

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**SERUM İMMUNGLOBULİN E YÜKSEKLİĞİNİN
İNSANDA ATEROSKLEROZ GELİŞME RİSKİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Tez Sorumlusu: Doç. Dr. Aşlı GELİNCİK

Dr. Derya ÜNAL

İSTANBUL

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca her konuda anlayış ve yardımını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr Murat DAL’a, Prof. Dr. Suna BÜYÜKÖZTÜRK’e, Prof. Dr. Bahauddin ÇOLAKOĞLU’na, Doç. Dr. Aslı GELİNCİK’e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Mustafa DEMİRTÜRK’e, Dr Semra DEMİR’e, Dr Müge OLGAÇ’a, Dr Raif COŞKUN’a, Allerji kliniği hemşireleri Fatma Şenkurt TAVLI’ya, Emine ÖZKAN’a, biyolog arkadaşım Belkıs ERTEK’e ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan değerli eşim ve canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Derya ÜNAL

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	III
ŞEKİL VE TABLOLAR	IV
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	4
AMAÇ	13
GEREÇ VE YÖNTEM	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA	18
SONUÇ	21
KAYNAKLAR	22

KISALTMALAR

IgE	İmmunglobülin E
KAR	Koroner akım rezervi
İMK	İntima media kalınlığı
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
ICAM-1	Intercellular Adhesion molecule-1
CFR	Coronary flow reserve
IMT	Carotid intima media thickness
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein-1
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
PAF	Platelet aktive edici faktör
Apo-e	Apoprotein e
MHC	Major histocompatibility complex
TLR	Toll like reseptör
AMI	Akut miyokard infarktüsü
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
bFGF	Basic fibroblast growth factor
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
TF	Tissue factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1: İskemik kalb hastalığı patogenezi ile IgE arasındaki bağlantının mekanizmaları

Şekil 2: Apoe^{-/-} FcεRIα^{+/+} farelerde aortun media tabakasının kalınlığı etkilenmemiştir. (p=0.093)

Şekil 3: Apoe^{-/-} FcεRIα^{-/-} farelerde intima tabakası kalınlığı azalmıştır. (p<0.001)

Şekil 4: Apoe^{-/-} FcεRIα^{-/-} farelerde lezyon hücrelerinde apoptozis önemli ölçüde önlenmiştir.

Şekil 5: 50 µg / ml IgE tedavisinden 15 dakika sonra FcεRIα^{+/+} farelerde ERK1 ve JNK fosforilasyonu artışı

Şekil 6: Hasta KAR değerleri ile kontrol grubunun KAR değerlerinin karşılaştırılması

TABLolar

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 2: Allerjik hastalıkların dağılımı

Tablo 3: Ölçülen sitokin değerlerinin karşılaştırılması

ÖZET

İmmunglobulin E'nin (IgE) allerjik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Yakın zamanda bazı epidemiyolojik çalışmalar özellikle kararsız angina ve akut koroner olay gibi kardiyovasküler hastalıkları bulunan hastalarda IgE düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Artmış IgE düzeyinin gelecekteki koroner olayların bir belirteci olup olmadığı ve iskemik kalb hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilip edilmeyeceğı henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan hastalarda IgE düzeyleri ve aterosklerozun erken belirteçleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamıza aterosklerotik hastalık belirtileri bulunmayan çeşitli allerjik hastalıklar nedeniyle serum IgE değeri yüksek saptanan 50 hasta (yaş ortalaması 40,96 ±10,8 yıl) ve 30 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması 47± 8.27 yıl) alındı. Adezyon moleküllerinden vasküler hücre adezyon molekülü-1 (vascular cell adhesion molecule 1; VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (Intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), proinflatuar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6), endotelin-1 ve sistemik inflamasyon göstergelerinden yüksek duyarlılık C-reaktif protein (high-sensitivity C-reactive protein; hs-CRP) gibi aterosklerotik hastalık belirteçleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Koroner arterlerin endotel fonksiyonu transtorasik doppler ekokardiyografi kullanılarak koroner akım rezervi (KAR) ve karotid intima-media kalınlık (IMK) ölçümü ile belirlendi.

Total IgE düzeyleri hasta grubunda (min 117-max 4720 IU/ml, median 861) geniş bir aralıkta iken kontrol grubunda (min: 5.29-max:100 IU/ml, median 29.7) birbirine yakın sınırlar içinde idi. Hasta ve kontrol grubunda VCAM-1, ICAM-1, endotelin-1, hsCRP ve IL-6 seviyeleri arasında fark yoktu. Ortalama koroner akım rezervi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulundu [$p<0,001$ (95% CI: -0,79_-0,20%)]. Ancak karotid intima-media kalınlıkları arasında belirgin bir fark yoktu.

Sonuçlarımız endotel disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kabul edilen KAR değerinin yüksek IgE düzeyleri olan hastalarda anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgu ateroskleroza bağı vasküler patoloji gelişiminde IgE'nin rolü olduğunu düşündürmektedir.

ABSTRACT

The Impact of High Serum IgE levels on the Risk of Atherosclerosis in Human

BACKGROUND

IgE has a key role in the pathogenesis of allergic responses. Some epidemiological studies showed that IgE levels were higher in subjects with cardiovascular disease, in particular, in those experiencing unstable angina and acute coronary events. But it is as yet unknown, if the increased IgE level is a marker of future coronary incidents and whether it may be regarded as a risk factor of an ischemic heart disease. Our aim was to investigate the relationship between immunoglobulin E levels and some atherosclerotic markers in the patients without known atherosclerotic disease.

Fifty patients (mean age 40,96 $\pm$ 10,8 years) with high serum IgE levels due to various allergic diseases who did not have an evidence of an atherosclerotic disease and 30 healthy controls (mean age 47 $\pm$ 8.27 years) were included in the study. Atherosclerotic disease markers such as adhesion molecules like vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), proinflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6), endothelin 1 and systemic inflammatory markers such as high sensitivity C reactive protein (hsCRP) were determined by ELISA. Endothelial functions of the coronary arteries were determined by coronary flow reserve (CFR) measurements and carotid intima media thickness (IMT) using transthoracic Doppler echocardiography.

Total IgE levels were in a wide range in the patient group (min 117-max 17200 IU/ml IU/ml, median 8610) while it was in close limits in the control group (min:5.29 -max:100 IU/ml median 29.7). There were no differences between the patient and control groups in terms of VCAM-1, ICAM-1, endothelin-1, hsCRP and IL-6 levels. CFR was significantly lower in the the patient group when compared with the control group [$p < 0,001$ (95%CI: -0,79_-0,20%)] while carotid media thicknesses were not different between two groups.

Our results showed that CFR as an early marker of endothelial dysfunction was significantly lower in the patients with high IgE levels. This finding seems to support the role of IgE in vascular pathology due to atherosclerosis.

1. GİRİŞ

Diğer immunoglobulinlerle karşılaştırıldığında IgE'nin serum içindeki miktarı oldukça azdır; ancak IgE belli antijenlere çok az maruz kalırsa bile çok geniş çapta bir yanıt verebilme yeteneğine sahiptir. Bazı koşullar altında, sistemik IgE patolojik seviyelere ulaşabilir. Serumda IgE yüksekliğine yol açan hastalıklar arasında atopik hastalıklar (astım, allerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker gibi), parazitik hastalıklar, kutanöz hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve immün yetmezlikler sayılabilir. Bu düzeyi 1000'in üzerine çıkaran hastalıklar ise allerjik bronkopulmoner aspergillozis, allerjik fungal sinüzit, atopik dermatit, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, hiper IgE sendromu, IgE miyelomu, lenfoma, sistemik parazitoz, tüberküloz gibi hastalıklardır (1). Bu nedenlerin dışında özellikle kararsız anjina ve akut koroner olaylar gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda da IgE düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (2).

