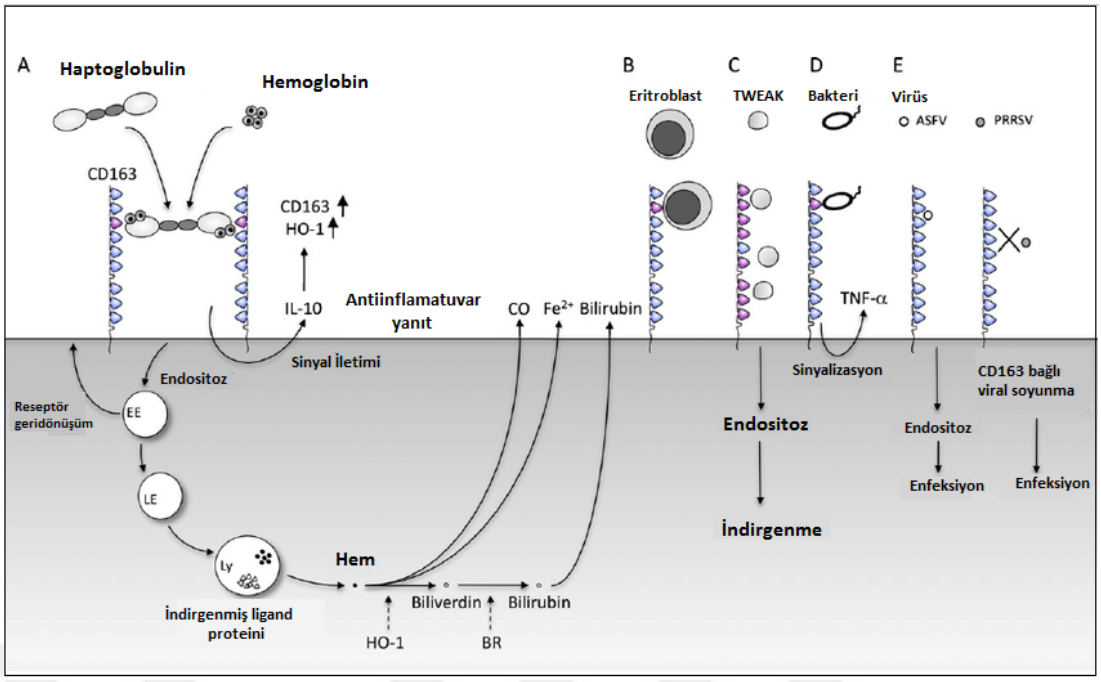
Şekil 2.9. Ateroskleroz patogenezinde TWEAK/Fn14 etkileşimi[114]

2.4.3 CD 163

TWEAK 'in bir diğer reseptörü CD 163, ilk olarak 1987 yılında tanımlanmış, daha sonra 2001 yılında hemoglobin çöpçü reseptörü olarak gösterilmiş olup monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, 130 kDa ağırlığında, 12.kromozom üzerinde 12p13.31 pozisyonunda yer alan gen tarafından kodlandırılan, transmembran glikoprotein yapısına ve sisteinden zengin çöpçü reseptör ailesindendir. Ekstrasellüler kısmı 9 adet sisteinden zengin bölge içermektedir[126-130]. Transmembran formu proteolizi sonucunda çözünür formuna dönüşmekte ve plazmanın yanısıra çeşitli vücut sıvılarında bulunmaktadır[131,132].

CD 163'ün asıl görevi hemoglobin çöpçü reseptor olarak tanımlanmış olsada, TWEAK'in ortadan uzaklaştırılmasında(TWEAK çöpçü reseptörü) , bazı bakteri ve virusların ve T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonunda da rol aldığı bildirilmiştir [133-136]. (Şekil 2.10)

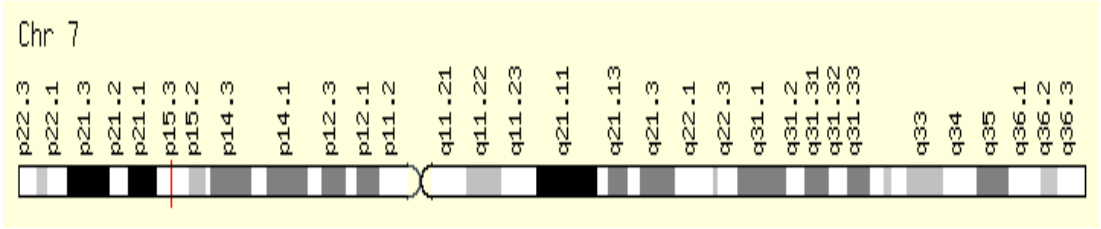
Bazı çalışmalarda CD163 düzeylerin tek başına kullanılması yerine çözünür formu CD 163/çözünür TWEAK oranının subklinik aterosklerozu saptamada daha güvenli olduğu tespit edilmiş, aynı zamanda Tip 2 DM, metabolitiksendrom, akut inflamasyonlarda (hepatit, malaria ve sepsis) , kronik inflamatuvar hastalıklarda (RA, skleroderma, crhon, çölyak hastalıklarında) ateroskleroz ve hemofagositik sendromlarda CD 163 düzeylerinde artış saptanmıştır[138-148]



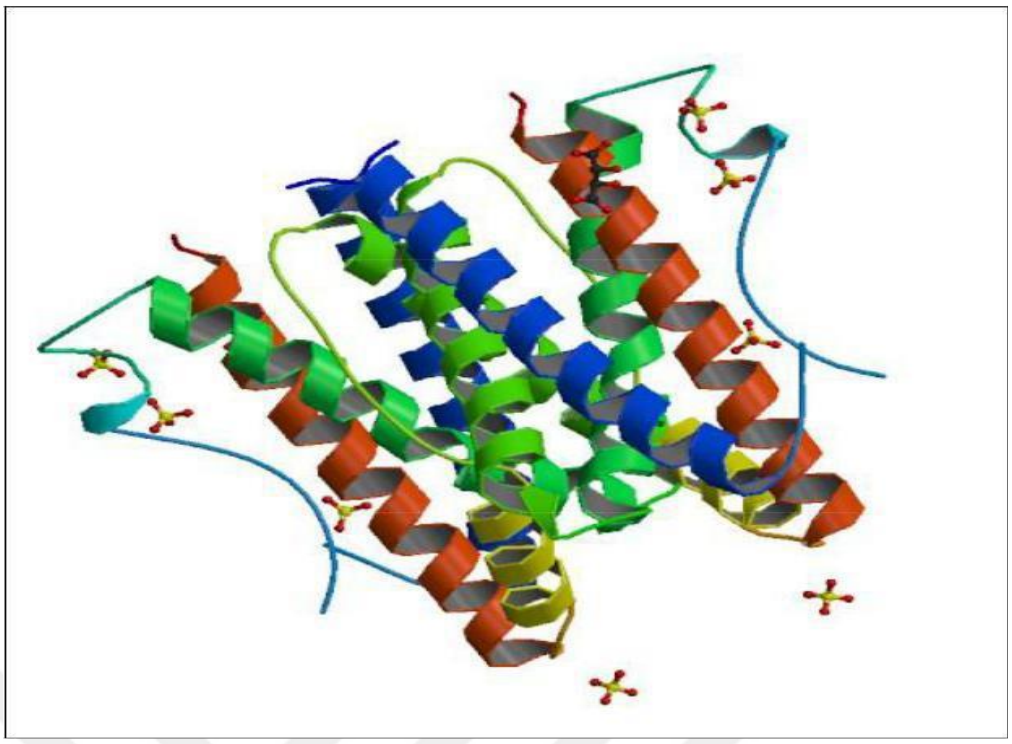
Şekil 2.10.CD 163 reseptörü yapısı ve fonksiyonları[137]

2.4.4 İnterlökin 6(IL-6)

IL-6, 26 kD ağırlığında olup, lenfoid ve nonlenfoid bir çok hücre tarafından sentezlenen, T ve B hücre fonksiyonu, Ig salgılanması, hematopoez gibi bir çok alanı etkileyen, hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar gibi davranan, hepatositlerden akut faz yanıtında yer alan çeşitli plazma proteinlerin sentezini indükleyen, protein yapıya sahippleitropik bir sitokindir. IL-6 ve reseptörleri 7p21-14(IL-6) , 1(IL-6Rα), 5 ve 17 (gp130) de lokalizedir[149].(Şekil 2.11,2.12)



Şekil 2.11. IL-6 yerleşimi[149]



Şekil 2.12. İnsan IL-6 kristal yapısı[149]

IL-6 monosit ve makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler, mast hücreler, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal Langerhans adacıkları, dendritik hücreler, keratinositlerve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır[149].

Antijen ya da mitojenle aktive B hücrelerde farkılaşma ve büyümede, Ig salgılanması ve artırılmasında, Ig A yanıtın indüklenmesinde, düzenlenmesinde ve dengelenmesinde önemli rol oynar, T hücre ve timositler için ko-stimülator rolu oynar, endotel hücrelerin lenfositlere yapışabilmesini ICAM-1,VCAM-1 ve E-selektin yardımıyla artırmasını yapar. Akut faz yanıtın temel indükleyicisi olan IL-6 hepatositten CRP gibi akut faz proteinlerinin, komplement kompanentlerinin, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörlerinin sentezeni sağlar ve akut faz yanıtında IL-1 ve TNF ile sinerjik etki gösterir, IL-1 ve TNF ile birlikte endojenpirojen gibi davranarak ateşi tetikler aynı zamanda ACTH salınımı ve adrenal bezde glukokortikoit salınımını artırır[149].

Klinik önemine bakdığımız zaman, IL-6 viralenfeksyonlarakarşı koruyucudur ve bu koruyuculuk nötrofil aracılığıyla gercekleşmiş olur, karaciğer

transplantasyonu, akut komplikasyonlar sırasında IL-6 artışı sözkonusudur, aynı zamanda plazmasitoma, multiplmeylom, servikalkarsinom, Kaposi sarkomu, DM, Alzheimer, SLE ve RA gibi hastalıklarda IL-6 artışı gösterilmiştir[149].

HDL düzeyi düşük olan hastalarda proinflamatuvarsitokinlerin

(Interlökin-1β, Interlökin-6, Interlökin-8ve TNF-α) LPS yanıtının farklı olması, inflamasyon ve aterogenezdeki önemine yönlenmekte etmekte olup, aynı zamanda proinflamatuvar sitokins ekpresyonuyla, mast hücreleri, monosit ve T lenfositlerin subendotelyal bölgeye geçişini desteklemektedir. Böylelikle, monosit ve makrofajlardan köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Mast hücrelerden oluşan sitokinler, büyüme faktörleri, vasküler düz kas hücresi ve fibroblast çoğalmasını aktive ederek, aterosklerozda görülen obstrüktif lezyonların gelişmesine neden olur[149]. Proaterojenik bir sitokin gibi kendini gösteren IL-6 yağlı çizgi lezyonlarının artmasına neden olur, bir yandanda IL-1Ra sentezi ve sTNFR salınımını stümile eden proinflamatuvar sitokin aktivesini azaltmasıyla, antiinflamatuvar bir sitokin gibi davranır [149,150,151]

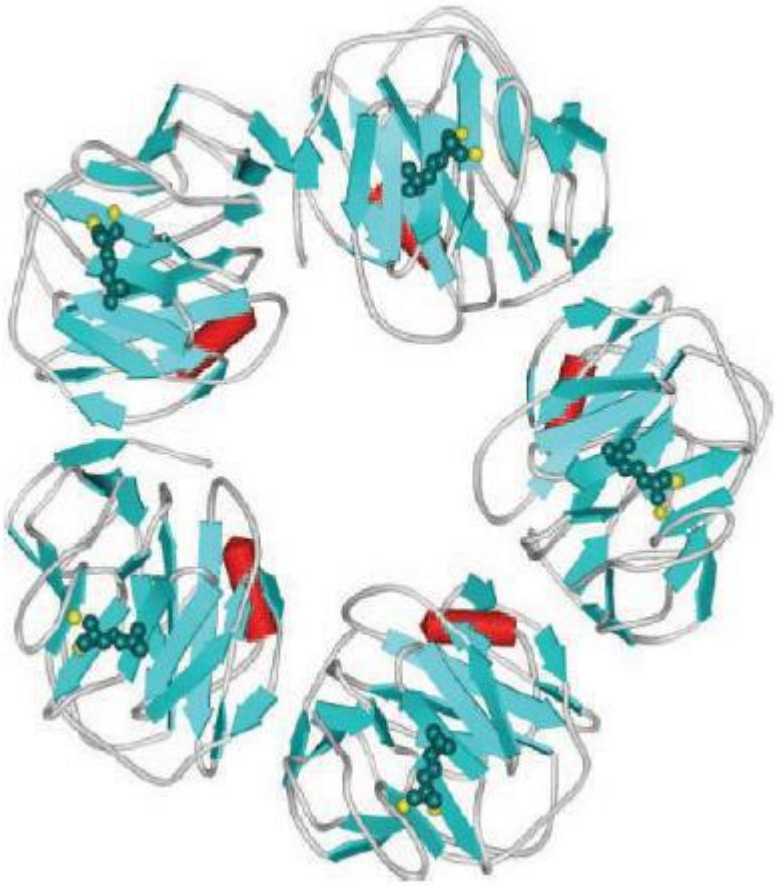
2.4.6 Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP, dairesel pentametrik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir (Şekil2.13), ve ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda Streptococcuspneumonianın C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur, öncelikle yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir[152]. (şekil 2.14)

Enfeksiyon, doku hasarı gibi olaylar, vücudda sistematik bir şekilde kısa sürede gelişen ve akut faz yanıtı olarak adlandırılan cevaba neden olur. CRP düzeyi, inflamasyonda kısa bir dönem içersinde (24-48 saat) plazmada önemli bir artış gösterir. CRP fosfokoline bağlanma yeteneği ile kompleman sistemini aktive edebilir. Aynı zamanda, makrofajlardan, proinflamatuvar sitokinler olan IL-8, IL-6 ve TNF sekresyonlarında artışa yol açar[153,154].

Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyonun neden olduğu (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerini saptamak için uygun olsa da, aterosklerozun

subklinik inflamasyonunda aterom plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlıklı testlere gerek vardır.

