



T.C

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇUKUROVA BÖLGESİNDE YENİ GENETİK RİSK
FAKTÖRLERİNİN GENÇ YAŞTA MİYOKART
ENFARKTÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. RABİA EKER AKILLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA DEMİRTAŞ

ADANA-2010

TEŞEKKÜR

“Çukurova Bölgesinde Yeni Genetik Risk Faktörlerinin Genç Yaşta Miyokart Enfarktüsü Üzerine Etkisi” başlıklı çalışmamda değerli katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Demirtaş’a, uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkılarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esmeray Acartürk’e, Prof. Dr. Ayhan Usal’a, Doç. Dr. Abdi Bozkurt’a, Doç. Dr. Mehmet Kanadaşı’na ve Doç. Dr. Mesut Demir’e, tezimin laboratuvar aşamasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Salih Çetiner’e, Uzman Biyolog Gökhan Karacaoğlu’na, Uzman Biyolog Huriye Polat’a ayrıca Kardiyoloji Anabilim Dalı’nın tüm mensuplarına ve beni bu günlere getiren aileme, manevi desteklerini her zaman hissettirdikleri ve hep yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Rabia EKER AKILLI

Adana-2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi.....	3
2.1.2. Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler.....	4
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	9
2.1.3.1 Lipid Risk Faktörleri.....	11
2.1.3.1.1 Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) Kolesterol.....	12
2.1.3.1.2. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) Kolesterol Düşüklüğü.....	14
2.1.3.1.3. Trigliseritler.....	16
2.1.3.1.4. Aterojenik Dislipidemi.....	16
2.1.3.2. Lipid Dışı Risk Faktörleri.....	18
2.1.3.2.1. Değiştirilebilen Risk Faktörleri.....	18
2.1.3.2.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri.....	28
2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri.....	29
2.1.3.4. Koroner Aterosklerozun Klinik Sonuçları.....	36
2.2. HLA Sistemi.....	38
2.2.1. Büyük Doku Uyum Kompleksi (MHC).....	38
2.2.2. MHC Moleküllerinin Yapısı ve İşlevleri.....	40
2.2.3. HLA Moleküllerini Saptamak İçin Kullanılan Yöntemler.....	42
2.2.4. HLA Sisteminin Klinik Önemi.....	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	46
3.2. Laboratuvar Tetkikleri.....	46
3.3. Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR 677 ve MTHFR 1298 Gen Mutasyon (Real-Time PCR) İncelemesi.....	47
3.4. HLA Doku Antijenlerinin Tayini.....	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	71
6.1. Sonuçlar.....	71
6.2. Öneriler.....	71
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	95

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III).....	11
Tablo 2. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.....	23
Tablo 3. Plazma homosistein düzeyini yükselten nedenler.....	33
Tablo 4. HLA Antijenlerinin bazı hastalıklarla ilişkileri.....	45
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının klinik verileri	53
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının bazı laboratuvar bulguları.....	54
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının gen polimorfizmleri-I.....	55
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının gen polimorfizmleri-II (MTHFR).....	55
Tablo 9. Gruplarda saptanan HLA-A allelleri.....	56
Tablo 10. Gruplarda saptanan HLA-B allelleri.....	57
Tablo 11. Gruplarda saptanan HLA-C allelleri.....	58
Tablo 12. Gruplarda saptanan HLA-DQB allelleri.....	59
Tablo 13. Gruplarda saptanan HLA-DRB allelleri.....	60
Tablo 14. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan HLA antijenleri.....	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Temel ateroskleroz süreci.....	4
Şekil 2. Aterogenezin hasara-yanıt teorisi.....	6
Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi.....	9
Şekil 4. Koroner arter hastalığının farklı klinik seyirleri.....	37
Şekil 5. Kromozom 6'daki HLA gen bölgesi.....	40
Şekil 6. MHC Sınıf 1 ve 2 moleküllerinin şematik gösterimi.	41