Bazı çalışmalarda aterosklerotik hastalıklarda IgE düzeyinin yüksek olması bu immunoglobulinin hastalık gelişiminde risk faktörü olarak rol aldığını düşündürmektedir. Diğer bazı çalışmalarda ise ateroskleroz sürecinde bir yanıt olarak yükseldiği iddia edilmektedir. Çalışmamızda çeşitli allerjik hastalıklar nedeniyle IgE yüksekliği saptanan hastalarda ateroskleroz gelişiminin erken belirteçlerini ölçerek total IgE'nin ateroskleroz patogenezendeki olası katkısını araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz; gelişiminde başlıca mast hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler gibi hücrelerin rol oynadığı bir inflamasyon temel yanıtı oluşturmaktadır. Son yıllarda ise IgE'nin bu yanıtta çeşitli hücrelere bağlanarak onların aktivitelerini etkilemesi suretiyle rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1 Ateroskleroz ve inflamasyon

Ateroskleroz; sigara, hipertansiyon, dislipidemi, virüsler ve bakteriler (*Chlamydia pneumoniae* *H. pylori*) gibi biyolojik ajanların, mekanik ve kimyasal uyarıların endotel hasarı oluşturması ile başlar. Risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1) salınmaya başlar. Monositler adezyon moleküllerine bağlanarak subendotelyal bölgeye geçerler (3). Subendotelyal bölgede biriken monositler makrofaj hücresine dönüşerek çöpçü reseptörleri eksprese etmeye başlar. Böylece lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur (4). Hasarlı endotel trombosit adezyonunu ve trombosit türevli büyüme faktörü, endotelin 1, trombin, transforme edici büyüme faktörü β gibi trombosit mediyatörlerinin salınımını stimüle eder. Bu maddeler, vasküler yapıdaki miyositlerin hiperplazisine, tip I ve tip II kollajen, elastin ve proteoglikanlardan oluşan hücre dışı matriksinin daha fazla üretilmesine neden olur.

Endotelde ve intimada meydana gelen inflamatuvar proliferatif değişiklikler, damar duvarında patolojik kabul edilen remodeling ve plak oluşumuna yol açar. Plaktaki hasar; kollajen, doku faktörü ve pıhtılaşma maddelerinin salınmasına yol açar. Bunu trombosit aktivasyonu, adezyonu, agregasyonu ve pıhtılaşma yolağının başlaması takip eder.

Buna ilave olarak; plak yırtılması, birikmiş T hücrelerinin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin (metalloproteinazlar) üretimi ile sonuçlanır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarla koroner arter hastalığı gelişiminde kronik inflamasyonun önemi vurgulanmaktadır. Sistemik inflamasyon belirteçlerinin (esas olarak yüksek hsCRP) düzeyleri ile plak rüptürüne bağlı klinik olay riski arasında korelasyon gösteren bazı çalışmalarda, aterosklerozun inflamatuvar bir temeli olduğu böylece onaylanmıştır (5,6). Klinik olaylarla

benzer korelasyonlar ICAM-1, VCAM-1, endotelin-1 ve interlökin-6 (CRP üretiminin primer uyararı) gibi diğer inflamasyon belirteçleri için de gösterilmiştir (7,8,9,10,11)

2.2 Aterosklerozda mast hücrelerinin rolü

Kemik iliğinden köken alan mast hücreleri allerjik ve immunolojik reaksiyonların yanı sıra inflamatuvar reaksiyonlarda da rol oynayan hücrelerdir. Yapılan çalışmalar mast hücrelerinin multiple sklerozis, migren, artrit, kardiyovasküler hastalık, interstiyel sistit, irritabl barsak sendromu gibi birçok inflamatuvar hastalığın gelişiminde kritik rolü olduğunu ortaya koymuştur (12). Mast hücreleri değişik uyaranlar ve değişik yollarla aktive olup, granüllerinden birçok mediyatör salgılayarak fizyolojik ve patolojik süreçlere katılırlar.

Mast hücrelerinin aktivasyonu sonucu hücreler arası ortama salınan moleküller: sitoplazmik granüller içinde depo edilmiş önceden sentezlenmiş olan mediyatörler [histamin, serotonin, proteazlar (triptaz, kimaz ve karboksipeptidaz), proteoglikanlar (heparin, kondroitin sülfat)]; uyarılardan sonra yeni sentezlenen mediyatörler [Prostaglandin D₂, lökotrienler (B₄ ve C₄) ve trombosit aktive edici faktör (13)] ve hem depolananan hem de yeni sentezlenen (sitokinler) moleküllerdir (14). Bu ürünlerin çoğu proinflamatuvar özellik göstermektedir. Bazofil ve mast hücreleri ile interlökin-1 (IL-1), IL-6, interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler astım ve allerjik rinit gibi atopik hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (3). Interlökin-6 ve TNF- α seviyelerinin allerjik hastalıkların alevlenmeleri sırasında arttığı ve konsantrasyonlarının hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

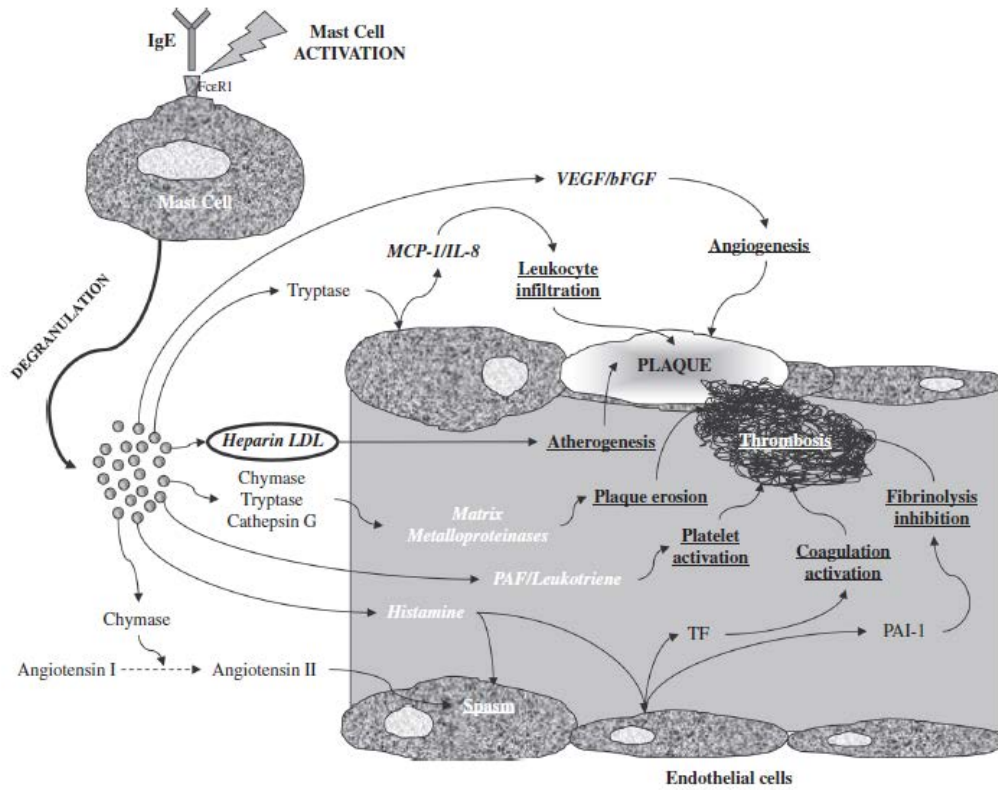
Son yıllarda bu faktörlerin sadece immün sistemle ilişkili hastalıklarda değil aynı zamanda aterogenez sürecinde de önemli olduğu gösterilmiştir. Köpük hücreleri ve aterosklerotik plakların oluşumunu teşvik eden hasarlı endotelde mast hücrelerinin birikimi yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ateroskleroz için bilinen bir risk faktörü taşımayan koroner kalb hastalarının serumlarında ölçülen yüksek IL-6 ve TNF- α seviyeleri koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3). Mast hücreleri tarafından salınan histamin H₁ reseptörü uyararak ve anjiyotensin 2'nin vazokonstriksiyon etkisini kuvvetlendirerek koroner arterlerde vazospazma neden olur. Histamin nötrofil, monosit ve eozinofillerden oluşan inflamatuvar yanıtı artırır. Histamin aynı zamanda trombositleri aktive eder ve doku faktörü sentezini artırır. Mast hücre mediyatörlerinin başında gelen histamin, endotel hücreleri arasındaki bağlantıların gevşemesine neden olarak damar geçirgenliğini artırır ve böylece pro-aterojenik lipoproteinlerin ve aterosklerotik plak