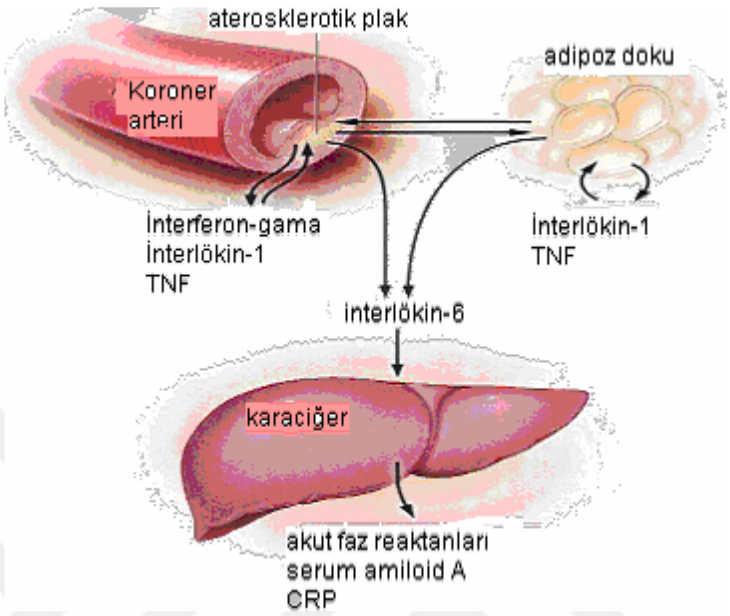


Şekil 2.13. CRP 'ninüçboyutlu pentametrik yapısı(kalsiyum iyonları sarı, fosfokolin yeşil renkte gösterilmiştir)[152]

Bugün pek çok laboratuvarda hs-CRP düzeyi nefelometri ya da immünoturbidimetri ölçülmektedir ve bu testler 0.1-0.2 mg/L kadar düşük düzeyleri göstermektedir[153].

Bugüne kadar yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olduğu yönünde çeşitli veriler bildirilmiştir, Ridker ve ark.[154] tarafından yapılan çalışmada yüksek hs-CRP düzeyinin kardiovasküler risk artışı ile olduğu, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.

Aterogenez ile CRP arasındakı ilişki inflamasyon ile sınırlı olmayıp, CRP yüksekliği, plakda lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonu göstermesi yanısıra, doğrudan etkileri ile endotel işlev bozukluğuna da yol açmaktadır[154,155,156].



Şekil 2.14. CRP oluşumunda etkenler[154]

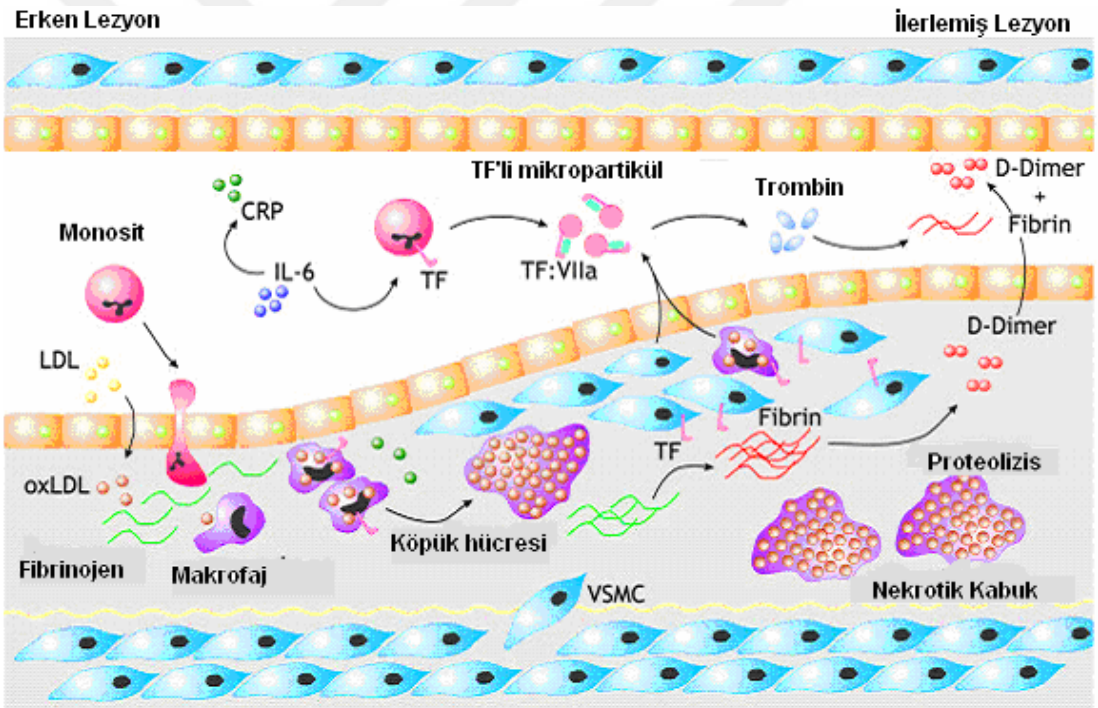
2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti(AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği acıklanmış ve CRP 'nin kardiovasküler riski göstermede LDL kolesterole nazaran daha güçlü bir risk faktörü oldugu açıklanmıştır[157,158]. hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir[159].

Amerikan Kalp Cemiyetinin önerdiği hs-CRP değerlendirilmesinde kardiyovasküler risk değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.hs-CRP ‘nın kardiyovasküler risk derecesi

hs-CRP düzeyi	**Kardiyovasküler risk**
< 1 mg/ L	Düşük risk
1-3 mg/ L	Orta risk
>3 *mg/ L*	Yüksek risk

Deneysel modellerde vasküler inflamasyonun, aterosklerozun oluşumundan gelişimine ve komplike haline kadar geçen sürecin her aşamasında var olduğuna dair önemli bilgilerin elde edilmesi ve aterosklerotik hastalıklarda vasküler inflamasyonu konu alan klinik çalışmaların yapılmasına neden olduğu gösterilmiştir[160] (Şekil 2.15).



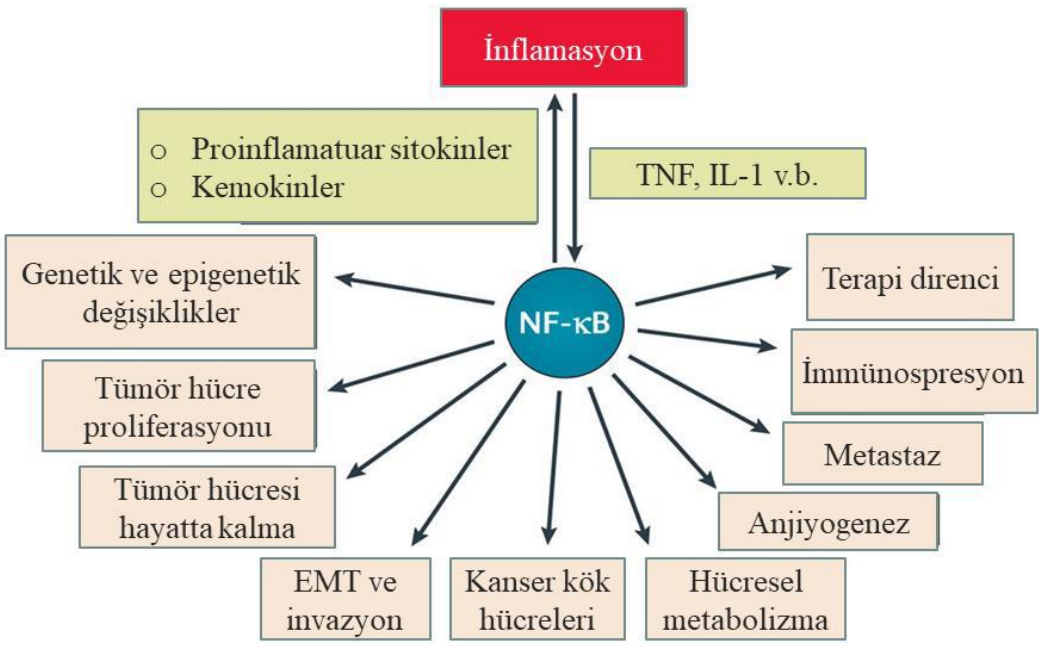
Şekil 2.15.Aterosklerotik lezyonun erken oluşum evrelerinde sitokinler ve CRP[160]

2.4.7Nükler Faktör -KappaB (NF-KB)

1986 yılında keşfedilmiş olan bir transkripsiyon faktörüdür. DNA'ya doğrudan bağlanarak gen ekspresyonu'nun kontrolünde rol oynar. NF-KB, memeli genomunda beş alt birimden (p 50, p52, RelA, RelB, c-Rel) oluşan bir protein ailesidir.

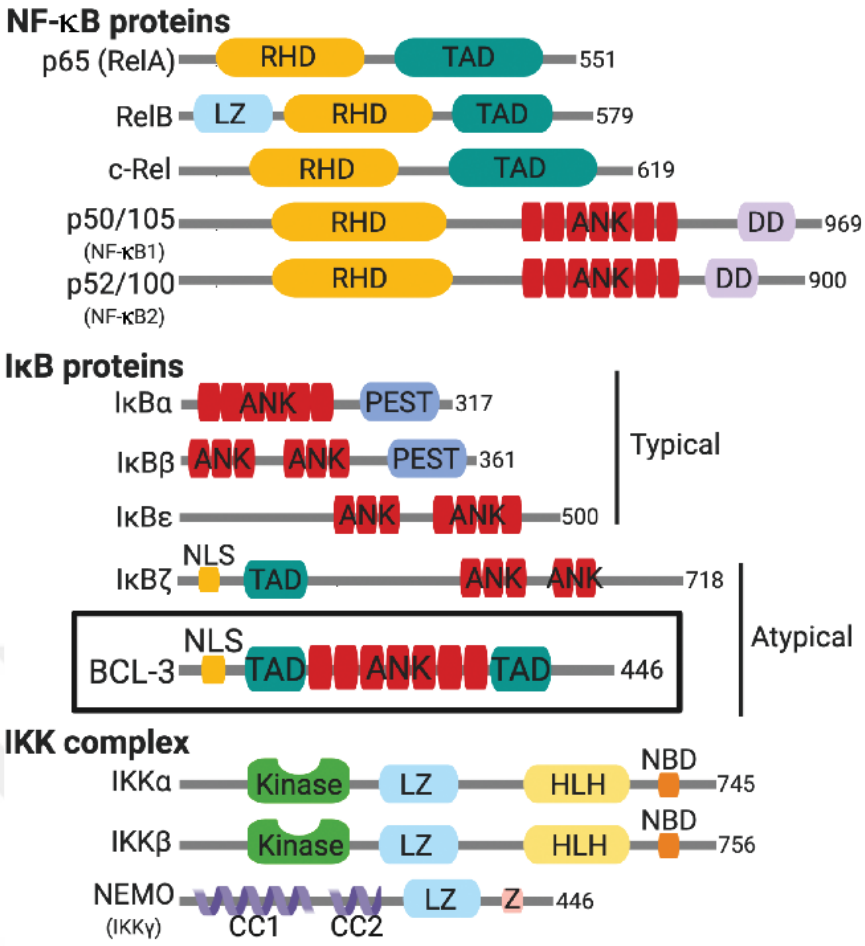
B ve T lenfositleri, monositler, büyüme faktörleri, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından eksprese edilir.

Stres, serbest radikaller, UV ışınları, okside LDL, bakteriyel ve viral ajanlara karşı hücresel yanıtta, enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtın düzenlenmesinde ve aynı zamanda kanser, otoimmun hastalıklar, septik şok, sinaptik plastisite ve hafıza süreçlerine de etkisi olduğu bildirilmiştir[161-164].(Şekil 2.16)



Şekil 2.16. NF-kBfarkli kilit mekanizmalarda rolü[164]

NF-kB1 ve NF-kB2 öncelikle büyük prekürsörler halinde sentezlenir, sonra NF-kB p50 ve p52 oluşur. p52 ve p50'nin transkripsiyonu aktive etmek özelliği bulunmamaktadır, kB elementleri homodimer olarak bağlandığında, transkripsiyon represörü olarak iş gördüğü düşünülmektedir[165-168].(Şekil 2.17)



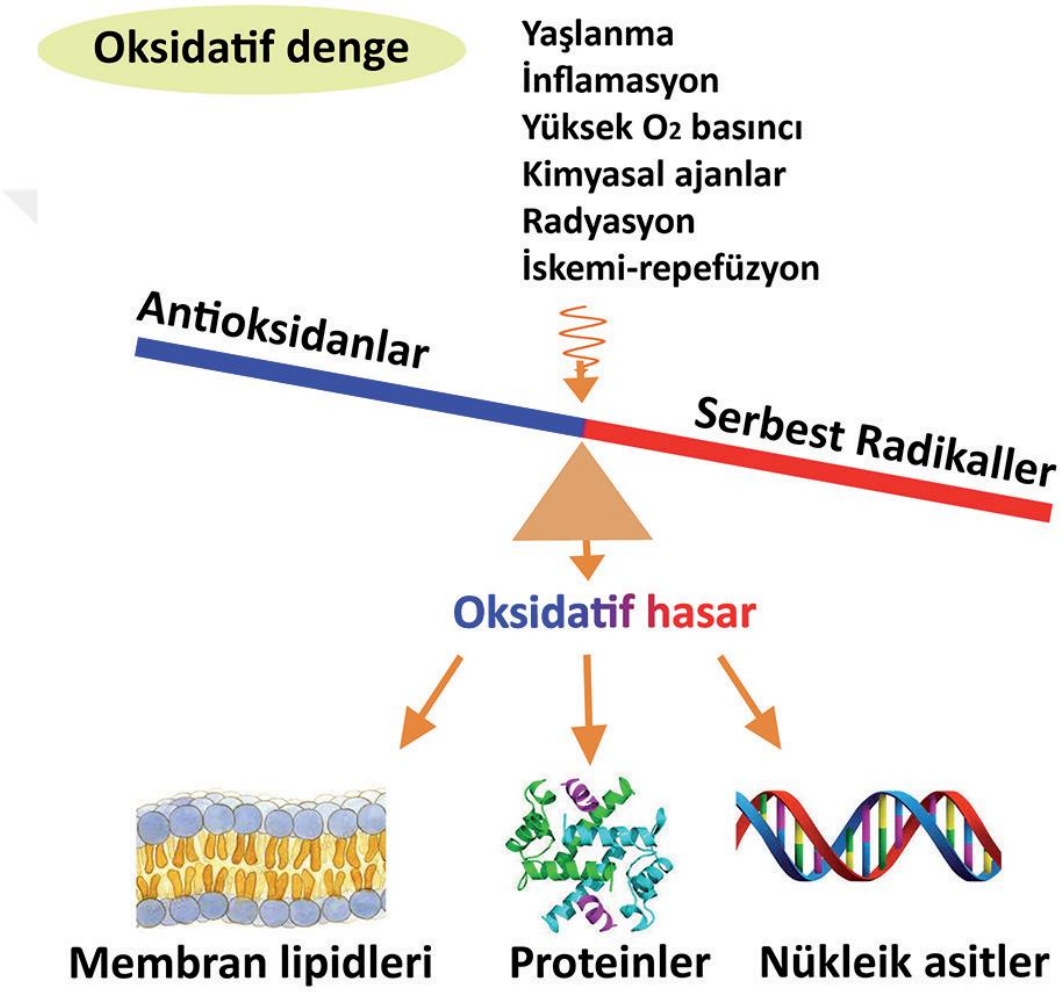
Şekil 2.17.NF-κB sinyalizasyonun temel bileşenleri[166]

NF-kB ile ilgili yapılan son çalışmalar, NF-kB'nin aktif olmuş şekilde, aterosklerotik lezyonlardaki DNA'ya bağlanabildiğini göstermektedir. Elektroforetik mobilite değişim yöntemi(EMSA: bu yöntemle izole edilmiş çekirdek proteinleri, radioaktif işaretli oligonükleotid içeren bir protein/DNA alanına bağlanır, kulanılan deneylerde aterosklerotik alanlarda, ateroskleroz olmayan alanlara göre dokudaki NF-kB aktivitasyonunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir[169].Aterosklerotik lezyonlarda TNF-αve IL-1 gibibirçok sitokininNF-kB' yi aktive ettiği ve aynı zamanda aterogenezde yer alan fibronektin gibi diğer faktörlerin de NF-kB'yiaktive ettiği gösterilmiştir[170-173].