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA: Amerikan Diyabet Birliği
AME: Akut miyokart enfarktüsü
Apo-B: Apolipoprotein-B
BMİ: Vücut kitle indeksi
CAMELOT: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis
Ç.Ü.T.F: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM: Diyabetes mellitus
DNA: Deoksi-ribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DVT: Derin ven trombozu
EDTA: Etilen daimin tetraasetik asit
EUROPA: EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
HbA1c: Hemoglobin A1c
HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HLA: İnsan lökosit antijenleri
HMG-KoA: Hidroksi-MetilGlutaril-Koenzim A
HOPE: The Heart Outcomes Prevention Evaluation
HSP: Isı şok proteini
ICAM-1: İntraselüler adezyon molekülü-1
KAH: Koroner arter hastalığı
LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LMP: Düşük molekül ağırlıklı protozom
Lp (a): Lipoprotein (a)
MHC: Büyük Doku Uyum Kompleksi
MLR: Karışık lenfosit reaksiyonu
MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin tedavi paneli III
Non-HDL- K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PROCAM: Prospective Cardiovascular Muenster Study
RNA: Ribonükleik asit
SBT: Sequence Based Typing
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SSO: Sequence Spesific Oligonükleotid Hybridisation
SSP: Sequence Spesific Priming
STARS: St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study
ŞU: Şuorescein
TA: Tansiyon arteriyel
TAP: Transporter Associated with Antigen Processing
TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
T-Kol: Total kolesterol

TNF: Tümör nekroz faktör
TRG: Trigliserit
UKPDS: Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet alıması
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



ÖZET

Çukurova Bölgesinde Yeni Genetik Risk Faktörlerinin Genç Yaşta Miyokart Enfarktüsü Üzerine Etkisi

Amaç: Genetik predispozisyon ve trombojenik faktörler genç hastalarda ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar trombojenik faktörlerin koroner kalp hastalığı risk değerlendirmesinde dikkate alınabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın amacı Çukurova Bölgesindeki genç yaşta miyokart enfarktüsü geçiren hastalar ile HLA antijenleri, homosistein, lipoprotein (a), Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR 677-1298 mutasyonları gibi bazı trombojenik faktörler arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 45 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 36'sı erkek, 55 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 14'ü kadın toplam 50 hasta (yaş ortalaması $45,0 \pm 7,1$) alındı. Kontrol grubuna ise sağlıklı 31'i erkek ve 19'u kadın toplam 50 birey (yaş ortalaması $51,5 \pm 5,5$) dahil edildi. Her iki grubun geleneksel risk faktörleri belirlendi. HLA doku tiplendirmesi ve trombojenik faktörlerin belirlenmesi için venöz kan örnekleri toplandı. Doku uyum antijenleri (HLA-A,B,C, -DQ -DR,) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)-Sekans Spesifik Oligonükleotit tiplendirmesi (SSO) yöntemiyle, gen polimorfizmleri ise LightCycler cihazında Real Time PCR yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Cinsiyet, hiperlipidemi ve trombojenik gen polimorfizmleri iki grup arasında benzerdi. Hasta grubunda sigara içiciliği, aile öyküsü, homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı. ($p=0.0001$, $p=0,005$, $p=0,0001$ ve $p=0,024$). HLA antijenlerinden HLA-A24 hasta ve kontrol grubunda sırasıyla % 38 ve % 10, HLA-DQB2 % 40 ve % 10, DRB1-7 % 26 ve % 6, DRB4-1 ise % 52 ve % 26 olarak tespit edildi. Bu antijenlerle miyokart enfarktüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,0012$ ve $p=0,013$).

Sonuç: Yüksek homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri önemli trombojenik risk faktörleridir ve HLA-A24, HLA-DQB2, HLA-DRB1-7 ve HLA-DRB4-1 (4) allellerinin bulunması Çukurova Bölgesi'nde genç yaşta miyokart enfarktüsüne yatkınlığı belirlemede genetik belirteçler olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: HLA antijenleri, miyokart enfarktüsü, trombojenik risk faktörleri

ABSTRACT

The effect of New Genetic Risk Factors on Myocardial Infarction at Young Age Patients in Çukurova Region, The Southern Part of Turkey

Aim: Genetic predisposition and thrombogenic factors play an important role in the development of atherosclerosis in young patients. Previous studies have shown that thrombogenic factors may be considerable for risk assessment of coronary heart disease. The aim of this study was to determine the relationship between myocardial infarction and HLA antigens and some thrombogenic factors such as homosysteine and lipoprotein(a) , Factor V Leiden, Prothrombine 20210G, MTHFR 677-1298 mutations in young patients who had myocardial infarction in southern region of Turkey.