oluşturan diğer maddelerin akışını kolaylaştırır. Ayrıca histamin, damar kas reaktivitesi üzerindeki etkisi aracılığıyla perfüzyon bozuklukları ve kardiyak aritmi ile ilişkili olabilmektedir (3). Aktive olmuş mast hücrelerinden triptazın salınımı endotel hücrelerden interlökin-8 (IL-8) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu sağlar. IL-8 ve MCP-1 her ikisi de aterosklerotik plak içine lökosit infiltrasyonuna neden olmaktadır. Öte yandan plak yırtılması ve pıhtılaşmanın başlatılmasından sorumlu olan önemli bir unsur, granüllerden sitokin ve proteolitik enzim salınımıdır. Buna ek olarak, mast hücrelerinden salınan tümör nekroz faktörü- α miyokard remodelingine katkı sağlar. Mast hücrelerinin aktivasyonu sonucu salınan heparin düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein: LDL) parçacıklarına glukuzaminoglukanların bağlanmasına neden olur ve makrofajlar tarafından alınan okside LDL birikerek köpük hücre oluşumuna neden olur. Mast hücreleri tarafından salınan kimaz anjiotensin1'i anjiotensin 2' ye çevirir. Anjiotensin 2 ve anjiotensin 2 reseptörünün hipertansiyona neden olan faktörler olarak kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (15).

2.3 IgE, mast hücreleri ve ateroskleroz

Mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olan faktörlerin başında IgE gelmektedir. IgE, mast hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli spesifik reseptörlere bağlanarak immunolojik reaksiyonların duyarlaşma fazını oluşturur. Mast hücreleri antijen ile tekrar karşılaşır ise hücre yüzeyindeki IgE bu antijene bağlanır ve mast hücrelerinin degranüle olmasını sağlar. Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu salınan histamin, triptaz, lökotrienler, tromboksan gibi bir takım mediyatörler aracılığı ile koroner vazospazm gelişebilir (13). Braunwald 1998'de allerjik reaksiyonlarda histamin ve lökotrienlerin koroner damarların düz kaslarında spazm oluşturabileceğine işaret etmiştir (16). Histaminin H1 ve H2 reseptörler yolu ile kalbe geniş bir etkisi vardır ve normal ya da normale yakın koroner arterlere sahip olan hastalarda dahi güçlü bir vazospastik etkisi olduğu gösterilmiştir (17). Mast hücrelerinin ateroskleroz patogenezinde rol oynadığının belirlenmesi, mast hücrelerini uyaran IgE'lerin koroner arter hastalığındaki önemini gündeme getirmiştir. Mast hücrelerinin ve IgE'nin iskemik kalb hastalıklarındaki rolünü gösteren önemli bir klinik sendrom 'Kounis sendromu'dur. Bu sendromda allerjik bir olaya bağlı olarak mast hücrelerinin aktivasyonu sonucu salınan inflamatuvar mediyatörler iskemik ve allerjik belirtilere neden olur. Patogenetik mekanizmasındaki açıklama IgE'nin mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli reseptör olan Fc ϵ R1'e bağlanması ile aktiflenen mast hücrelerinden salınan triptaz, kimaz ve katepsin G

gibi mediyatörlerin kollajen yıkımı yapan metalloproteinazlar, kollajenaz ve jelatinazı gibi enzimleri etkinleştirerek plak aşınması ve yırtılmasına neden olmasıdır. Plak rüptürü birincil ve ikincil hemostaz aktivasyonu ile koroner tromboza yol açmaktadır (15). 1975 yılında Pinckard ve arkadaşları ilk defa IgE' nin doğrudan ya da dolaylı bir şekilde in vivo olarak intrinsek pıhtılaşma yolağının aktivasyonunu tetiklediğini göstermişlerdir (18). Daha sonra Steff El ve arkadaşları insanlarda aktif mast hücrelerinden salınan histaminin aort endotelinden ve vasküler düz kas hücrelerinden doku faktörü salınımını tetiklediğini göstererek, IgE'nin dolaylı protrombotik aktivitesini kanıtlamışlardır (19). IgE aracılı mast hücre aktivasyonu trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu sağlayan platelet aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan salınımına neden olarak ikincil hemostazı aktive eder. Sonuç olarak IgE'ler ateromatöz plakların yırtılmasına katkıda bulunarak iskemik kalb hastalığına neden olabilirler (15) (Şekil 1).



Şekil 1: İskemik kalb hastalığı patogenezinde IgE'nin ve mast hücrelerinin olası rolü
bFGF=basic fibroblast growth factor; IL-8 =interleukin-8; LDL= low-density lipoprotein;
MCP-1=monocyte chemoattractant protein-1; PAF= platelet activating factor; PAI-1
=plasminogen activator inhibitor 1; TF=tissue factor; VEGF=vascular endothelial growth
factor. (15)

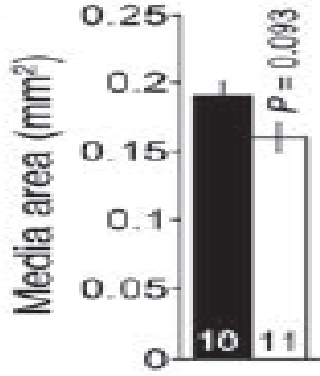
2.4 Aterosklerozda makrofajların rolü

Makrofajlar aterosklerotik lezyonun oluşmasında başrole sahiptirler. Okside lipoproteinleri içlerine alırlar, içlerinde kolesterol birikir ve aterosklerozun tipik hücresi olan lipitle dolu köpük hücrelerine dönüşürler. Makrofaj içine alınan kolesterol önce yıkılır, sonra tekrar esterleştirilir ve yağ damlacıkları halinde depolanır. Bu, makrofaj köpük hücresine dönüşüncüye kadar devam eder. Yağlı çizgilenme, köpük hücrelerinin T-hücreleri ve serbest kolesterol ile sağlam endotel altında birikmesi ile oluşur (20).