Erken ve ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda bulunan okside LDL'ninve serbest radikallerinde NF-kB 'nin potensiyel stimulatörü olduğu ifade edilmiştir[174-176].

2.4.8 Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Oksidatif stres, hücre metabolizması ile oluşan hidrojen radikali, süperoksid radikali ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucunda oksidatif dengenin bozulması ile karakterize, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olması durumu olarak tanımlanır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Oksidatif denge[178]

Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırarak bir hidrojen atomu koparmak yolu ile oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar ve sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküler hasarlanarak hücre zedelenmasi veya hücre ölümü meydana gelir. Oksidatif stres ile oluşan oksijen toksitesi ilk dafa 1954 yılında Rebecca Gerschman, Daniel Gilbert ve ark.[177] tarafından akciğer dokusunda gösterilmiştir.

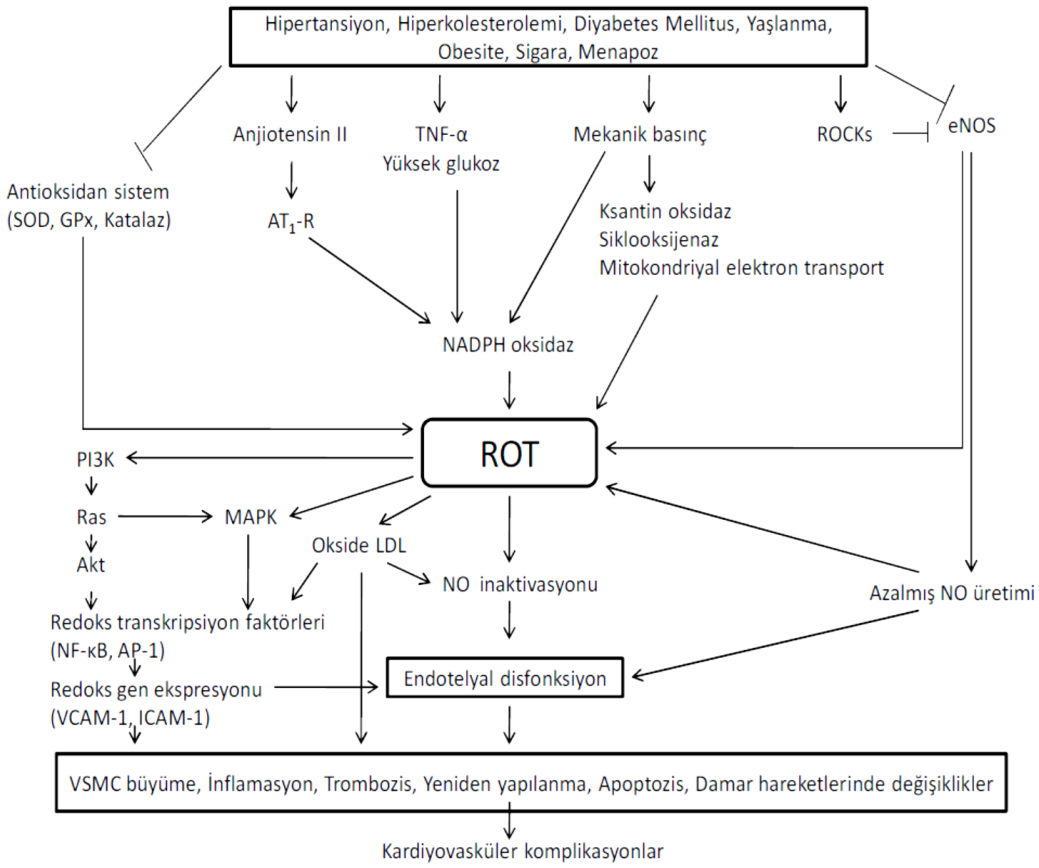
Hücrede oksijenin %90'ı oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondrilerde tüketilir ve bunların %2'si ROT(reaktif oksijen türleri) adını alan ürünlere dönüşür. Genellikle kararsız ve çok reaktif olup, çevredeki atom ve moleküllere saldırırlar, kısa ömürlü, kolay etkileşime girmeleri ile çok toksik ürünlerdir. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali(O_2^-), Hidroksil radikali(OH •) ve Hidrojen peroksit(H_2O_2)'dir.[178].

Tüm aerob hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda süperoksit radikali, iki elektron alarak indirgenmesi ile de hidrojen peroksit oluşur. Üçüncü elektronun ilavesi ile hidroksil radikali meydana gelir[179].

Hidroksil radikali(OH •), çok reaktif ve kısa ömürlü bir ajan olup, nonradikal moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatabilme kapasitesine sahip olması nedeni ile büyük hasara yol açabilme özelliğindedir.[179]

Nitrik Oksit, Singlet Oksijen, Hipokloröz Asit, Perhidroksil Radikali, Peroksil Radikali diğer reaktif oksijen çeşitleri olarak sayılabilir.

Aterosklerozun etiyopatogenezinde oksidatif stresin'in önemli rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri, LDL'nin oksidasyonu, endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücrelerinde büyüme ve monositlerin migrasyonu gibi etkilerle ateroskleroz gelişimine katkı verirler[180]. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde başlangic basamağı oluşturur ve ROT ile indüklenen endotelyal disfonksyon mekanizmaları şekil 19'da gösterilmiştir[181].



Şekil 2.19.ROT'un uyardığı endotelyal disfonksiyon mekanizmaları.NO: Nitrik Oksit, ROCK: Rho İlişkili Kinaz, SOD: SüperoksitDismutaz, VSMC: Vasküler Düz Kas Hücresi, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1, MAPK: Mitojen ile Aktive Edilen Protein Kinaz, AP-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1, PI3K: Fosfotidilinositol-3-Kinaz, ROT: Reaktif Oksijen Türleri, NF-kB: Nükleer Faktör-kB, eNOS: Endotelyal NO Sentaz[182].

Majör vasküler ROT olan O2•¯ ve diğer radikaller, NO ile reaksiyona girerek endotelyal disfonksiyona sebep olurlarve peroksinitrit oluşumuna yol açar. Peroksi nitrit potent bir antioksidan olup; proteinlerde, lipidlerde ve DNA'da oksidasyona neden olur, aynı zamanda ROT, vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziyi uyarır. Dahası ROT düzeylerinin artması, çeşitli mekanizmalar yolu ile damarlarda proinflamatuvar gelişimi başlatırlar. Bu proinflamatuvar durum; lökosit adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin, NO düzeylerindeki azalma veya Ang-II-bağımlı yollar ile aktivasyonu sonucunda daha da ilerler[182].

3.MATERYAL VE METOD

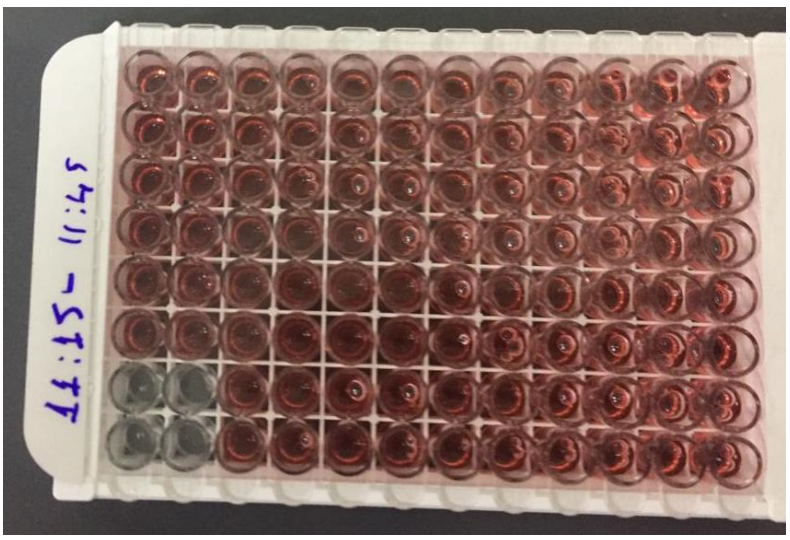
Çalışmamıza "Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınan (Tarih: 03.12.2020 – Karar no: A46) ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yatan, anjiyografi ile nonobstrüktif koroner arter hastalığı (30 hasta) ve obstrüktif koroner arter hastalığı (30 hasta) tanısı konulan 60 hasta ve 20 kontrol ile birlikte toplamda 80 kişi dahil edildi. Kanser hastaları, diyabet hastaları, ciddi sistemik enfeksiyonu bulunan hastalar, yanık vakaları, herhangi bir endokrin hastalığı (Cushing sendromu, hipotiroidi, hipertiroidi) olanlar, kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer yetmezliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan kişiler; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından değerlendirildi. Ayrıca bu kişilerin durumlarını takip etmek amacıyla LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri gibi rutin biyokimyasal parametreler Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında tayin edildi. Hastalardan çalışmamızda tayin edeceğimiz parametreler için kan alındı ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında, 1000g'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri eppendorflara bölündü ve laboratuvar çalışmaları dönemine kadar -20º C'de muhafaza edildi. Çalışmamızda TWEAK, Fn-14, IL-6, NF-KB, hs-CRP, HbA1c ve total antioksidan kapasite (TAS) düzeyleri ELISA yöntemi ile tayin edildi (Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4).

3.1. ELISA YÖNTEMİ PROTOKOLLERİ

3.1.1 TWEAK, NF-kB, IL-6 protokolü

- Standartlar, Biyotin bağlı antikor, HRP işaretli Avidin ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- 100 µl standart, blank ve örnekler plakada daha önceden belirlenmiş kuyucuklara pipetlendi. Köpük olmamasına dikkat edildi.
- 37°C'de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi.
- Her kuyucuğaBiyotin bağlı antikor solüsyonundan 100 µl pipetlendi.
- 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi, kuyucuklara 350 µl yıkama tamponundan ilave edildi ve 1 dakika beklendi. Bu yıkama işlemi 3 kere tekrar edildi.
- 100 µl HRP Konjügat solüsyonundan her kuyuya pipetlendi.
- 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi, kuyucuklara 350 µl yıkama tamponundan ilave edildi ve 1 dakika beklendi. Bu yıkama işlemi 6 kere tekrar edildi.
- Her kuyucuğa 90 µl TMB Substrat solüsyonundan pipetlendi.
- 37°C'de 15 dakika boyunca herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 450 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucusu kullanılarak absorbanslar okundu.



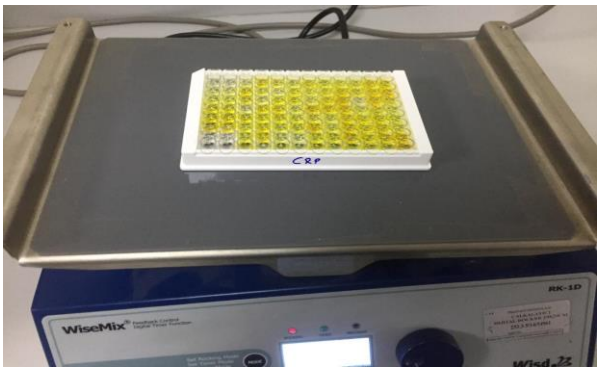
Şekil 3.1. ELISA yönteminde standartların ve nümunelerin yüklenmesi.

3.1.2. hs-CRP protokolü

- Kit içerisindeki tüm malzemeler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, serum sulandırma çözeltisi ve yıkama tamponu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- Hasta ve kontrol grubu serumları, kullanılmadan önce 100 kat sulandırıldı.
- Daha önceden belirlenmişkuyucuklara, CRP standartları ve sulandırılmış serumlardan 10 µL pipetlendi.
- Her bir kuyucuğa, 100 µl CRP enzim konjugatıpipetlendi.
- Solüsyonların iyice karışması için 30 saniye çalkalayıcıya konuldu.
- Oda sıcaklığında 45 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi. Kuyucuklar 5defadeiyonize su ile yıkandı ve kâğıt havlu yardımıyla içerisinde sıvı kalmaması sağlandı.
- Her kuyucuğa 100 µL TMB solüsyonu pipetlendi ve 10 saniye boyunca hafifçe karıştırıldı. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğa100 µl Stop solüsyonu pipetlendi ve 30 saniye boyunca çalkalandı.
- 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucusu kullanılarak absorbanslar okundu.



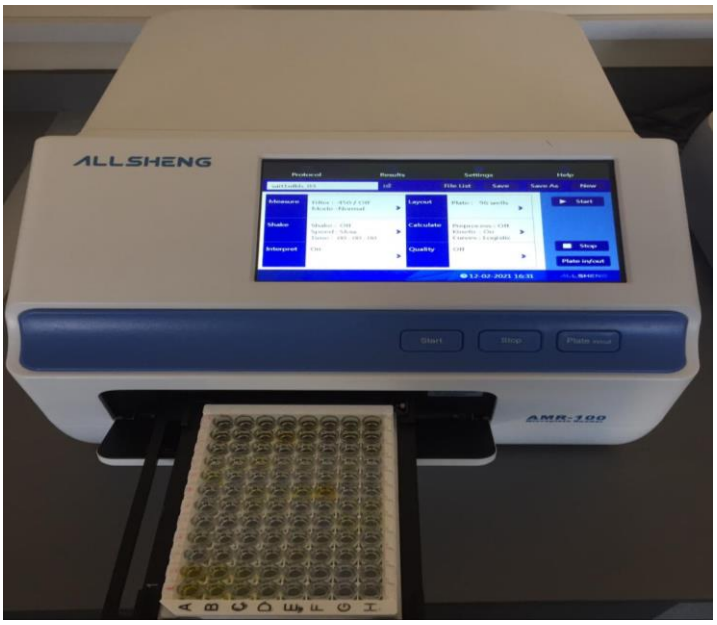
Şekil 3.2. ELISA yönteminde çalkalayıcı kullanımı.



Şekil 3.3. ELISA yönteminde stop solüsyonunun yüklenmesi.

3.1.3. HbA1Cve TASprotokolü

- Tümreaktiflerodasıcaklığınagetirildi. Standartlar, çözeltilerveyıkamatamponu kit talimatlarınagörehazırlandı.
- Uygun kuyucuklara 50 µl standartlar eklendi.
- Hasta ve kontrol grubuna ait örneklerden 40 µl kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra aynı kuyucuklara 10 µl anti-HbA1C (veya TAS) antikoru eklendi.
- Standartve örnek kuyucuklara 50 µlstreptavidin-HRPpipetlendi.
- 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi, kuyucuklara 350 µl yıkama tamponundan ilave edildi ve 1 dakika beklendi. Bu yıkama işlemi 5defa tekrar edildi.
- Her kuyucuğaönce 50 µL Substrat A solüsyonu, daha sonra ise 50 µL Substrat B solüsyonu pipetlendi.
- 37°C'de 10 dakika boyunca herhangi bir hava akımından ve diğer sıcaklık dalgalanmalarından uzak tutularak karanlıkta inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğa 50 µl Stop solüsyonu pipetlendi.
- 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucusu kullanılarak absorbanslar okundu.



Şekil 3.4. ELISA yönteminde 450 nm'de absorbans okuma aşaması.

3.2. Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler

İstatistiksel analizde SPSS programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için, ortalama değer±SD (standart sapma)kullanıldı. Sigara kullanımı oranı, yüzdelik değer (%) olarak verildi. İkili grupların sürekli değişkenlerinin karşılaştırılması student's t testi ile yapıldı. Sonuçlar $p \leq 0.05$ ise, anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmanın değişkenleri arasındaki korelasyonlar, sürekli değişkenler içingeliştirilen Pearsonkorelasyon yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar $p \leq 0.05$ ise, anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Nonobstrüktif koroner arter hastalığı olan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de, biyokimyasal parametreleri ise Tablo 4.2'de gösterildi. Obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.3'te, biyokimyasal parametreleri ise Tablo 4.4'te gösterildi. Kontrol grubundaki kişilerin demografik özellikleri Tablo 4.5'te, biyokimyasal parametreleri ise Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.1. Nonobstruktif koroner arter grubu hastaların demografik özellikleri.

HASTA	YAŞ	CINSIYET E*1 K*2	SİGARA	T.KOL	HDL	LDL	TG	HBA1C (ng/mL)
H.A	56	1	1	166	47	106	162	34,744
H.T	55	1	1	156	69	93	87	52,924
F.D	58	1	1	160	41	106	65	13,938
A.Ş	42	1	2	204	59	126	217	17,574
İ.G	60	1	2	166	26	121	164	26,462
B.H	72	1	2	110	31	66	148	13,130
C.Y	75	1	2	108	35	81	113	70,700
M.Y	56	1	2	282	38	193	160	21,412
C.Y	71	1	2	110	39	151	121	116,554
A.D	56	2	2	154	56	88	116	23,634
H.K	75	2	2	117	51	66	107	20,000
M.D	50	2	2	198	69	132	76	19,392
Y.Y	48	2	2	184	63	94	198	12,322
C.K	67	2	2	200	53	112	353	62,014
O.Ö	78	1	2	123	35	74	59	26,058
İ.S	66	1	2	135	53	86	79	101,808
M.Ç	74	1	2	141	43	81	133	14,544
M.A	52	1	2	121	41	65	149	30,704
S.Ö	54	1	1	254	40	160	336	67,872
D.Y	59	1	2	180	29	128	210	66,660
H.G	61	1	2	113	93	36	65	78,578
F.A	58	2	2	145	52	78	113	13,938
Z.Y	53	2	2	187	43	126	156	198,768
H.Z	69	2	2	233	39	152	260	76,760
F.K	46	2	2	162	48	150	224	80,800
Ö.A	42	2	1	260	102	192	90	41,208
H.M	81	2	2	179	80	98	186	36,764
S.Ç	75	2	2	272	69	188	94	71,104
D.K	47	2	1	175	33	71	304	37,572
A.Y	60	2	2	198	37	133	140	95,950

Tablo 4.2.Nonobstruktif koroner arter grubu hastaların TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri.

HASTA	IL-6 (pg/mL)	NFKB (ng/mL)	TWEAK (pg/mL)	TAS (U/mL)	FN-14 (pg/mL)	HS-CRP (mg/L)
H.A	7,296	9,695	421,85	1,047	135,95	1,151
H.T	40,416	4,061	624,96	0,906	232,48	0,739
F.D	12,96	9,340	718,70	1,560	245,35	2,294
A.Ş	9,408	2,843	390,60	1,002	183,41	1,675
İ.G	6,336	2,331	390,60	0,923	180,19	0,522
B.H	12,096	3,858	406,22	1,047	1036,92	1,318
C.Y	16,8	9,442	421,85	0,731	279,95	2,190
M.Y	10,368	3,350	468,72	1,262	301,36	0,533
C.Y	24,96	5,279	937,44	1,689	137,56	0,599
A.D	14,88	5,482	429,66	0,889	410,26	1,497
H.K	12,384	3,350	460,91	1,044	156,87	0,690
M.D	19,2	4,365	554,65	0,884	156,06	2,236
Y.Y	11,904	2,175	382,79	0,946	143,19	0,906
C.K	17,664	9,594	437,47	1,017	151,23	2,239
O.Ö	13,152	3,452	390,60	0,630	563,91	0,164
İ.S	13,344	17,259	406,22	1,212	156,87	0,781
M.Ç	7,584	2,792	359,35	1,227	137,56	0,168
M.A	27,648	5,635	406,22	0,993	156,06	0,277
S.Ö	20,256	3,706	359,35	0,832	239,72	0,669
D.Y	17,664	6,954	757,76	1,032	225,24	0,350
H.G	11,52	6,142	437,47	0,904	159,28	1,727
F.A	12,96	6,599	492,16	1,560	147,21	0,106
Z.Y	21,024	7,107	421,85	2,449	188,24	1,548
H.Z	17,28	6,701	453,10	0,820	165,71	1,076
F.K	19,488	10,305	414,04	1,047	144,80	2,953
Ö.A	17,664	7,208	632,77	3,071	520,47	0,411
H.M	241,728	13,198	664,02	1,262	261,44	3,871
S.Ç	8,928	12,487	359,35	1,585	170,54	1,009
D.K	10,08	3,147	406,22	1,622	219,61	1,331
A.Y	29,184	5,838	406,22	0,820	211,57	1,263

Tablo 4.3. Obstruktif koroner arter grubu hastaların demografik özellikleri.

HASTA	YAŞ	CİNSİYET E*1 K*2	SİGARA	T.KOL	HDL	LDL	TG	HBA1C (ng/mL)
A.B	64	1	2	135	47	80	114	20,402
T.K	53	1	2	187	42	139	96	33,330
T.Y	52	1	2	209	45	149	92	140,592
M.F	60	1	2	131	30	83	243	14,746
İ.E	65	1	2	172	37	118	163	14,544
M.Ç	53	1	2	146	40	107	93	73,124
Z.Y	61	1	1	172	35	127	141	13,332
C.G	65	1	2	157	38	105	81	66,660
G.O	54	1	2	94	33	44	155	69,690
B.G	71	1	2	169	34	117	77	34,946
F.B	59	2	2	150	55	103	85	14,140
K.D	52	2	2	157	58	97	68	58,580
H.Ö	40	2	1	156	50	95	148	11,716
A.G	50	2	2	190	27	82	670	38,380
H.A	75	2	2	96	33	48	147	29,088
Ş.C	69	2	2	127	42	71	91	57,974
G.Ç	62	1	2	150	29	45	230	42,218
C.K	56	1	1	208	46	140	162	70,094
C.D	40	1	1	146	33	101	87	56,358
A.C.K	73	1	1	106	30	56	103	56,964
M.A	56	1	2	115	48	57	120	89,890
O.K	53	1	2	118	42	67	94	220,786
B.E	59	1	2	199	40	137	229	55,146
N.E	58	1	2	146	46	144	72	9,898
Y.Ş	56	1	2	176	43	124	76	15,150
R.D	55	1	1	187	45	127	130	26,866
Z.K	66	1	2	176	42	76	62	20,806
H.T	49	1	1	148	28	123	183	31,714
H.A.G	62	2	1	244	48	182	321	14,544
F.K	56	2	2	124	44	80	52	106,656

Tablo 4.4. Obstruktif koroner arter grubu hastaların TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri.

HASTA	IL-6 (pg/mL)	NFKB (ng/mL)	TWEAK (pg/mL)	TAS (U/mL)	FN-14 (pg/mL)	HS-CRP (mg/L)
A.B	13,056	2,538	406,22	1,015	108,60	0,699
T.K	9,024	3,858	367,16	0,943	154,45	0,564
T.Y	12,384	4,416	460,91	3,150	220,42	2,055
M.F	7,776	3,655	398,41	1,007	171,35	0,186
İ.E	9,408	3,147	414,04	1,543	109,40	2,461
M.Ç	17,376	5,178	406,22	0,894	433,59	0,127
Z.Y	10,848	3,706	398,41	1,069	108,60	1,466
C.G	15,936	5,127	601,52	1,020	225,24	3,210
G.O	25,92	29,188	406,22	0,760	158,47	1,745
B.G	8,544	3,959	398,41	0,835	234,90	0,754
F.B	23,232	7,360	1078,06	1,015	255,01	1,404
K.D	9,984	5,838	429,66	1,805	326,60	2,732
H.Ö	14,976	3,959	453,10	1,346	163,30	1,666
A.G	21,408	3,503	351,54	1,252	198,14	2,314
H.A	14,112	3,756	367,16	1,099	166,52	0,307
Ş.C	12,384	8,325	359,35	0,563	160,89	0,296
G.Ç	75,84	7,411	398,41	1,044	181,80	0,845
C.K	12,288	14,010	492,16	1,242	353,15	3,959
C.D	10,08	5,076	476,53	1,785	193,87	0,448
A.C.K	65,28	2,792	374,98	2,355	174,01	0,156
M.A	8,928	4,365	406,22	1,099	109,40	0,515
O.K	77,76	5,228	421,85	3,810	369,24	0,964
B.E	12,192	7,208	499,97	0,664	171,35	1,014
N.E	16,32	9,391	476,53	0,899	179,39	2,731
Y.Ş	15,456	13,503	437,47	1,202	793,98	1,630
R.D	13,536	2,843	359,35	1,027	195,73	0,485
Z.K	10,752	4,061	429,66	1,143	102,97	0,571
H.T	27,648	5,635	421,85	0,993	304,08	0,854
H.A.G	8,64	2,893	484,34	1,123	230,87	0,960
F.K	8,736	4,873	406,22	1,506	200,31	1,174

Tablo 4.5. Kontrol grubunun demografik özellikleri.

HASTA	YAŞ	CINSIYET E*1 K*2	SİGARA	T.KOL	HDL	LDL	TG	HBA1C (ng/mL)
İ.D	53	2	2	184	87	84	65	57,772
S.M	34	2	1	208	56	125	115	79,386
M.İ	32	2	1	184	64	103	61	28,482
S.Y	44	2	2	173	55	111	47	13,534
H.A	40	2	1	153	47	138	52	57,368
E.T	45	2	1	265	56	190	96	56,560
G.D	26	2	1	218	55	133	119	67,670
L.U	55	2	1	118	62	114	62	44,056
F.G	44	2	2	214	39	134	204	14,746
M.B	31	2	1	197	69	106	112	26,462
Y.Ü	46	1	2	198	37	116	227	14,342
T.A	40	1	1	139	42	72	89	30,906
A.A	37	1	2	128	31	70	146	70,700
F.S	34	1	2	128	22	71	129	36,360
F.A	50	1	2	280	45	210	236	132,916
N.B	38	1	2	115	34	63	90	74,336
H.K	55	1	1	210	35	130	160	138,572
E.H	23	1	1	187	52	116	47	89,890
A.M	29	1	1	174	38	98	426	46,843
G.G	40	1	2	172	40	95	182	280,174

Tablo 4.6. Kontrol grubunun TWEAK ve ilişkili biyokimyasal parametrelerinin değerleri.

HASTA	IL-6 (pg/mL)	NFKB (ng/mL)	TWEAK (pg/mL)	TAS (U/mL)	FN-14 (pg/mL)	HS-CRP (mg/L)
İ.D	25,44	5,635	437,47	0,862	308,10	0,397
S.M	11,136	8,426	437,47	0,941	292,82	0,343
M.İ	21,312	3,706	429,66	0,901	103,77	1,255
S.Y	30,24	4,162	382,79	0,701	343,50	0,250
H.A	9,696	4,924	437,47	6,498	233,29	0,232
E.T	7,488	13,655	406,22	4,474	213,18	1,893
G.D	9,12	4,619	460,91	1,232	124,69	1,279
L.U	7,488	10,711	390,60	6,755	143,99	0,374
F.G	7,68	3,959	453,10	1,185	323,38	0,666
M.B	28,032	3,046	421,85	1,785	113,43	0,295
Y.Ü	19,296	4,924	523,40	1,309	390,96	0,698
T.A	19,296	4,416	445,28	1,109	137,56	0,365
A.A	4,2912	6,853	443,08	3,462	163,30	0,428
F.S	33,408	9,746	406,22	0,494	172,15	1,264
F.A	17,28	4,873	437,47	1,309	189,04	1,703
N.B	14,976	4,162	390,60	1,701	168,93	1,191
H.K	7,008	10,558	382,79	1,701	228,18	1,320
E.H	7,968	4,721	374,98	1,286	222,03	1,164
A.M	10,1952	4,873	453,10	6,748	296,03	0,833
G.G	12,096	2,223	484,34	4,755	206,74	0,520

Kontrol grubu, nonobstruktif koroner arter hastalığı grubu ve obstruktif koroner arter hastalığı grubunun demografik özellikleri ve kan biyokimyasına ait ortalama değerler Tablo 4.7'de gösterildi. Yine aynı gruplardaki kişilerin TWEAK ve ilişkili parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 4.8'de gösterildi. Gruplar arasındaki korelasyon verileri Tablo 4.9, Tablo 4.10 ve Tablo 4.11'de gösterildi. Demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerin Pearson korelasyon bulguları Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.7. Kontrol grubu, nonobstruktif koroner arter hastaları ve obstruktif koroner arter hastalarının demografik özelliklerine ve kan biyokimyasına ait değerleri.

	Kontrol (n=20)	**Nonobstruktif koroner arter hastalığı (n=30)**	**Obstruktif koroner arter hastalığı (n=30)**
Yaş	39,80 ± 9,31	60,53 ± 11,06	58,13 ± 8,36
HDL kolesterol (mg/dL)	48,30 ± 15,21	50,47 ± 18,46	40,33 ± 7,96
LDL kolesterol (mg/dL)	113,95 ± 37,39	111,77 ± 40,59	100,80 ± 34,93
Total kolesterol (mg/dL)	182,25 ± 44,80	173,10 ± 49,53	156,37 ± 35,28
Trigliserit (mg/dL)	133,25 ± 90,60	156,17 ± 78,57	146,17 ± 116,98
HbA1c (ng/mL)	68,05 ± 60,95	51,46 ± 40,92	50,27 ± 44,89
Sigara	9 (% 45)	24 (% 80)	22 (% 73)

Sonuçlar ortalama ± SD ve sayı (yüzde)şeklinde verilmiştir.
Grupların karşılaştırılmasında student'st-testi kullanılmıştır.

Tablo 4.8. Kontrol grubu, nonobstruktif koroner arter hastaları ve obstruktif koroner arter hastalarının IL6, NF-KB, TWEAK, TAS, Fn-14 ve hs-CRP düzeyleri.