2.5 IgE, makrofajlar ve ateroskleroz

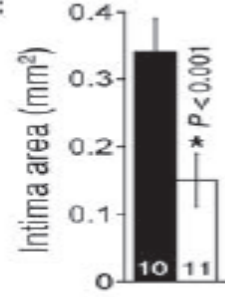
Total IgE'nin iskemik kalb hastalıklarındaki rolü mast hücreleri, makrofajlar ve trombositler yüzeyinde bulunan yüksek affiniteli reseptörler aracılığıyla gelişen damar hasarına bağlanmaktadır. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aterogeneze IgE'nin hücreler üzerindeki etki mekanizmasını göstermişlerdir (21). Bu çalışmada insanlardaki aterosklerotik lezyonlarda (lipid çekirdeğinde bulunan makrofajlarda, fibröz kapaktaki düz kas hücrelerinde, lümen ve kılcal damar endotel hücrelerinde) IgE'nin ve yüksek affiniteli bir IgE reseptörü olan FcεR1'in bulunduğu ilk defa gösterilmiştir. Ayrıca IgE'nin aterosklerozdaki direkt rolünü tespit etmek için ateroskleroza eğilimi olan apoprotein e bulunmayan[(ApoE)-/-] farelerde (ateroskleroza eğilimli farelerde) FcεRIα eksikliğini incelemişlerdir. FcεRIα eksikliğinde her ne kadar aort duvarı media tabakası kalınlığının etkilenmediği saptansa da (Şekil 2) arkus aortada intima tabakasının kalınlığının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Şekil 3).

■ *Apoe^{-/-}FcεR1α^{+/+}*
□ *Apoe^{-/-}FcεR1α^{-/-}*



Şekil 2

Apoe^{-/-} FcεR1α^{+/+} farelerde
aortun media tabakasının kalınlığı etkilenmemiştir.
(p=0.093) (21)

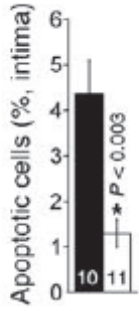


Şekil 3

Apoe^{-/-} FcεR1α^{-/-} farelerde
intima tabakası kalınlığı azalmıştır.
(p<0.001) (21)

IgE reseptör alt-birimi olan FcεR1α'nın eksikliği, *Apoe^{-/-}* farelerde aterosklerotik lezyon boyutlarını torakal-abdominal aortada %75, aort arkında % 55'den fazla oranda azaltmaktadır. Aterosklerotik lezyonların karakteristik özelliği olarak gösterilen makrofaj, T hücreleri, inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ve MHC sınıf II molekül düzeylerinin *Apoe^{-/-}*, *FcεR1 α^{-/-}* farelerde azaldığı gösterilmiştir. Bu durum FcεR1α eksikliğinde inflamasyonun azaldığını kanıtlamaktadır. Yine *Apoe^{-/-} FcεR1α^{-/-}* farelerde azalmış inflamasyona ek olarak lezyon hücrelerinde apoptozisin önemli ölçüde önlendiği gösterilmiştir (Şekil 4).

■ *Apoe^{-/-}Fcer1a^{+/+}*
□ *Apoe^{-/-}Fcer1a^{-/-}*



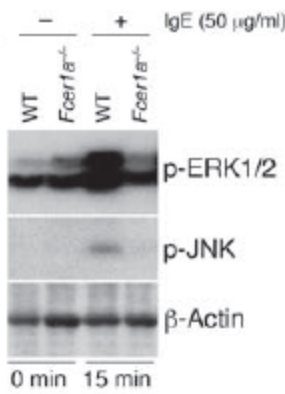
Şekil 4 *Apoe^{-/-} FcεRIα^{-/-}* farelerde lezyon hücrelerinde apoptozis önemli ölçüde önlenmiştir ($p < 0.003$) (21)

Makrofaj kültürlerindeki FcεRI ile TLR4 hücre yüzey reseptörlerinin bilinenin aksine IgE ile uyarıldıktan sonra kompleks oluşturarak birlikte etki gösterdikleri saptanmıştır. Buna bağlı olarak FcεRI aktivitesi için TLR4 varlığının gerekli olduğu görülmüştür. Böylece makrofajlarda sinyal iletimi, inflamatuvar moleküllerin ekspresyonu ve sonuç olarak makrofajların apoptozisi indüklenmektedir. IgE aktivitesi sonucu görülen bu etkiler FcεRI veya TLR4 yokluğunda azalmaktadır (21).

İnsandan alınan aterosklerotik dokular incelendiğinde lezyonların sağlıklı arter intima alanı ile karşılaştırıldığında asidik pH'da geliştiği görülmektedir. Bu dokular IgE ve asidik Ph'ya maruz kaldığında makrofajların apoptozise uğradığı saptanmıştır.

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IgE varlığında oluşan makrofaj apoptozisini tespit etmek için insan ve fare makrofajları kültüre edilmiş, IgE' nin ve asidik pH'nın makrofajlar üzerindeki apoptotik etkisi gösterilmiştir. IgE'nin insandan elde edilen makrofajlarda IL-6 üretimini ve Na⁺ / H⁺ değişiricisinin aktivasyonunu indüklediği bulunmuştur. Beklendiği gibi hücreler nötr Ph (pH 7.5) şartları altında muhafaza edildiğinde insan makrofajları gibi, IgE ile indüklenen fare makrofajlarında da apoptozisinin azaldığı saptanmıştır (21).

Yine aynı çalışmada fare ve insan makrofajlarında sinyal iletimi, apoptozis ve inflamatuvar sitokin, kemokin ve proteaz ekspresyonunu uyarmak için 50 µg / ml IgE; insan düz kas hücreleri ve endotel hücrelerini aktive etmek için 100 µg / ml IgE kullanmışlardır. 50 µg / ml IgE tedavisinden 15 dakika sonra FcεRIα^{+/+} farelerde ERK1 ve JNK fosforilasyonunun artış göstermesi (Şekil 5) IgE'nin FcεRI yoluyla makrofaj sinyal iletimini uyardığını düşündürmektedir. Farelerin makrofajları 2 gün boyunca IgE ile stimüle edilince proaterojenik sistein proteazlar, katepsin S ve katepsin K faaliyetlerinin arttığını görmüşlerdir.



Şekil 5 50 µg / ml IgE tedavisinden 15 dakika sonra FcεRIα^{+/+} farelerde ERK1 ve JNK fosforilasyonu artış göstermiştir. (21)

Bu gözlemler şu soruları akla getirir. Bu çalışmada IgE endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde yer alan makrofajların ölümünü uyarırken, diğer çalışmalarda aynı molekül neden mast hücrelerinin hayatta kalmasını sağlamaktadır? Araştırmacılar bu durumu hücrelerdeki FcεRI yapısının farklı olmasına bağlamaktadır. Mast hücrelerindeki reseptörler heterotetramer ($\alpha\beta\gamma 2$) yapıda olup β zinciri eksprese ederken; makrofajlardaki reseptörler ise bir heterotrimerdir ($\alpha\gamma 2$) ve β zinciri içermez. Böylece IgE iki ayrı hücrede farklı yanıtlara neden olmaktadır.

Sonuç olarak IgE aterosklerotik lezyonlarda bulunan makrofajlardaki FcεRI reseptörünün artışına yol açarak ve NHE1 aktivitesini artırarak hücre dışındaki pH'nın azalmasına ve hücre ölümüne neden olmaktadır.

2.6. Aterosklerozlu hastalarda IgE düzeyi

Yapılan çok sayıdaki klinik çalışmada ateroskerozu olan hastalarda IgE düzeyi araştırılmıştır. Sinkiewicz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iskemik kalb hastalarında ölçülen yüksek IgE düzeyinin myokard iskemisi ve aterogeneze katkıda bulunabildiğini göstermişlerdir (22).