	Kontrol (n=20)	**Nonobstruktif koroner arter hastalığı (n=30)**	**Obstruktif koroner arter hastalığı (n=30)**
IL6 (pg/mL)	15,17 ± 8,69	23,53 ± 7,48	19,66 ±18,85
NF-KB (ng/mL)	6,00 ± 3,01	6,45 ± 3,62	6,22 ± 5,17
TWEAK (pg/mL)	429,94 ± 37,07	480,43 ± 138,15	446,06 ± 130,45
TAS (U/mL)	2,46 ± 2,15	1,20 ± 0,51	1,30 ± 0,69
Fn-14 (pg/mL)	218,75 ± 82,73	247,30 ± 183,30	225,18 ± 134,80
hs-CRP (mg/L)	0,82 ± 0,51	1,20 ± 0,89	1,27 ± 0,99

Sonuçlar ortalama ± SDşeklinde verilmiştir.
Grupların karşılaştırılmasında student'st-testi kullanılmıştır.

Tablo 4.9. Kontrol grubu-nonobstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri.

	p
Yaş	0,293
Cinsiyet	0,771
Total kolesterol	0,570
HDL kolesterol	0,499
LDL kolesterol	0,337
Trigliserit	0,761
HbA1c	0,461
IL6	0,297
NF-KB	0,497
TWEAK	**0,001***
TAS	**0,000***
Fn-14	0,213
hs-CRP	**0,045***
Sigara	**0,003***

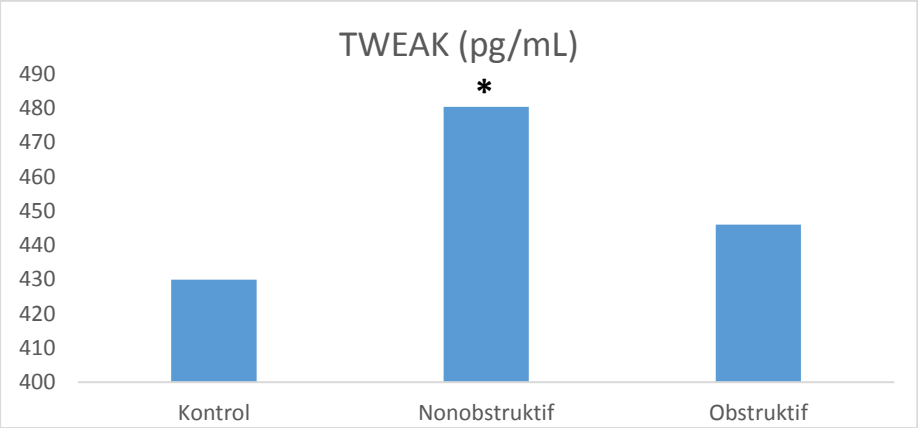
Anlamlılık değerleri student'st-test kullanılarak hesaplanmıştır.
p≤0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların sigara içme oranı kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,003) (Tablo 4.7) (Tablo 4.9).

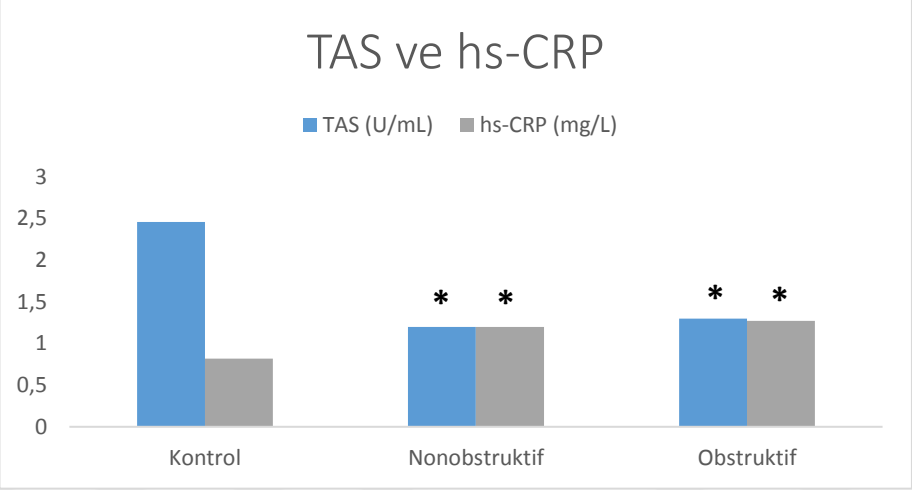
Çalışmamızda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TWEAK düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,001) (Şekil 4.1) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9).

Çalışmamızda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TAS düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,000) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9).

Çalışmamızda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,045) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9).



Şekil 4.1. TWEAK'e ait histogram.



Şekil 4.2. TAS ve hs-CRP'ye aithistogram.

Tablo 4.10. Kontrol grubu-obstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri.

	p
Yaş	0,535
Cinsiyet	**0,025***
Total kolesterol	0,363
HDL kolesterol	**0,004***
LDL kolesterol	0,750
Trigliserit	0,843
HbA1c	0,486
IL6	0,167
NF-KB	0,465
TWEAK	0,131
TAS	**0,000***
Fn-14	0,468
hs-CRP	**0,011***
Sigara	**0,035***

Anlamlılık değerleri student'st-test kullanılarak hesaplanmıştır.
$p \leq 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların sigara içme oranı kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,035) (Tablo 4.7) (Tablo 4.10).

Çalışmamızda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,004) (Tablo 4.7) (Tablo 4.10).

Çalışmamızda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TAS düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,000) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.10).

Çalışmamızda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,011) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11.Nonobstruktif koroner arter hastalığı grubu-obstruktif koroner arter hastalığı grubu p değerleri.

	p
Yaş	0,065
Cinsiyet	**0,008***
Total kolesterol	0,099
HDL kolesterol	**0,001***
LDL kolesterol	0,397
Trigliserit	0,622
HbA1c	0,982
IL6	0,554
NF-KB	0,719
TWEAK	0,182
TAS	0,377
Fn-14	0,454
hs-CRP	0,449
Sigara	0,231

Anlamlılık değerleri student'st-test kullanılarak hesaplanmıştır.
p≤0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların HDL kolesterol düzeyleri nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,001) (Tablo 4.7) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12.Demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon bulguları.

		Yaş	Total k.	HDL	LDL	Trigliserit	HbA1c
Yaş	r	1,000	-0,233	-0,108	-0,132	-0,043	-0,113
	p	0,000	**0,038***	0,339	0,243	0,708	0,318
Total k.	r		1,000	0,267	0,834	0,284	0,032
	p		0,000	**0,017***	**0,000***	**0,011***	0,781
HDL	r			1,000	0,173	-0,299	-0,048
	p			0,000	0,125	**0,007***	0,674
LDL	r				1,000	0,097	0,064
	p				0,000	0,391	0,571
Trigliserit	r					1,000	-0,026
	p					0,000	0,819
HbA1c	r						1,000
	p						0,000

Çalışmanın değişkenleri arasındaki korelasyonlar, sürekli değişkenler için geliştirilen Pearson korelasyon yöntemiyle analiz edildi. r değeri korelasyon katsayısını, p değeri ise istatistiksel anlamlılık değerini ifade etmektedir. Sonuçlar p≤0.05 ise, anlamlı olarak kabul edildi.

- Total kolesterol ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu (r=-0,233 , p=0,038).
- Total kolesterol ile HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,267 , p=0,017).
- Total kolesterol ile LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,834 , p=0,000).
- Total kolesterol ile trigliserit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,284 , p=0,011).
- HDL kolesterol ile trigliserit arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulundu (r=-0,299 , p=0,007)

Tablo 4.13.Biyokimyasal parametrelerin korelasyon bulguları.

		IL6	NF-KB	TWEAK	TAS	Fn-14	hs-CRP
IL6	r	1,000	0,178	0,207	-0,038	0,037	0,281
	p	0,000	0,114	**0,045***	0,739	0,747	**0,011***
NF-KB	r		1,000	0,072	0,018	0,044	0,358
	p		0,000	0,527	0,875	0,698	**0,001***
TWEAK	r			1,000	-0,004	0,045	0,161
	p			0,000	0,973	0,694	0,153
TAS	r				1,000	0,004	-0,120
	p				0,000	0,972	0,288
Fn-14	r					1,000	0,031
	p					0,000	0,784
hs-CRP	r						1,000
	p						0,000

Çalışmanın değişkenleri arasındaki korelasyonlar, sürekli değişkenler için geliştirilen Pearson korelasyon yöntemiyle analiz edildi. r değeri korelasyon katsayısını, p değeri ise istatistiksel anlamlılık değerini ifade etmektedir. Sonuçlar $p \leq 0.05$ ise, anlamlı olarak kabul edildi.

- IL6 ile TWEAK arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,207 , p=0,045).
- IL6 ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,281 , p=0,011).
- NF-KB ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,358 , p=0,001).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygınlığı gittikçe artmakta olan koroner arter hastalığı (KAH), ülkemizde de mortalite ve morbidite'nin en önemli nedenlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. Özellikle 55-65 yaş üstü hastalarda ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta olup, ülkemizde yaklaşık iki milyon civarında kişinin KAH'sı olduğu belirtilmektedir[1,2]. KAH'nın patogenezinde en önemli nedenlerin başında ateroskleroz gelmektedir. Ateroskleroz uzun yıllar boyunca damar üzerinde pasif bir lipit depolanması olarak düşünülmüş, zaman içinde birikimin artmasıyla damarların tamamen tıkandığı ve sonucta kalp kaslarına kan akımının azalması nedeniyle oluşan miyokardiskemisi ile sonuclanan bir patoloji sanılmıştır. Ancak günümüzde ateroskleroz'u, çocukluk yaşlarında başlayan, adölesans döneminde ve ileri yaşlarda klinik semptomlar veren, multifaktöriyel ve çok aşamalı bir hastalık olarak tarif etmekteyiz. Sürecin her basamağında kronik inflamasyon ve çeşitli risk faktörleri rol alarak gelişimi hızlandırmaktadır[3,4]. Endotel hasarı aterosklerozun tetikleyici basamağı olarak görülmektedir. Hasar sonrası plazmadan subendotelyal bölgeye LDL geçişi artmakta ve bu bölgede oksidatif stres faktörlerinin etkisi ile okside LDL'ye dönüşüm hızlanmaktadır. Süreçte, inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımındaki artış da LDL oksidasyonunu arttırıcı katkı sağlamaktadır. Okside LDL artışına bağlı olarak köpük hücre oluşumu hızlı bir şekilde gelişir ve düz kas hücreleri ile birlikte arterin intima tabakasında plak gelişine yol açar. Plak yapıları ileri süreçte yırtılarak trombozu tetikler ve lümenin tıkanmasına neden olur [5-10].

Son yıllarda TNF ailesinin bir üyesi olan TWEAK'inendoteldisfonksiyonu, tip 2 diyabet gelişimi ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini ileri süren araştırmalar yayınlanmıştır[11,12].[13,14 19]

Yaptığımız literatür taramalarında TWEAK'i özellikle nonobstrüktif koroner arter hastalarında irdeleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu bulgulardan yola çıkarak hazırlamış olduğumuz tez çalışmamızda nonobstrüktif ve obstrüktif koroner arter hastalarında bir biyomarker olarak TWEAK ve onunla ilişkili olan Fn-14, İnterlökin-6 (IL-6), Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB), yüksek duyarlıklı C-Reaktif protein (hs-CRP) ve total antioksidan kapasite parametrelerini inceleyerek aralarındaki muhtemel ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar EtikKurulu’ndan onay alınan (Tarih: 03.12.2020 – Karar no: A46) ve Cerrahpaşa TıpFakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yatan, anjiyografi ile nonobstrüktif koronerarter hastalığı (30 hasta) ve obstrüktif koroner arter hastalığı (30 hasta) tanısı konulan60 hasta ve 20 kontrol ile birlikte toplamda 80 kişi dahil edildi. Kanser hastaları, ciddi sistemik enfeksiyonu bulunan hastalar, yanık vakaları, herhangi bir endokrin hastalığı (Cushing sendromu, hipotiroidi, hipertiroidiv. s.) olanlar, kronik böbrekyetmezliği ve kronik karaciğer yetmezliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan kişiler; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından değerlendirildi. Çalışmamızda TWEAK, Fn-14, IL-6, NF-KB, hs-CRP, HbA1c vetotal antioksidan kapasite (TAS) düzeyleri ELISA yöntemi ile tayin edildi (Şekil 3.1,3.2, 3.3, 3.4).

Bilindiği gibi sigara içimi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında sıkı bir ilişki vardır. Sigara kullanımı, özellikle abdominal aorta ve alt ekstremitelerde aterom plaklarını artırmaktadır. Sigaraya bağlı aterosklerozu inceleyebilecek hayvan modelleri yoktur, ancak çeşitli gözlemlere dayalı veriler, sigaranın aterojenik etkilerini kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselterek, trombosit tepkilerini artırarak ve sekonder polisitemi indükleyerek kan viskozitesini artırmak yoluyla yaptığını düşündürmektedir, aynı zamanda endotel disfonksiyonu tarafından indüklenen değişmiş vasküler reaktivite ve nikotin damar tonusunun artmasını kolaylaştırır. Sigara, ayrıca HDL kolesterolünü azaltır ve LDL kolesterolün oksidasyonunu, muhtemelen sigara dumanındaki serbest radikaller yoluyla kolaylaştırır. Bir hipoteze göre de sigara dumanı ve içindeki metabolitler mutajenik bir etki göstererek damar düz kas hücrelerinin monoklonal proliferasyonuna yol açabilirler.

Çalışmamızda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların sigara içme oranı kontrol grubundaki kişilere göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,003), aynı zamanda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların sigara içme oranı kontrol grubundaki kişilere göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(p=0,035).

KAH ve ateroskleroz patogenezi süreci içinde risk faktörlerinden, LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyinin yüksekliği ve HDL düzeyinin düşük olması önemli yer tutmaktadır.

Çalışmamızda, Total kolesterol ve LDL düzeylerinin her iki hasta grubunda da kontrol grubuna oranla istatiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde düşük olduğu, HDL düzeyinin obstruktif grupta kontrol grubuna oranla istatiksel olarak anlamlı düşük olduğu, trigliserit düzeylerinin ise her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir (tablo 4-7). Bu sonuçlar bizi her iki çalışma grubunda antihiperlipidemik tedavi kullanım durumunu retrospektif olarak incelenmeye sevk etti. Sonuç olarak, koroner anjiyografi öncesinde nonobstrüktif KAH'ı mevcut olan 30 kişiden 13 tanesinin antihiperlipidemik tedavi almamakta, 7 tanesi düşük veya orta yoğunluklu tedavi almakta ve 8 tanesinin yüksek yoğunluklu statin tedavisi almakta olduğu görüldü. Obstrüktif KAH grubunda ise yine koroner anjiyografi öncesinde sadece 2 hasta antihiperlipidemik tedavi almıyor iken 10 hastanın düşük veya orta yoğunluklu, 15 hastanın ise yüksek yoğunluklu statin tedavisi almakta olduğu anlaşıldı. Nonobstrüktif KAH grubunda 2 hastanın, obstrüktif KAH grubunda ise 3 hastanın verilerine retrospektif olarak ulaşılamadı. Elde edilen veriler, özellikle lipit parametreleri bakımından her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre klinik bakımdan beklediğimiz sonuçları neden alamadığımızı bize göstermektedir.