Szczeklik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda serum IgE düzeyleri 200 ila 1000 IU / ml (0.48 ~ 2.40 ug / ml) arasında değişmektedir (23).

Kovcic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter darlığı >%70 olan ciddi koroner arter hastalarında total IgE değerini, koroner arter darlığı <%70 olan hastalardan daha yüksek bulmuşlardır (24).

Örnek olarak bahsedilen bu çalışmalarda farklı ciddiyetteki koroner arter hastalıklarında serumda ölçülen IgE seviyelerinin hastalık şiddetine paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır.

2.7 Allerjik hastalıklar ve Ateroskleroz birlikteliği

Kardiyovasküler hastalıklar ve allerjik hastalıkların her ikisi de yoğun inflamatuvar süreçler ile karakterizedir (3). Kronik inflamatuvar hava yolu hastalıklarından biri olan allerjik rinitin sadece burnu etkileyen lokal bir hastalık olmadığı, aynı zamanda oluşan inflamasyonun sistemik olarak da yayıldığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (3). Allerjik rinitte mast hücre aktivasyonunun ateroskleroz sürecinde de rol aldığı bildirilmiştir. Allerjik rinit ve astım gibi sık rastlanan allerjik hastalıklarda 5 yıllık süreçte karotis arterlerinde ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi araştırılmıştır. Allerjik hastalığın karotis intima media kalınlık artışı için bir risk faktörü olduğu Army çalışmasında (Odds Ratio: 2.5; 95% confidence interval: 1.1-5.5; $P=.03$); ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu ise Bruneck çalışmasında gösterilmiştir. (Odds Ratio: 3.8; 95% confidence interval: 1.4-10.2; $P=.007$) (25). Yaklaşık 8700 kişide yapılan anket çalışmasında ise ateroskleroz risk faktörleri

dışlandıktan sonra vizingli hastalarda koroner arter hastalığı riski 2,6 kat, rinokonjuktivitli hastalarda ise % 40 oranında daha yüksek bulunmuştur (26)

AMAÇ

Klinik çalışmalardan elde edilen bu bilgilere göre allerjik hastalıklar ile ateroskleroz arasında bir birliktelikten söz edilebilse de aterosklerozlu hastalarda IgE yüksekliğinin aterosklerotik olayın sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu hala tartışma konusudur.

Bu noktadan hareket ederek, immunglobülin E ile ateroskleroz ilişkisini aterosklerotik hastalık belirteçleri bulunmayan allerjik bireylerde araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Bu amaçla çeşitli allerjik hastalıklar nedeniyle serum IgE seviyeleri yüksek olan ve ateroskleroz için bilinen risk faktörleri bulunmayan hastalarda aterosklerozun erken laboratuvar belirteçlerinin varlığını araştırdık.

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.02.2013 tarihinde 1075 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4.2 Çalışma Grubunun Seçimi

Polikliniğimizde çeşitli allerjik hastalıklar nedeniyle takip edilen ve total IgE değeri normal sınırların üzerinde saptanan 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar muayenesi ve allerjik inceleme sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastalar bilinen ateroskleroz risk faktörleri olan aile öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara yönünden değerlendirildi. Kanser, immun yetmezlik, kronik hastalıklar gibi farklı hastalıkları bulunanlar; ve ateroskleroz risk faktörleri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dipridamol tedavisinin bronkospazm riskini artırmasından dolayı astım hastaları çalışmaya alınmadı.

Bilgilendirilmiş gönüllü onay formunu imzaladıktan sonra, aterosklerozla ilişkili aşağıdaki biyokimyasal belirteçler için hastalardan kan örneği alınarak -70 derecede muhafaza edildi. Adezyon moleküllerinden VCAM-1, ICAM-1 ; pro-inflamatuar sitokinlerden IL6, Endotelin 1 ve sistemik inflamasyon göstergelerinden hsCRP ELISA ile ölçüldü.

Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 (GE, General Electric) cihazı kullanılarak 3 MHz probe ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapılarak bütün görüntüler dijital ortama kaydedildi. Karotis arterlerinin incelenmesi aynı cihaz ile 10 mHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Her iki karotis kommunis, bulbus, karotis interna ve karotis eksterna arterleri incelendi. Karotis arterlerinin intima-media kalınlığı (İMK), karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere distal karotis kommunisten yapıldı. Arteryel duvardaki iki parlak ekojen çizgi intima ve media tabakaları olarak teşhis edildi. Her vakada sağ ve sol karotis kommunis arterden üçer ölçüm yapılarak ortalamaları sağ ve sol karotis arter İMK'ları olarak kayıt edildi. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmadı.

Koroner akım rezervinin incelenmesi aynı cihaz ile 3 mHz prob kullanılarak yapıldı. Sol lateral dekübitüs pozisyonunda midklaviküler hattın 4-5. interkostal aralığı kestigi noktada, sol ventrikülün apikal 2 boşluk uzun eksen görüntülenmesinde, optimal velosite 12-15 cm/sn olacak şekilde renkli Doppler ile sol ön inen arter mid-distal akımı görüntülendi. Kürsör sol ön inen arter akımı üzerine yerleştirildi. Pulse wave Doppler aracılığı ile önce KAR'nin bazal değeri (peak diyastolik velosite) ölçüldü. Daha sonra deneklere 4 dakika süre ile 0.56 mg/kg dipiridamol infüzyonu uygulandı. Eğer kalb hızında bazale göre %10'dan daha az artış olduysa 2 dakika süre ile 0.28 mg/kg dipiridamol infüzyonu ek olarak yapıldı. Dipiridamol infüzyonu bittikten 2 dakika sonra hiperemik peak diyastolik velosite ölçüldü. Hiperemik peak diyastolik velosite/bazal peak diyastolik velosite formülü ile KAR hesaplandı. Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında işlem bitene kadar hasta monitörize edildi ve tansiyon arteryel takibi yapıldı.

4.3 İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler, bilgisayarda, Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 17.0 kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama $\pm$ standart sapma), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Tek Örneklem Testi ile değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında parametreler bakımından farklılık olup olmadığı independent samples T test ile elde edildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki KAR değeri dağılımı scatter grafik yöntemi ile gösterildi. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5- BULGULAR

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (N=50)	Kontrol (N=30)	p
Yaş (yıl)	40,96 $\pm$ 10,8	47 $\pm$ 8.27 yıl	P=0.009
Total IgE (IU/ml)	1087 $\pm$ 9,61	41,39 $\pm$ 3,1	P=0.000
KAR	1,90 $\pm$ 0,60	2,57 $\pm$ 0,58	P=0.001
Karotis IMT(mm)	0,64 $\pm$ 0,11	0,63 $\pm$ 0,16	P=0.774
(VCAM-1)	4,45 $\pm$ 5,0	7,02 $\pm$ 7,46	P=0.070
(ICAM-1)	208,35 $\pm$ 151	152,69 $\pm$ 130,39	P=0.098
IL-6	1,93 $\pm$ 2,20	1,64 $\pm$ 1,24	P=0,509
hsCRP	7,69 $\pm$ 8,94	13,10 $\pm$ 12,95	P=0.030
Endotelin-1	6,60 $\pm$ 10,39	3,50 $\pm$ 3,52	P=0.119

(Anlamlı değil, $p>0.005$, Anlamlı $P<0.005$)

Çalışmaya allerjik rinit, ilaç allerjisi, besin allerjisi, arı allerjisi gibi atopik şikayetler (n=34) ile başvurup total IgE değeri yüksek saptanan hastalar ile atopisi olmadan (n=16) total IgE değeri yüksek bulunan toplam 50 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü katıldı.

Hastaların yaş ortalaması 40,96 $\pm$ 10,8 kontrol grubunun yaş ortalaması 47,06 $\pm$ 8,27 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p<0,005$). Total IgE düzeyleri kontrol

grubunda (min:5.29 -max:100 median 29.7 IU/ml) yakın sınırlar içinde iken hasta grubunda (min 117-max 4720, median 861 IU/ml) çok geniş bir aralıkta idi

Hasta grubunun 28'i (%56) erkek, 22'si (%44) kadın iken; kontrol grubunun 19'u (%63) erkek, 11'i (%36.7) kadındı. Hasta grubunda kadınların ortalama total IgE değeri 1121±1181 IU/ml iken; erkeklerin ortalama total IgE değeri 1060±768 IU/ml idi. Hasta grubunda kadın ve erkeklerin total IgE değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.827).

Kontrol grubunda kadınların ortalama total IgE değeri 37±32 IU/ml iken; erkeklerin ortalama total IgE değeri 43±30 IU/ml di. Kontrol grubunda kadın ve erkeklerin total IgE değeri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.564).

Atopisi olan ve olmayan hastaların allerjik hastalık dağılımları Tablo 2'de gösterilmektedir. IgE yüksekliği bulunan bu hastaların 34'ünde atopik hastalık tespit edildi. 16 hastada ise total IgE yüksekliğinin allerjik bir hastalık ile ilişkili olmadığı kanısına varıldı. Allerjik rinit belirtileri olan 16 hastanın 12' sinde, besin allerjisi şüphesi ile başvuran 7 hastanın 3'ünde, ilaç allerjisi olan 5 hastanın 1'inde, arı allerjisi olan 1 hastada ve allerjik rinit ile besin allerjisi olan 4 hastanın hepsinde deri testleri klinikle uyumlu olarak pozitif bulundu. Hastalardan atopisi olan kişilerin ortalama total IgE değeri 1209±1031 IU/ml; atopisi olmayan kişilerin ortalama total IgE değeri 828±757 IU/ml olup atopisi olanlarda total IgE değeri daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,194).

Tablo 2: Allerjik hastalıkların dağılımı

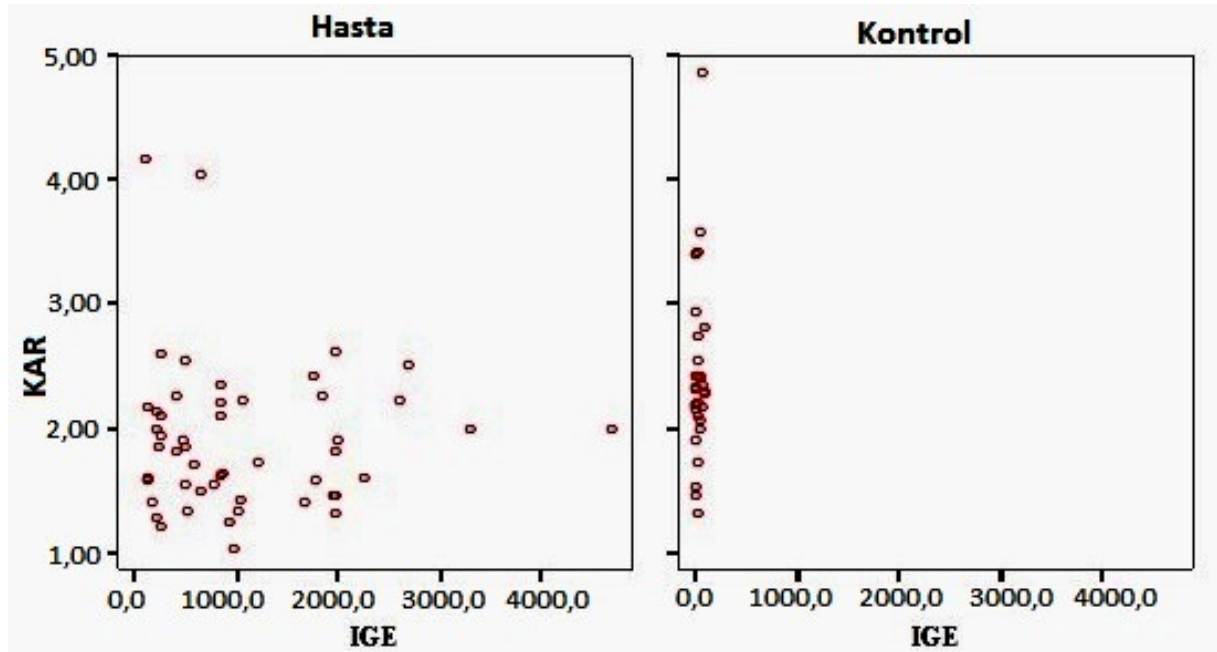
Allerjik rinit	Besin allerjisi	İlaç allerjisi	Allerjik rinit ve besin allerjisi	Arı allerjisi	Atopisi olmayanlar
n:16(%32)	n:7(%14)	n:5(%10)	n:4(%8)	n:2(%4)	n:16(%32)

Tablo: 3 Ölçülen sitokin değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (N=50)	Kontrol (N=30)	P
(VCAM-1)	4,45±5,0	7,02±7,46	P=0.070
(ICAM-1)	208,35±151	152,69±130,39	P=0.098
IL-6	1,93±2,20	1,64±1,24	P=0,509
hsCRP	7,69±8,94	13,10±12,95	P=0.030
Endotelin-1	6,60±10,39	3,50±3,52	P=0.119

Hasta ve kontrol grubunda VCAM-1, ICAM-1, IL6, Endotelin-1 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

hsCRP değeri ise kontrol grubunda hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların KAR değeri (1,909 ± 0,604) kontrol grubunun KAR değerinden (2,411 ±0,699) anlamlı derecede düşüktü. [p<0,001 (95%CI: -0,79_ -0,20%)] (Şekil 6)



Şekil 6: Hasta KAR değerleri kontrol grubunun KAR değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Hasta grubunda endotel disfonksiyonu başladığını düşündüren KAR değışikliği olmasına rağmen hsCRP değeri yüksek bulunmamıştır.

Son olarak total IgE'nin farklı düzeyleri ve hsCRP ve diğer inflamasyon markırları ile KAR değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada bilinen aterosklerotik hastalık risk faktörleri veya belirtileri bulunmayan ancak çeşitli atopik hastalıklara sahip olan ve/veya atopi saptanmadığı halde IgE seviyeleri normal değerin üzerinde bulunan bireylerde koroner akım rezervinin normal IgE değerlerine sahip kontrol olgularından anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilerek IgE'nin koroner arter hastalığı ile ilişkisi konusuna farklı bir yönden bakış ve katkı sağlanmıştır. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış çalışmalar ateroskleroza ve koroner arter hastalığı olan hastalardaki sonuçları göstermekte iken bu çalışma aynı konuya farklı bakış açısının ilk örneğini oluşturmaktadır.

İlk kez 1987'de akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirmiş erkek hastalarda IgE değerlerinin miyokard infarktüsü geçirmemiş kişilerdeki seviyelerin 1,2 kat üzerinde bulunmasıyla başlayan araştırmalar günümüze kadar sürmektedir (27). Bu çalışmaların bir kısmı daha geniş hasta serilerinde, bir kısmı ise daha küçük gruplarda yapılmış olup hepsinde iskemik kalb hastalığının çeşitli alt gruplarında, özellikle erkeklerde hemen daima total IgE değerlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunlara dayanarak IgE'nin koroner kalb hastalığının gelişiminde bir rolü olabileceği hipotezi ortaya atılmış, diğer yandan bulunan yüksek IgE değerlerinin gelişen iskemik kalb hastalığının bir biyobelirteci olabileceği ihtimali üzerinde de durulmuştur. Kısacası yüksek IgE'nin aterosklerotik kalb hastalığının sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu hala tartışmalıdır. Her iki görüşü de destekleyen veriler bulunmaktadır.