Çalışmamızda, hasta gruplarımızda diyabeti dışlama kriteri olarak kullandığımız HbA1c parametresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, her iki hasta grubunda da kontrol grubu ile aralarında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (tablo 4.7).

Oksidatif stres, hücre metabolizması ile oluşan hidrojen radikali, süperoksid radikali ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucunda oksidatif dengenin bozulması ile karakterize, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olması durumu olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırarak bir hidrojen atomu koparmak yolu ile oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar ve sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküler hasarlanarak hücre zedelenmasi veya hücre ölümü meydana gelir. Aterosklerozun etiyopatogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Enzimler (glutatyonperoksidaz, süperoksitdismutaz, katalaz), büyük moleküller (albümin, ferritin), küçük moleküller (ürik asit, glutatyon, bilirubin, vitaminC, vitamin E) gibi antioksidan olarak fonksiyon gören çeşitli ajanlardan oluşan antioksidan kapasite, serbest radikallere bağlı oluşan oksidatif strese karşı mücadele verirler[178-181].

Çalışmamızda, total antioksidan kapasite bulgularını değerlendirdiğimizde, obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TAS düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,000) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.10) , aynı zamanda nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TAS düzeyleri de kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,000) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9).

Elde etmiş olduğumuz bulgular, beklemiş olduğumuz şekilde klinik açıdan uyumlu olup, literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstermektedir [192-196].

CRP, dairesel pentametrik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesi olup (Şekil 2.13), ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut infeksiyonu olan hastalarda Streptococcuspneumonianın C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur ve öncelikle yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir[152].

Enfeksiyon, doku hasarı gibi olaylar, vücudda sistematik bir şekilde kısa sürede gelişen ve akut faz yanıtı olarak adlandırılan cevaba neden olur. CRP düzeyi, inflamasyonda kısa bir dönem içersinde (24-48 saat) plazmada önemli bir artış gösterir.

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti(AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği acıklanmış ve CRP‘nin kardiovasküler riski göstermede LDL kolestorole nazaran daha güçlü bir risk faktörü oldugu açıklanmıştır[157,158]. hs-CRP ölçümleri, kardiyovasküler hastalık göstergesi olarak konvansiyonel CRP ölçümlerine göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir[159].

WOSCOPS çalışmasında, hs-CRP düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış, yine Ridker ve arkadaşları tarafından yapılmış olan prospektif araştırmalarda yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler risk artışı ile paralellik gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı grubun diğer bir çalışmasında hs-CRP'nin kardiyovasküler risk belirlemesinde LDL kolesterole göre daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir[154,157-159].

Çalışmamızda, nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların hs-CRP düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,045) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9) aynı zamanda obstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların hs-CRP düzeyleri de kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,011) (Şekil 4.2) (Tablo 4.8) (Tablo 4.10).

Bu bulgular, yukarıda ifade etmiş olduğumuz çalışmalar ile bir paralellik göstermektedir.

Çalışmamızın ana parametresini oluşturan TWEAK (TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi), kalp, beyin, karaciğer, iskelet kası, böbrek gibi organlarda sentezlenen bir TNF ailesi üyesidir. Transmembran ve çözünür form olmak üzere iki formda bulunur[62,64,67].

Aktif hale gelmesi, reseptörüne bağlanarak olmaktadır. Reseptörün ifadesi normalde düşük olmakla birlikte ateroskleroz gibi patolojik durumlarda ekspresyonu artmaktadır.

TWEAK multi fonksiyonlu sitokin olup etikilediği hücre tipine ve yerine göre, hücre ölümü veya büyümesinin uyarılması, anjiogenezis, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (matriks metalloproteinaz-MMP1, IL-6, IL-8) salınımının uyarılması, kemik ve kıkırdak yıkımı gibi çeşitli işlevleri mevcuttur[63,72,73,74].

TWEAK'in otoimmun ve kronik inflamatuvar hastalıklar olan romatoid artrit(RA), sistemik lupuseritematozis (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve multipl skleroz (MS) hastalıkların tanısı, takip ve tedavisinde, aynı zamanda patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir[73,81,82].

Çalışmamızda, nonobstruktif koroner arter hastalığı grubundaki hastaların TWEAK düzeyleri kontrol grubundaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,001) (Şekil 4.1) (Tablo 4.8) (Tablo 4.9), obstrüktif koroner arter hastalığı grubunda ise TWEAK düzeyi kontrol grubuna oranla yüksek ancak istatiksel olarak anlamsız olarak saptandı.

Yapılan çalışmalarda, TWEAK'in insan vücudunda farklı olaylarda farklı roller üstlenebileceği görüşü ileri sürülmektedir. Ancak normal populasyonda serum düzeyinin tam olarak belirlenmemiş olması, hastalığın aktivitesi ve organ tutulumuna göre degişiklik göstermesi nedeni ile henüz tanı testi olarak kullanımının uygun olmadığı görülmektedir. Son dönem yapılan çalışmalar ile, TWEAK yolağının RA, sistemik lupuseritematozis ve multiplesklerozgibi çeşitli otoimmun ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolü ortaya konmuş ve hastalık aktivitesi ile serumda artış göstermiştir [81,87,89]. Diğer tarafdan skleroderma hastalarında yapılan bir çalışmada pulmoner fibroz gelişen grupta düzeyinin azaldığı gösterilmiştir[84] Kralish ve arkadaşlarının çalışmasında[189]; kontrol (sağlıklı) grubu, hemodiyaliz hastaları, hemodiyaliz+diyabet olan hastalarda TWEAK seviyeleri belirlenmiş ve diyabetik+diyaliz grubunda TWEAK seviyesinin anlamlı düştüğü gözlenmiş ve TWEAK'inateroskleroziçin risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yılmaz ve arkadaşları [190] TWEAK seviyesinin non-diyabetik kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastaların farklı evrelerinde ne yönde değiştiğini incelenmişler ve TWEAK düzeyi ile endotelyal fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Kronik böbrek yetmezliği evresi arttıkça TWEAK seviyesi azalmasına karşılık endotel disfonksiyonunun arttığını ileri sürmüşler ve TWEAK'in endotel disfonksiyondan bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır.[190]Fernandez-Laso ve arkadaşları [191] ise kronik böbrek yetmezliği hastalarında TWEAK seviyesiyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yapılan çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin evresi ilerledikçe TWEAK seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Düşük TWEAK seviyeleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur [191].

TWEAK/Fn 14 kompleksi , ateroskleroz patogenezinde çeşitli basamaklarda etkili olmaktadır. NF-Kb'yi aktive ederek proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırır, bu proteinler aterosklerotik plak gelişiminde rol oynar. Diğer yandan, LDL oksidasyonu ve okside LDL'nin makrofajlara girişini arttırarak köpük hücre

oluşumunda artışa neden olmaktadırlar. Bu bulgular TWEAK‘in ateroskleroz gelişiminde etkin olabileceği yönünde bize fikir vermektedir.

Biz çalışmamızda yukarıda ifade ettiğimiz şekilde nonobstruktif grupta, kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde TWEAK düzeyinde bir yükseklik saptadık, obstrüktif hasta grubunda ise anlamlı yükseklik saptayamadık. Yine TWEAK‘in reseptörü olan Fn 14 değerlerine baktığımızda, özellikle nonobstrüktif grupta olmak üzere her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre Fn 14 düzeylerinde bir yükseklik görüldüğü ancak her iki gruptaki değerlerin de istatiksel olarak anlamsız olduğu anlaşılmaktadır(tablo 4.8).

Diğer yandan, TWEAK’in ateroskleroz gelişimi üzerindeki etki yollarından birinin NF-KB‘yi aktive etmek sureti ile proinflamatuar proteinleri arttırmak olduğunu belirtmiştik. Bu sitokinlerin önemli olanlarından biri de İL-6 sitokiniydi.

Çalışmamızda, bu her iki parametreyi de değerlendirdiğimizde, her ikisinin de düzeylerinin, özellikle nonobstrüktif hasta grubunda olmak üzere kontrol grubuna oranla yüksek olduğu ancak istatiksel açıdan anlamsız bulunduğunu görmekteyiz (tablo 4.8).

hücre oluşumunda artışa neden olmaktadırlar[103]. Bu bulgular TWEAK‘in ateroskleroz gelişiminde etkin olabileceği yönünde bize fikir vermektedir.

Biz çalışmamızda yukarıda ifade ettiğimiz şekilde nonobstruktif grupta, kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı şekilde TWEAK düzeyinde bir yükseklik saptadık, obstrüktif hasta grubunda ise anlamlı yükseklik saptayamadık. Yine TWEAK‘in reseptörü olan Fn 14 değerlerine baktığımızda, özellikle nonobstrüktif grupta olmak üzere her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre Fn 14 düzeylerinde bir yükseklik görüldüğü ancak her iki gruptaki değerlerin de istatiksel olarak anlamsız olduğu anlaşılmaktadır(tablo 4.8).

Diğer yandan, TWEAK’in ateroskleroz gelişimi üzerindeki etki yollarından birinin NF-KB‘yi aktive etmek sureti ile proinflamatuar proteinleri (sitokinleri) arttırmak olduğunu belirtmiştik. Bu sitokinlerin önemli olanlarından biride İL-6 sitokiniydi.

Çalışmamızda, bu her iki parametreyi de değerlendirdiğimizde, her ikisinin de düzeylerinin özellikle nonobstrüktif hasta grubunda olmak üzere kontrol grubuna

oranla yüksek olduğu ancak istatiksel açıdan anlamsız bulunduğunu görmekteyiz (tablo 4.8).

Sonuç olarak, TWEAK ve ilişkili olduğu yukarıda belirttiğimiz tüm parametreleri nonobstrüktif ve obstrüktif hasta grupları bakımından birlikte değerlendirdiğimizde; nonobstrüktif grupta, kontrol grubuna göre özellikle TWEAK düzeyinde istatiksel olarak da anlamlı olmak üzere, Fn 14, İL-6 ve NF-KB düzeylerinde de yüksek değerler bulmamız bize KAH'nın nispeten erken dönemlerinde TWEAK/ Fn 14 yolağının daha aktif olduğunu ve buna bağlı olarak bu yolak da yer alan moleküllerde bir artış gördüğümüzü düşündürmektedir. hs-CRP düzeyinin de nonobstrüktif grupta anlamlı olarak yüksek olması bu düşüncemizi daha da kuvvetlendirmektedir. Başta TWEAK olmak üzere ilişkili parametrelerin, KAH'nın erken döneminde tespit edilmesi kanımızca ileriye dönük olarak klinik açıdan değerlendirmede dikkate alınabilir. KAH'nın ileri kronik evrelerinde bu parametrelerde organizma tarafından bir dengelenme durumu olabileceği kanısındayız. Elbette, bu alanda daha yüksek sayıda hasta grubu ile konunun farklı parametreleri de içericek şekilde ele alınmasının doğru olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Puymirat E. A Epidemiology of coronary artery disease. RevPrat. 2015; 65(3):317-320.

2. Soydan Ġ. Etiyolojik faktörler: Risk faktörleri. Koroner kalp hastalığı primer sekonder korunma. 1.Baskı, İstanbul: Argos, 2001: 67- 190.

3. Tibaut M, Petrovič D. Oxidative stressgenes, Antioxidants and coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular&Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2016, 14, 23-38.

4. Gök H. Klinik Kardiyoloji.1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1996.

5. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *SwissMedWkly*, 2008; 138(37-38): 534-539.

6. George J. Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *NatClinPractCardiovascMed*, 2008; 5(9):531-540.

7. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edgeds word. *NatRevImmunol*, 2006; 6(7):508-519.

8. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Eds. *Braunwald's heart disease, a textbook of cardiovascular medicine*, 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 985-1026.

9. Berkalp B, Oral D. Ateroskleroz. In: Ġliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Eds. *İç hastalıkları,* 2. Baskı. Ankara: GüneÇ Kitabevi, 2005: 449-460.

10. Rudd JHF, Davies JR, Weissberg PL. Atherosclerotic biology and epidemiology of disease. In: Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. Eds. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins, 2007: 2-12.

11. Burkly, L.C., Michaelson, J.S., Hahm, K., Jakubowski, A., 2007. TWEAK in gtissuere modeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. Cytokine, 40, 1-16.

12. Moreno, J.A.,Muñoz-García, B., Martín-Ventura, J.L., Madrigal-Matute, J., 2009. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. Atherosclerosis Journal, 207, 103-110.

13. Wiley, S.R., 2003. Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TWEAKR/Fn14 receptor. Cytokine&GrowthFactorReviews, 14, 241-249.

14. Gao, H.X.,Campbell, S.R., Burkly, L.C., Jakubowski, A., 2009. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. Cytokine, 46, 24-35.

15. X. Escoté, S. Gómez-Zorita, M. López-Yoldi, I. Milton-Laskibar, A. Fernández-Quintela, J. A. Martínez, M. J. Moreno-Aliaga, M. P. Portillo. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18: 1-27.

16. V. Fernández-Laso, C. Sastre, N. Méndez-Barbero, J. Egido, J. L. Martín-Ventura, C. Gómez-Guerrero, L. M. Blanco-Colio. TWEAK blockade decreases atherosclerotic lesion size and progression through suppression of STAT1 signaling in diabeticmice. ScientificReports. 2017; 27:7:46679.

17. Sanz AB, Sanchez MD, Ortiz A. TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. Kidney International (2011) 80, 708–718

18. Z. K. Yildirim, A. Sumnu, N. Bademler, E Kilic, G. Sumnu, S. Karadag, M. Gursu, A. Ozel, G. Batmaz, S. Ates, B. Dane, S. Ozturk. Soluble TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis as a New Marker in Preeclampsia: A Pilot Clinical Study. DisMarkers; 2016: 5930589.

19. G. Llaurado´, Jose´-MiguelGonza´lez-Clemente, E. Maymo´-Masip, D. Subı´as, J. Vendrell, M. R. Chaco´ n. Serum Levels of TWEAK and Scavenger Receptor CD163 in Type 1 Diabetes Mellitus: Relationship with Cardiovascular Risk Factors. A Case-Control Study. PlosOne. 2012; 7(8):43919.

20. Toby Lawrence. The Nuclear Factor NF-kB Pathway in Inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009;1.

21. Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, Borisova Z, Manusha Y, Kazakov Y, Kaidashev I. Quercetinreducesthetranscriptionalactivity of NF-kB in stable coronary artery disease. Indian Heart Journal 70 (2018) 593–597.

22. Zhu M, Lin J, Wang C, Yang M, Lv H, Yang M, Xu B, Chen X, Jiang J. The relationship among angiotensinogengenes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease. J ClinLab Anal, 2019; 33 (5): e22881.

23. Yaghoubi A, Ghojazadeh M, Abolhasani S, Alikhah H, Khatibi F. Correlation of serum levels of vitronectin, malondialdehyde and hs-CRP with disease severity in coronary artery disease. J Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7(4), 113-117.

24. Icli A, Cure MC, Erkan Cure, Arslan S, Unal M, Sakiz D, Ozucan M, Toker A, Turkmen K, Kucuk A. Soluble Tumor Necrosis Factor (TNF)-Like Weak Inducer of Apoptosis (Tweak) Independently Predicts Subclinical Atherosclerosis in Behcet's Disease. Acta Medica (HradecKralove). 2018;61(3):86-92.

25. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GRC. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005038

26. Bastanı A, Rajabı S, Dalıran A, Saadat H, Busherı FK. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. Bıomedıcal Reports 9: 327-332, 2018.

27. Liu H, Peng H, Xiang H, Guo L, Chen R, Zhao S, Chen W, Chen P, Lu H, Chen S. TWEAK/Fn14 promotes oxidative stres through AMPK/PGC-1a/MnSOD signaling pathway in endothelial cells. MolMedRep. 2018; 17(1):1998-2004.

28. Gao D, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J.Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011; 219: 603-9.

29. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ,Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 18-209.

30. Sun ZH, Cao Y, Li HF. Multi slice computed tomography angiography in thediagnosis of coronary artery disease. J GeriatrCardiol 2011; 8: 104-13.

31. MakarovićZ, MakarovićS, ĆurčićI, MihaljevićI, Mlinarević D. Nonobstructıve coronary artery dısease–clınıcal relevance, dıagnosıs, management and proposal of new pathophysıologıcal classıfıcatıon. ActaClinCroat, Vol. 57, No. 3, 2018.

32. Balcı B, Yılmaz Ö, Aksakal E. Nonobstruktif koroner arter hastalığının anjiyografik prevalansı. T Klin J Cardiol 2002, 15:185-188.

33. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB. A definition of theintima of human arteries and of its atherosclerosis proneregions. Circulations, 1992; 85: 391-405.

34. Vallace P. Vasculer endotelium, its physiology and pathophysiology. In; Weatherall DJ et al. Oxford TextBook of Medicine, 3 ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2: 2295- 2300.

35. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, WB Saunderscompany, 8th edition. pp: 987-999, 2008.

36. Ross, R., *Atherosclerosis—an inflammatory disease.* New England journal of medicine, 1999. 340(2): p. 115-126.

37. Gattullo, D., et al., *New insights into nitricoxide and coronary circulation.* Life sciences, 1999. 65(21): p. 2167-2174.

38. Derneği, U.V.v.E.C., *AterosklerozPatofizyolojisi*. Damar, 2019.

39. Ross, R. and J.A. Glomset, *Thepathogenesis of atherosclerosis.* New England journal of medicine, 1976. 295(7): p. 369-377.

40. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison'sprinciples of internal medicine, 18th edition, 2004.

41. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Diseaseand Therapeutic Approaches. J KoreanMedSci. 2015; 30(9): 1213-25

42. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. IntHeart J. 2016; 57(2): 134-9

43. Williams KJ, Tabas I. Theresponse-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15(5): 551-61

44. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011; 473(7347): 317-25

45. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. Atherosclerosis and Coronory Artery Disease. New York, NY: Lippincott-Raven; 1996: 557-68

46. Ross R. The Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26

47. Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q. Oxidized low-density lipoprotein auto antibodies, chronic infections, and carotidathero sclerosis in a population-basedstudy. J AmCollCardiol 2006; 47: 2436-43

48. Peters MJ, vanHalm VP, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JW, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Relations between auto antibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoidarthritis. J Rheumatol 2008; 35: 1495-9

49. Ansell BJ, Fonarow GC, Navab M, Fogelman AM. Modifyingthe anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. CurrAtherosclerRep 2007; 9: 57-63

50. Berg K. A new serum type system in man—the lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 1963; 59: 369-82

51. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, DiAngelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009; 302: 412-23

52. Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derivated nitricoxide. CardiovascRes. 2000; 47: 426-35

53. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002; 105(9): 1135-43

54. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitricoxidesynthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation. 2004; 113(13): 1708-14

55. Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOSuncoupling in cardiovascular diseases--the role of oxidative stres and inflammation. CurrPharmDes. 2014; 20(22): 3579-94

56. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potentialroles of pathogen burden and molecular mimicry. ArteriosclerThrombVascBiol. 2000; 20(6): 1417-20

57. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet. 1997; 350(9075): 430-6

58. Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, Elitok A, Karaayvaz EB, Mercanoglu F, Bugra Z, Omer B, Adalet K, Oncul A. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. CoronArteryDis. 2013;24(5):392-7

59. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardeña G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Ann N Y AcadSci. 2000; 902: 230-9

60. Jamrozik K. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford, JohnP. DiMarco, editors. Cardiology. St. Louis: Mosby; 2001. 1, 2.1-2.14.

61. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinker. T Klin J MedSci. 1997; 17: 65-74

62. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, Garcia I, Browning JL. TWEAK, a new secreted ligand in the tumornecrosis factor family that weakly induces apoptosis. J BiolChem. 1997; 272(51): 32401-10.

63. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptoraxis: discovery, biology and therapeutic targeting. NatRevDrugDiscov. 2008; 7(5): 411-25

64. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edgeds word. NatRevImmunol. 2003; 3(9): 745-56

65. Park JS, Kwok SK, Lim MA, Oh HJ, Kim EK, Jhun JY, Ju JH, Park KS, Park YW, Park SH, Kim HY, Cho YG, Cho ML. TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. Am J Pathol. 2013; 183(3): 857-67

66. Wajant H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. Br J Pharmacol. 2013; 170(4): 748-64

67. Xu WD, Zhao Y, Liu Y. Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases. ImmunolRes. 2016; 64(1): 44-50

68. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, Lawrence D, LeBlanc H, Lee W, Hurst S, Danilenko D, Li J, Filvaroff E, Yang B, Daniel D, Ashkenazi A. TWEAK attenuates the transition from innateto adaptive immunity. Cell. 2005;123(5): 931-44

69. Desplat-Jégo S, Feuillet L, CreidyR,Malikova I, Rance R, Khrestchatisky M, Hahm K, Burkly LC, Pelletier J, Boucraut J. TWEAK is expressed at the cell surface of monocytes during multiple sclerosis. J LeukocBiol. 2009; 85(1): 132-5

70. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C,Weedon HM, Zannettino AC, Zheng TS, Findlay DM, Atkins GJ, Haynes DR. TWEAK and Fn14 expression in thepathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. ArthritisResTher. 2011; 13(2): R51

71. Schwartz N, Su L, Burkly LC, MackayM,Aranow C, Kollaros M, Michaelson JS, Rovin B, Putterman C. Urinary TWEAK and the activity of lupusnephritis. J Autoimmun. 2006; 27(4): 242-50

72. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. Cytokine&growth factor reviews. 2003; 14: 241-9

73. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS: TWEAK ingtissuere modeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. Cytokine 2007; 40: 1-16

74. Perper SJ, Browning B, Burkly LC, Weng S, Gao C, Giza K, Su L, Tarilonte L, Crowell T, Rajman L, Runkel L, Scott M, Atkins GJ, Findlay DM, Zheng TS, Hess H. TWEAK is a novel arthritogenic mediator. J Immunol. 2006;177(4):2610-20

75. Campbell S, Burkly LC, GaoHX, Berman JW, Su L, Browning B, Zheng T, Schiffer L, Michaelson JS, Putterman C: Proinflammatory effects of TWEAK/ Fn14 interactions in glomerular mesangial cells. J Immunol 2006; 176: 1889-98

76. Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K: Proinflammatoryeffect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. BiochemBiophysResCommun 2002; 299: 488-93

77. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T: Proinflammatory effects of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts. ClinExpImmunol 2006; 146: 540-9

78. Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I, Thompson J, Benjamin CB, Ambrose C, Dayer JM: Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. ArthritisRes 2002; 4: 126-33

79. Saas P, Boucraut J, Walker PR, Quiquerez AL, Billot M, Desplat-Jego S, Chicheportiche Y, Dietrich PY. TWEAK stimulation of astrocytes and the proinflammatory consequences. Glia. 2000; 32(1): 102-7

80. Nakayama M, Ishidoh K, Kojima Y, Harada N, Kominami E, Okumura K, Yagita H. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates multiple pathways of TWEAK-induced cell death. J Immunol. 2003; 170(1): 341-8

81. Bertin D, Stephan D, Khrestchatisky M, Desplat-Jégo S. Is TWEAK a Biomarker for Autoimmune/Chronic Inflammatory Diseases Front Immunol. 2013; 4: 489.

82. Wisniacki N, Amaravadi L, Galluppi GR, Zheng TS, Zhang R, Kong J, Burkly LC. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-TWEAK monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. ClinTher. 2013; 35(8): 1137-49

83. Park MC, Chung SJ, ParkYB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytoki nelevel, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2008; 37(3): 173-8

84. Yanaba K, Yoshizaki A, Muroi E, Hara T, Ogawa F, Usui A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Elevated circulating TWEAK levels in systemic sclerosis: association with lower frequency of pulmonary fibrosis. J Rheumatol. 2009; 36(8): 1657-62

85. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeleta lsystem. BMB Rep. 2008 Jul 31;41(7):495-510.

86. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immunesystem. EndocrRev. 2008; 29(4): 403-40.

87. Choe JY, Kim SK. Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupusery thematosus. InflammRes. 2016;65(6):479-88.

88. Liu ZC, Zhou QL, Li XZ, Yang JH, Ao X, Veeraragoo P, ZuoXX.Elevation of human tumor necrosis factor-likeweak inducer of apoptosis in peripheral blood mononuclear cells is correlated with disease activity and lupusnephritis in patients with systemic lupusery the matosus. Cytokine. 2011; 53(3): 295-300.

89. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, Hojaili B, Mackay M, Aranow C, Stohl W, Rovin BH, Michaelson JS, Putterman C. Urinary TWEAK as a biomarker of lupusnephritis: a multicenter cohor tstudy. ArthritisResTher. 2009; 11(5): R143

90. Levy AP, PurushothamanKR,Levy NS, Purushothaman M, Strauss M, Asleh R, Marsh S, Cohen O, Moestrup SK, Moller HJ, Zias EA, Benhayon D, Fuster V, Moreno PR. Down regulation of the hemoglobin scavenger receptor in individuals with diabetes and the Hp 2-2 genotype: implications for the responsetointraplaquehemorrhageandplaquevulnerability. CircRes. 2007; 101(1): 106-10.

91. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Ghervan L, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Bondor C, Caprioara MG. The association of high sCD163/sTWEAKratiowithcardiovasculardisease in hemodialysis patients. IntUrolNephrol. 2015; 47(12): 2023-30.

92. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of the atherosclerosis biomarkersTWEAKaredecreasedintype 2 diabetes and end-stagerenal disease. Atherosclerosis. 2008; 199(2): 440-4.

93. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedlyupregulated in patientswith ST-elevation myocardial infarction and related to an adverseshort-termoutcome. Atherosclerosis. 2010; 211(1): 322-6.

94. Inta I, Frauenknecht K, Dörr H, Kohlhof P, Rabsilber T, Auffarth GU, Burkly L, Mittelbronn M, Hahm K, Sommer C, Schwaninger M. Induction of thecytokine TWEAK anditsreceptor Fn14 in ischemicstroke. J NeurolSci. 2008; 275(1-2): 117-20.

95. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N. Decreasedsoluble TWEAK levelspredict an adverseprognosis in patients with chronic stable heart failure. Eur J Heart Fail. 2009; 11(11): 1050-6.

96. Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, Egido J, Gaussem P, Emmerich J, Michel JB, Blanco-Colio LM, Meilhac O. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasmaratio. ArteriosclerThrombVascBiol. 2010; 30(6): 1253-62.

97. Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Moreno JA, Vega de Céniga M, Meilhac O, Michel JB, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. Atherosclerosis. 2011; 214(2): 486-9.

98. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Yenicesu M, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. Clin J AmSocNephrol. 2009; 4(11): 1716-23

99. Karadurmus N, Tapan S, Cakar M, Naharci I, Celik T, Tasci I, Sayin S, Dogan T, Turker T, Erbil MK, Saglam K. Lowerplasmasoluble TWEAK concentration in patients with newly diagnosed hypertension. ClinInvestMed. 2012; 35(1): 20-6

100. Vendrell J, Maymó-Masip E, Tinahones F, García-España A, Megia A, Caubet E, García-Fuentes E, Chacón MR. Tumornecrosis-likeweak inducer of apoptosis as a proinflammatory cytokine in human adipocyte cells: up-regulation in severe obesity is mediated by inflammation but not hypoxia. J ClinEndocrinolMetab. 2010; 95(6): 2983-92

101. Kataria NG, Bartold PM, Dharmapatni AA, Atkins GJ, Holding CA, Haynes DR. Expression of tumornecrosis factor-likeweak inducer of apoptosis (TWEAK) anditsreceptor, fibroblastgrowthfactor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. J PeriodontalRes. 2010; 45(4):564-73

102. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura JL, Bárány P, Heimbürger O, Marrón B, Metry G, Snaedal S, Lindholm B, Egido J, Stenvinkel P, Blanco-Colio LM. Additiveeffects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. Clin J AmSocNephrol. 2009; 4(1): 110

103. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. Front Immunol. 2014; 5: 3.

104. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, Liu H, Daniel TO, Smith CA, Fanslow WC. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. Immunity 2001; 15: 837-46

105. Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth musclecells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. Stroke. 2006; 37(8): 2044-53

106. Feng SL, Guo Y, Factor VM, Thorgeirsson SS, Bell DW, Testa JR, Peifley KA, WinklesJA.The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. Am J Pathol. 2000; 156(4): 1253-61

107. Brown SA, Richards CM, Hanscom HN, Feng SL, Winkles JA. The Fn14 cytoplasmic tailbinds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. Biochem J. 2003; 371(Pt 2): 395-403

108. Han S, Yoon K, Lee K, Kim K, Jang H, Lee NK, Hwang K, Young Lee S. TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor super family member, activates NF-kappa B through TNF receptor-associated factors. Biochem Biophys Res Commun. 2003;305(4): 789-96

109. Bossen C, Ingold K, Tardivel A, Bodmer JL, Gaide O, Hertig S, Ambrose C, Tschopp J, Schneider P. Interactions of tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor family members in the Mouse and human. J BiolChem. 2006; 281(20): 13964-71

110. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Fernández E, Martín-Ventura JL, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK levels predict the presence of carotid atherosclerotic plaques in subjects free from clinical cardiovascular diseases. Atherosclerosis. 2015; 239(2): 358-63

111. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A. TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. KidneyInt. 2011; 80(7): 708–18

112. Ortiz A, Sanz AB, MuñozGarcía B, Moreno JA, SánchezNiño MD, Martín-Ventura JL, et al. Considering TWEAK as a targetfortherapy in renal and vascular injury. Cytokine Growth Facto rRev. 2009; 20(3): 251–8

113. Burkly LC, Michaelson JS, Zheng TS. TWEAK/Fn14 pathway: an immunologicals witch for shaping tissueres ponses. ImmunolRev. 2011; 244(1): 99-114

114. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. Front Immunol. 2014; 5: 3.