Szczeklik ve arkadaşlarının 100 taze AMI olgusundaki çalışmalarında IgE'nin akut koroner olayın 3. gününde artmaya başladığı, 7. gününde pik yaptığı, 14. günde inmeye başladığı ve 3 hafta sonra başlangıç seviyesine indiği gösterilmiştir. Aynı zamanda IgE'deki artış paterninin başlangıç düzeyi 200 U/mL'nin üzerinde olan hastalarda daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir (23)

Korkmaz ve arkadaşlarının 156 vakalılık bir serisinde AMI geçirmiş olgularla kararsız angina olgularında kararlı anginalı veya kontrol olgularına göre anlamlı derecede daha yüksek IgE değerleri saptandığı bildirilmiştir (28). Szczeklik ve ark.nın 386 AMI olgu serisinde ise ani kardiyak arrest olgularındaki IgE değerlerinin kardiyak arresti olmayanlardan belirgin şekilde yüksek olduğu dikkati çekmiştir (29) Nihayet Edston ve van Hage-Hamsten'in akut koroner tromboza bağlı 29 ani kardiyak ölüm olgusu ile kontrolleri karşılaştırdığı çalışma, birinci grupta kontrollere kıyasla 2 kat daha fazla IgE değerleri bulunduğunu ortaya koymuştur (30).

Tüm bu bahsedilen çalışmalarda elde edilmiş olan sonuçlar IgE'nin akut koroner olaya karşı bir immün yanıt olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Ancak diğer bazı çalışmalar IgE'nin bizzat iskemik kalb hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini ortaya çıkarır mahiyettedir. İlk olarak Langer ve ark. 621 kişiyi ort. 8,9 yıl boyunca izleyerek IgE düzeylerini ölçmüşlerdir. Takip süresince iskemik kalb hastalığı geçiren erkeklerde geçirmeyenlere göre ve bunların içinde de non-fatal MI gelişenlerde gelişmeyenlere göre IgE seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Kadınlarda ise bu farklılıklar yine mevcut olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre sigara içilmesi, diyastolik kan basıncı, LDL ve açlık kan şekeri gibi faktörlerin dikkate alınmasıyla yapılan hesaplamalardan sonra 200 U/mL üzerinde olan IgE değerlerinin iskemik kalb hastalığı (Odds Ratio: (OR) 3.4; 95% confidence interval 1.4 – 8.4; $p = 0.01$) ve non-fatal MI riskini (Odds Ratio: (OR) 7.3; 95% confidence interval 2.2 – 23.9; $p = 0.01$) arttıran bir faktör olduğu yorumu yapılmıştır (31).

Bir başka çalışmada Kovanen ve arkadaşları Helsinki Kalb Çalışması kapsamında dislipidemik kişileri total IgE değerleri ile 5 yıl izlemişlerdir. Bu çalışmada fatal ve non-fatal AMI geçiren 135 kişide AMI gelişmeyen kişilere kıyasla bazal IgE değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (32).

Çok geniş serili yeni bir çalışmada Wang ve arkadaşları çeşitli hastanelere kronik kalb hastalığı şüphesi ile başvuran 982 kişiyi incelemişlerdir. Bunların %72'sinde kronik kalb hastalığı tanısı (207 AMI, 255 kararsız angina, 247 kararlı angina) konulmuş, geri kalanlar kontrol grubunu oluşturmuştur. Kronik kalb hastalığı tanısı konulanlarda kontrollere göre IgE değerlerinin %60 oranında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, kronik kalb hastalığının şiddeti ile IgE değerleri arasında açık bir ilişki olduğuna dikkati çekmişlerdir (21).

IgE yüksekliği ile ateroskleroz arasında iki yönlü bir sebep sonuç ilişkisinin mümkün olduğunu gösteren bütün bu klinik verilere yakın zamanda ateroskleroz patogenezi ini inceleyen moleküler bir çalışma açıklık getirmiştir. Wang ve arkadaşları insanda ateroskleroz plaklarında özellikle makrofajlardan zengin bölgelerde IgE'nin ve yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin bulunduğunu göstermişler, deney hayvanında ise bu reseptörlerin yokluğunda aterosklerotik lezyonlarda inflamasyonun ve apoptozisin dolayısıyla aterosklerotik hastalık şiddetinin azaldığını saptamışlardır. Ayrıca IgE'nin etkisinin makrofajlardaki yüksek affiniteli reseptörler ile TLR4'ün birlikte bulunmasına bağlı olduğunu, böylece makrofajlarda sinyal iletimine, inflamatuvar moleküllerin sunulmasına ve apoptozise yol açtığını göstermişlerdir (21). Diğer çalışmalarda da IgE'nin proaterojenik, protrombotik, antifibrinolitik etkilerinin

ortaya konması yüksek IgE düzeyinin iskemik kalb hastalıklarında bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (15).

IgE yüksekliğinin koroner kalb hastalığı için bir risk faktörü olduğunu gösteren insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen elimizdeki veriler daha çok poliklonal IgE ile kısıtlı kalmaktadır. Allerjene özgü olan IgE ile iskemik kalb hastalıkları arasında önemli bir ilişki olabileceği henüz kesin olarak gösterilememiştir. Bu durum günümüzde alerji tanısında uygulanan duyarlılık testlerinin sık rastlanan allerjenleri içermesine rağmen, allerjenlerin oksidasyonla ilgili epitoplarını ve ateroskleroz plaklarında rol oynaması muhtemel diğer immunreaktif maddeleri incelememesine bağlanabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada allerjen immunoterapisi uygulanan yaklaşık 19.000 kişi ile allerjik belirtiler nedeniyle semptomatik tedavi verilen yaklaşık 430,000 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş ve iskemik kalb hastalığı, akut miyokard infarktüsü ve ölüm riski immunoterapi alan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma hastalık seyrini ve immun yanıtı değiştiren allerjen immunoterapisinin iskemik kalb hastalığı riskini azalttığını göstermesi bakımından önemlidir (33).

1990 yılından bu yana deneysel ve klinik kanıtlar aterogeneze inflammatuar süreçlerin katkısı üzerine kurulmuştur. Bu kanıtlara dayalı olarak sağlıklı bireylerde ve aterosklerotik damar hastalığı olanlarda inflamasyonun protein belirteçleri; aterosklerozun invaziv olmayan göstergesi olarak incelenmiştir. İnflammatuar belirteçlerle kardiyovasküler hastalıkların ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun en çok çalışılan biyobelirteci hsCRP'dir. hsCRP; IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle daha çok karaciğerde hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteinidir (34). hsCRP'nin kardiyovasküler hastalık için bir belirleyici olduğu değişik çalışmalarda ortaya konmuştur. Thakore ve arkadaşlarının yaptığı 2885 kişilik bir çalışmada inflammatuar belirteçlerden özellikle hsCRP'nin karotis arter İMK'ı ile ilişkili olduğu bulunmuş, hsCRP yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkların ve bununla ilişkili subklinik aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (35). Yapılan çalışmalarda özellikle kadın hastalarda yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 29). HsCRP' nin kardiyovasküler hastalık gelişiminde dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve sigara gibi diğer geleneksel risk faktörlerine ilave olarak güçlü bir biyokimyasal gösterge olarak kullanılabileceği önerilmiştir (37). Ayrıca hsCRP'nin inflamasyon belirteci olmasının yanı sıra koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneze rol aldığı gösterilmiştir (38).