115. Saitoh T, Nakayama M, Nakano H, Yagita H, Yamamoto N, Yamaoka S. TWEAK induces NF-kappaB2 p100processing and longlasting NF-kappa B activation. J BiolChem. 2003; 278(38): 36005-12

116. Kim SH, Lee WH, Kwon BS, Oh GT, Choi YH, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 mayde stabilize atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases. JpnCirc J. 2001; 65(2): 136-8

117. Pamukcu B, Lip GY, Shantsila E The nuclear factor--kappa B pathway in atherosclerosis: a potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease. ThrombRes. 2011; 128(2): 117-23

118. Donohue PJ, Richards CM, Brown SA, Hanscom HN, Buschman J, Thangada S, Hla T, Williams MS, Winkles JA. TWEAK is an endothelialcellgrowthandchemotacticfactorthatalsopotentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity. Arterioscler Thromb VascBiol. 2003; 23(4): 594-600

119. Whitsett TG, Cheng E, Inge L, Asrani K, Jameson NM, Hostetter G, Weiss GJ, Kingsley CB, Loftus JC, Bremner R, Tran NL, Winkles JA. Elevatedexpression of Fn14 in non-small cell lung cancer correlates with activated EGFR and promotes tumor cell migration and invasion.Am J Pathol. 2012; 181(1): 111-20

120. Mustonen E, Säkkinen H, Tokola H, Isopoussu E, Aro J, Leskinen H, Ruskoaho H, Rysä J. Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) anditsreceptor Fn14 during cardiac remodelling in rats. ActaPhysiol (Oxf). 2010; 199(1): 11-22

121. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Winkles JA, Lorz C, Egido A. Cytokine cooperation in renaltubular cell injury: the role of TWEAK. KidneyInt. 2006; 70(10): 1750-8

122. Jain M, Jakubowski A, Cui L, Shi J, Su L, Bauer M, GuanJ, Lim CC, Naito Y, Thompson JS, Sam F, Ambrose C, Parr M, Crowell T, Lincecum JM, Wang MZ, HsuYM, Zheng TS, Michaelson JS, Liao R, Burkly LC. A novel role for tumor necrosis factor-likeweak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. Circulation. 2009; 119(15): 2058-68

123. Chao DT, Su M, Tanlimco S, Sho M, Choi D, Fox M, Ye S, Hsi ED, Durkin L, Yin J, Zhang Y, Kim H, Starling GC, Culp PA. Expression of TweakR in breast cancer and preclinical activity of enavatuzumab, a humanized anti-Tweak RmAb. J CancerResClinOncol. 2013; 139(2): 315-25

124. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Carrasco S, Manzarbeitia F, Ruiz-Andres O, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Enguita C, Egido J, Ortiz A. Inflammatory cytokines and survival factors from serum modulatet weak-induced apoptosis in PC-3 prostatecancercells. PLoSOne. 2012; 7(10): e47440.

125. Zhou H, Ekmekcioglu S, Marks JW, Mohamedali KA, Asrani K, Phillips KK, Brown SA, Cheng E, Weiss MB, Hittelman WN, Tran NL, Yagita H, Winkles JA, Rosenblum MG. The TWEAK receptor Fn14 is a therapeutictarget in melanoma: immuno toxin stargeting Fn14 receptor for malign antmelanoma treatment. J InvestDermatol. 2013; 133(4): 1052-62

126. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the hemoglobin scavenger receptor. Nature. 2001; 409(6817): 198-201.

127. Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathwayfor hemoglobin scavenging. OxidMed Cell Longev. 2013; 2013: 523-652

128. Zwadlo G, Voegeli R, Schultze, Osthoff K, Sorg C. A mAbto a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. Exp Cell Biol. 1987; 55: 295–304

129. Ritter M, Buechler C, Langmann T, Schmitz G. Genomic organization and chromosomal localization of the human CD163 (M130) gene: a member of the scavenger receptor cysteine-rich superf amily. Biochem Biophys Res Comm. 1999; 260: 466–74

130. Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavengerreceptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. Molecular Immunology. 2010; 47(7-8): 1650–60

131. Moller HJ, Peterslund NA, Graversen JH, Moestrup SK. Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. Blood. 2002; 99: 378-80

132. Matsushita N, Kashiwagi M, Wait R, Nagayoshi R, Nakamura M, Matsuda T, Hogger P, Guyre PM, Nagase H, Matsuyama T. Elevatedlevels of soluble CD163 in sera and fluids from rheumatoid arthritis patients and inhibition of the shedding of CD163 by TIMP-3. ClinExpImmunol. 2002; 15: 156-61

133. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, Ortega L, Egido J, Blanco-Colio LM. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009; 207(1): 103-10.

134. Calvert JG, Slade DE, Shields SL, Jolie R, Mannan RM, Ankenbauer RG, Welch S-KW. CD163 Expression Confers Susceptibility to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Viruses. J Virol. 2007; 81: 7371-9

135. Kneidl J. Löffler B. Erat MC. Kalinka J. Peters G. Roth J. Barczyk K. Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of Staphylococcusaureus via binding of specific fibronectin peptides. Cell Microbiol. 2012; 14: 914-36

136. Baeten D, Møller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 withdecreasedlymphocyteactivation in spondylar thropathy synovitis. Arthritisand Rheumatism. 2004; 50(5): 1611-23

137. Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavengerreceptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. Mol. Immunol. 2010; 47: 1650-60

138. Aristoteli LP, Møller HJ, Bailey B, Moestrup SK, Kritharides L. The monocytic line age specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2006; 184: 342-7

139. Daly A, Walsh C, Feighery C, O'Shea U, Jackson J, Whelan A. Serum levels of soluble CD163 correlate with the inflammatory process in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 553-9

140. Greisen SR, Møller HJ, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Jørgensen A, Hvid M, Deleuran B. Solublemacrophage-derived CD163 is a marker of disease activity and progression in early rheumatoid arthritis. ClinExpRheumatol. 2011; 29: 689-92

141. Hiraoka A, Horiike N, Akbar SMF, Michitaka K, Matsuyama T, Onji M. Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminan the patic failure. J Gastroenterol. 2005; 40: 52-6

142. Kusi KA, Gyan BA, Goka BQ, Dodoo D, Obeng-Adjei G, Troye-Blomberg M, Akanmori BD, Adjimani JP. Levels of soluble CD163 and severity of malaria in children in Ghana. ClinVaccine Immunol. 2008; 15: 1456-60

143. Møller HJ, Moestrup SK, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, Attermann J, Nexø E, Kronborg G. Macrophage serum markers in pneumococcalbacteremia: prediction of survival by soluble CD163. CritCareMed. 2006;34:2561-6

144. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis. RheumatolInt. 2012; 32: 403-7

145. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, Imhof A, Bächli E, FehrJ, Moller HJ, Moestrup SK, Schaffner A. Soluble hemoglobin-haptoglobinscavengerreceptor

CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. Eur J Haematol. 2005; 74: 6-10

146. Axelsson J, Møller HJ, Witasp A, Qureshi AR, Carrero JJ, Heimbürger O, Bárány P, Alvestrand A, Lindholm B, Moestrup SK, Stenvinkel P. Changes in fatmass correlate with changes in soluble sCD163, a marker of mature macrophages, in patients with CKD. Am J KidneyDis. 2006; 48: 916-25

147. Moller HJ, Frikke-Schmidt R, Moestrup SK, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Serum soluble CD163 predicts risk of type 2 diabetes in the general population. ClinChem. 2011; 57: 291-7

148. Sporrer D, Weber M, Wanninger J, Weigert J, Neumeier M, Stögbauer F, Lieberer E, Bala M, Kopp A, Schäffler A. Adiponectin down regulates CD163 whose cellular and soluble formsare elevated in obesity. Eur J ClinInvest. 2009; 39: 671-9

149. Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics,* 4th Ed. Missouri: ElsevierSaunders, 2006: 645-744.

150. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JPT, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Gordon D, Lowe O, Gudnason V. Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLoSMed*, 2008; 5(4): e78.

151. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*, 2004; 110: 3493–3500.

152. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary arterys mooth muscle cells. Circulation, 2003; 108: 1930- 1932.

153. Abi-Saleh B, Iskandar SB, Elgharib N, Cohen MV. C-reactive protein: The harbinger of cardiovascular diseases, *Southern Medical Journal*, 2008; 101: 525-533.

154. Yılmaz Y, Öngen Z.Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 37: 7-13.

155. Döven O. Ateroskleroz risk faktörleri ve kliniği. Ateroskleroz ve lipid biyokimyası sempozyumu. Mersin, 2000.

156. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Circulation, 2003; 107: 499- 511.

157. Altekin E, Vural B. Kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak C-reaktif proteinden yararlanım. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 2004; 24: 57- 61.

158. Anand SS, Razak F, Yi Q. C- reactive protein as a screening test forcardiovascular risk in a multi ethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004; 24: 1509- 1515.

159. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999; 340: 115- 126.

160. Gilmore, T.D., *Introductionto NF-kappaB: players, pathways, perspectives.* Oncogene, 2006. 25(51): p. 6680-4.

161. Brasier, A.R., *The NF-kappa B regulatory network.* CardiovascToxicol, 2006. 6(2): p. 111-30.

162. Perkins, N.D., *Integrating cell-signalling pathways with NF-kappa B and IKK function.* NatRevMol Cell Biol, 2007. 8(1): p. 49-62.

163. Gilmore, T.D., *TheRel/NF-kappa B signal transduction pathway: introduction.* Oncogene, 1999. 18(49): p. 6842-4.

164. Karin, M. and Y. Ben-Neriah, *Phosphorylation meet subiquitination: thecontrol of NF-[kappa]B activity.* Annu Rev Immunol, 2000. 18: p. 621-63.

165. Senftleben, U., et al., *Activationby IKKalpha of a second, evolutionary conserved, NF-kappa B signaling pathway.* Science, 2001. 293(5534): p. 1495-9.

166. Plaksin, D., P.A. Baeuerle, and L. Eisenbach, *KBF1 (p50 NF-kappa B homodimer) acts as a repressor of H-2Kb gene expression in metastatic tumor cells.* J ExpMed, 1993. 177(6): p. 1651-62.

167. Guan, H., S. Hou, and R.P. Ricciardi, *DNA binding of repressor nuclea factor-kappaB p50/p50 depends on phosphorylation of Ser337 by the protein kinase A catalytic subunit.* J BiolChem, 2005. 280(11): p. 9957-62.

168. Brand, K., et al., *Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in theatherosclerotic lesion.* J ClinInvest, 1996. 97(7): p. 1715-22.

169. Barath, P., et al., *Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by in situhybridization.* Am J Pathol, 1990. 137(3): p. 503-9.

170. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. 362(6423): p. 801-9.

171. Baeuerle, P.A. and T. Henkel, *Function and activation of NF-kappa B in the immune system.* Annu Rev Immunol, 1994. 12: p. 141-79.

172. Qwarnstrom, E.E., et al., *Fibronectin attachment activates the NF-kappa B p50/p65 heterodimer in fibroblasts and smooth musclecells.* J BiolChem, 1994. 269(49): p. 30765-8.

173. Witztum, J.L. and D. Steinberg, *Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis.* J ClinInvest, 1991. 88(6): p. 1785-92.

174. Parhami, F., et al., *Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosinemonophosphate.* J ClinInvest, 1993. 92(1): p. 471-8.

175. Peng, H.B., et al., *Nitric oxide inhibits macrophage-colony stimulating factor gene transcription in vascular endothelial cells.* J BiolChem, 1995. 270(28): p. 17050-5.

176. Castro L andFreeman BA. ReactiveOxygenSpecies in Human Health and Disease. Science 1954; 119: 623-26.

177. Navarro A, Boveris A. Ratbrain and liver mitochondria develop oxidative stres and loseenzymatic activities on aging. Am J Physiol RegulIntegr Comp Physiol 2004;287:1244-1249.

178. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, Temel Tıptan Klinige. Hacettepe Tıp Derg 2002; 33(2): 110-118.

179. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A. Oxidati ve Stress and Total Anti Oxidant Status in Myocardial Infarction. Singapore Med J 2007; 48 (2) : 137.

180. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial Function and Oxidative Stres in Cardiovascular Diseases. Circ J 2009; 73: 411-418.

181. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, Brosnan MJ, Drummond RD, Mcbride MW, et al. Strategies To Reduce Oxidative Stress in CardiovascularDisease. Clinical Science 2004; 106: 219-234.

182. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinico biochemical perspective. *Angiology,* 2007; 58 513-522.

183. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation,* 2002; 105:1135-1143.

184. Gomes F, Telo DF, Souza HF, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesity and Coronary Artery Disease: Role of VascularInflammation. *ArqBrasCardiol,* 2010; 94(2): 255-261.

185. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innateand adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *CircRes,* 2002; 91:281-291.

186. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, Solano C, Chorro FJ, Llacer A. Uncontrolledimmuneresponse in acutemyo cardial infarction: unravelingtheth read. *AmHeart J*, 2008;156:1065-1073.

187. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *CurrRheumatolRep*, 2009;11:61-69.

188. Kralisch, S., Ziegelmeier, M., Bachmann, A., Seeger, J., 2008. Serum levels of the atherosclerosis biomarkers TWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. Atherosclerosis Journal, 199, 440-444.

189. Yilmaz, M.I., Carrero, J.J., Ortiz, A., Martín-Ventura, J.L., 2009. Soluble TWEAK plasma levels as a novelbiomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 4, 1716-1723.

190. Fernández-Laso, V., Sastre, C., Valdivielso, J.M., Betriu, A., Fernández, E., Egido, J., Martín-Ventura, J.L., Blanco-Colio, L.M., 2016. Soluble TWEAK and major adverse cardio vascular events in patients withckd. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 10, 2215.

191. Rumley A.G., Woodward M., Rumley A., Rumley J., Lowe G.D. Plasma lipid peroxides: Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *QJM*. 2004;97:809–816. doi: 10.1093/qjmed/hch130.

192. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:29–38. doi: 10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13

193. Demirbag R., Yilmaz R., Kocyigit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. *Mutat. Res.* 2004;570:197–203. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.11.003

194. Sofic E., Rustembegovic A., Kroyer G., Cao G. Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy. *J. Neural Transmis.* 2002;109:711–719. doi: 10.1007/s007020200059.

195. Tamer L., Sucu N., Polat G., Ercan B., Aytacoglu B., Yucebilgic G., Unlu A., Dikmengil M., Atik U. Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients. *Arch. Med. Res.* 2002;33:257–260. doi: 10.1016/S0188-4409(01)00381-2.

8. İNTİHAL TARAMA RAPORU

ANJİOGRAFİK OLARAK YAYGINLIGI BELİRLENEN KORONER ARTER HASTALARINDA BİR BİOMARKER OLARAK TWEAK VE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN İRDELENMESİ

ORIGINALITY REPORT

19%	17%	6%	6%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	4%
2	library.cu.edu.tr Internet Source	3%
3	acikerisim.istinye.edu.tr Internet Source	1%
4	www.tkd.org.tr Internet Source	1%
5	cdn.hitit.edu.tr Internet Source	1%
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet Source	1%
7	acikerisim.harran.edu.tr:8080 Internet Source	1%
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Student Paper	1%