Tüm yapılan bu çalışmalarda elde edilmiş olan sonuçlar ile hsCRP düzeyinin aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında hsCRP'nin aterogeneizde doğrudan patojenik bir rol oynamadığını gösteren çalışmalar da vardır. Rotterdam Çalışması'nda 55 yaş üzerindeki kadın ve erkeklerde hsCRP ölçümü geleneksel risk faktörlerine ilave olarak bir katkı sağlamamıştır (39).

Framingham Kalb Çalışması'ndaki 1949 erkek ve 2497 kadın hasta 8 yıl boyunca izlenmiş, yüksek hsCRP düzeyinin gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngördüğü doğrulanmış ancak geleneksel risk faktörlerine ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (40). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta grubunda endotel disfonksiyonu başladığını düşündüren KAR değişikliği olmasına rağmen hsCRP değerleri yüksek bulunmamıştır.

ICAM-1, VCAM-1 ve IL-6 gibi diğer inflamatuvar belirteçleri de hsCRP gibi ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. VCAM-1 ve ICAM-1 lökositlerin endotele adezyona uğramasına neden olarak aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada bu moleküllerinin endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz için belirteç olabileceği gösterilmiştir (8,41). Bir çalışmada bilinen aterosklerotik hastalığı olanlarda VCAM-1'in, asemptomatik hastalarda ise ICAM-1'in güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir (8). Diğer bir çalışmada ise aterosklerotik lezyonlarda hem VCAM-1 hem de ICAM-1'in eksprese olmasına rağmen ateroskleroza başlatmada VCAM-1'in daha önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (42). Çalışmamızda hasta grubunda ICAM-1 ve VCAM-1 değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu sonuç ölçümlerin henüz çok erken bir safhada yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

6-SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız nedeninden bağımsız olarak yüksek total IgE seviyesinin ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Ahmed I, Nasreen S. Frequency of raised serum IgE Level in childhood atopic dermatitis. JPMMA 2007; 57:431
- 2- Christoph J, Binder L. Is Atherosclerosis an Allergic Disease? Circulation Research. 2011; 109: 1103-1104
- 3- Bergmann K, Sypniewska G. Is there an association of allergy and cardiovascular disease? Biochemia Medica 2011;21(3):210-18
- 4-Tokgözoğlu L. Atherosclerosis and the role of inflammation. Arch Turk Soc Cardiol 2009;37 Suppl 4:1-6
- 5- Ridger PM, Hennekens CH, Burink J E, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-843.
- 6-Ridger PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103: 1813-1818.
- 7- Ridger PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet 1998; 352: 88-92.
- 8- De Lemons JA, Henneks CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 423-426.
- 9-Peter K, Weirich U, Nordt T K, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. Thromb Haemost 1999;82(Suppl 1): 38-43
- 10- Karina W. Davidson, Matthew Burg, Daichi Shimbo. Endothelin-1 Release and Stimulation of the Inflammatory Cascade: Journal of the American College of Cardiology 2010; 55 (7)
- 11- Ridger PM, Buring JE, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apperently health men. Circulation 2000; 101: 1767-1772.
- 12- Theoharis C, David E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. Journal of Neuroimmunology 2004; 146 1– 12
- 13- Galli SJ, Mindy tsai. IgE and mast cells in allergic disease. Nature medicine 2012;18(5)
- 14- David E, Woolley and Lynne C Tetlow. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. Arthritis Res 2000; 2:65–74

- 15- Lippi G , Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Immunoglobulin E (IgE) and ischemic heart disease. Which came first, the chicken or the egg? *Annals of Medicine*, 2014; 46: 456–463
- 16- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22
- 17- Reid AC, Silver RB, Levi R. Renin: at the heart of the mast cell. *Immunol Rev* 2007;217(1):123-40.
- 18- Pinckard RN, Tanigawa C, Halonen M. IgE-induced blood coagulation alterations in the rabbit: consumption of coagulation factors XII, XI, and IX in vivo . *J Immunol*. 1975; 115: 525– 32.
- 19- Steff el J, Akhmedov A, Greutert H, Luscher TF, Tanner FC. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005; 112 : 341 –9.
- 20- Herijgers N, Van Eck M, Groot PH, Hoogerbrugge PM, Van Berkel TJ. Low density lipoprotein receptor of macrophages facilitates atherosclerotic lesion formation in C57Bl/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(8):1961-7.
- 21- Wang J, Cheng X, Xiang M . IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in *Apoe*–/– mice: *The Journal of Clinical Investigation* 2011;121(9)
- 22- Sinkiewicz W, Jan Błazejewski J, Bujak R. Immunoglobulin E in patients with ischemic heart disease. *Cardiology Journal* 2008; 15(2)
- 23-A Szczeklik, K Sladek, A Szczerba and J Dropinski, Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction: *Circulation* 77.1988; (6) 1245-1249,
- 24- Kovcic J, Nurkic J, Nurkic M. C-reactive protein, immunoglobuline E and natural killer cells in patients with coronary artery disease . *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: C203
- 25- Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, Willeit J, Poewe W, Wick G, Allergic Rhinitis, Asthma, and Atherosclerosis in the Bruneck and ARMY Studies. *Arch Intern Med*. 2005;165:2521-2526
- 26- Kim J, Purushottam B, Chae YK, Chebrolu L, Amanullah A. Relation between common allergic symptoms and coronary heart disease among NHANES III participants. *Am J Cardiol* 2010;106:984-7
- 27-Criqui MH, Lee ER, Hamburger RN, Klauber MR, Coughlin SS. IgE and cardiovascular disease. Results from a population-based study . *Am J Med* 1987; 82: 964– 8.
- 28-Korkmaz ME, Oto A, Saraclar Y, Oram E, Oram A, Ugurlu S, et al. Levels of IgE in the serum of patients with coronary arterial disease . *Int J Cardiol*. 1991; 31: 199– 204.

- 29- Szczeklik A, Dropinski J, Gora PF. Serum immunoglobulin E and sudden cardiac arrest during myocardial infarction . *Coron Artery Dis*. 1993 ; 4 : 1029 – 32 .
- 30- Edston E, van Hage-Hamsten M. Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis. *Int J Cardiol*. 1995; 52: 77– 81.
- 31- Langer RD, Criqui MH, Feigelson HS, McCann TJ, Hamburger RN. IgE predicts future nonfatal myocardial infarction in men . *J Clin Epidemiol*. 1996 ; 49 : 203 – 9 .
- 32- Kovanen PT, Manttari M, Palosuo T, Manninen V, Aho K. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and G, but not M . *Arch Intern Med*. 1998 ; 158 : 1434 – 9 .
- 33- Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality . *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 413– 19.
- 34- Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.
- 35- Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* . 2007 ; 99 (11)
- 36-Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65
- 37- Hamad A, Qureshi HJ, Roohi N. Assessment of C-reactive proteins in recently diagnosed type-1 diabetic children as a risk marker of early atherosclerosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26(4):434-6
- 38-Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT. C- Reactive Protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102
- 39-Van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1323-8
- 40- Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D’Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O’Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8

41-Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001;173:35-4

42- Myron I Cybulsky, Kaeko Iiyama, Hongmei, Li. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001; 107(10): 1255-1262