Material and Methods: We enrolled 50 patients (36 male, 14 female, mean age $45,0 \pm 7.1$) who had myocardial infarction before 45 years old in men and 55 years old in women and 50 healthy subjects (31 male, 19 female, mean age $51,5 \pm 5.5$) as a control group to the study. Venous blood samples were collected for HLA tissue typing and determining trombogenic factors. Histocompatibility antigens (HLA-A,B,C, -DQ -DR) were studied with Polymerase Chain Reaction (PCR)-Sequance Spesific Oligonucleotide typing (SSO) method. All polymorphisms were determined by LightCycler device using RealTime PCR technique.

Results: Gender and hyperlipidemia and thrombogenic gene polymorphisms were similar between the two groups. In patients group, the frequency of smoking, family history, homosysteine and lipoprotein(a) levels were significantly higher than the control group ($p=0,0001$, $p=0,005$, $p=0,0001$ and $p=0.024$, respectively). Frequency of HLA antigens in patients and controls were 38 % and 10 % for HLA-A24, 40 % and 10 % for HLA-DQB2, 26 % and 6 % for HLA- DRB1-7 and 52 % and 26 % for HLA-DRB4-1, respectively. There was a significant relationship between myocardial infarction and the presence of these antigens ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,0012$ and $p=0,013$, respectively).

Conclusion: It is concluded that high levels of homosysteine and lipoprotein(a) are the important thrombogenic risk factors and presence of HLA-A24, HLA-DQB2, HLA-DRB1-7 and HLA-DRB4-1 (4) may be used as genetic markers for the tendency to myocardial infarction at young age in Çukurova Region, the southern part of Turkey.

Key words: HLA antigens, myocardial infarction, thrombogenic risk factors

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize arteriyel intimanın kronik enflamatuvar bir hastalığı olan aterosklerozdan kaynaklanmaktadır.¹ Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Hipertansiyon, dislipoproteinemi, diyabet, pozitif aile öyküsü ve sigara kullanımı koroner aterosklerozun bilinen risk faktörleri arasındadır. Bu faktörlerden ailede miyokart enfarktüsü öyküsü, dolayısıyla genetik eğilim değiştirilemeyen majör bir risk faktörüdür ve kronik enflamasyonla birlikte koroner ateroskleroz etyolojisindeki rolü giderek önem kazanmaktadır.^{2,3} Günümüzde koroner arter hastalığı önemli ölçüde genetik kökeni olan ve birçok faktörün etkilediği bir hastalık olarak ele alınmaktadır.⁴ Histopatolojik çalışmalar gerek erken yağ lezyonlarında gerekse ilerlemiş fibröz plaklarda önemli miktarda T-hücresinin bulunduğunu göstermiştir. Bu gözlem ve yapılan bazı çalışmalar İnsan Lökosit Antijenleri'nin (HLA) koroner arter hastalığına genetik eğilimi belirlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir.^{5,6}

Toplumdaki koroner arter hastalığı prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamada klasik risk faktörleri çoğu zaman tek başlarına yeterli olamamaktadır. Akut miyokart enfarktüsü veya kararsız anjinalı hastaların üçte biri klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar. Ayrıca anjiyografik olarak ciddi KAH'ı olan hastaların bazılarında miyokart enfarktüsü görülmeyp aksine ciddi lezyonları olmayan hastalarda miyokart enfarktüsü görülmesi bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak, risk tabakalandırmasını daha yeterli bir şekilde yapmamızı sağlayabilecek ve anormal tromboz gelişimine sebep olabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.

Miyokart enfarktüsü sıklıkla aterosklerotik kalp hastalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle epikardiyal arterlerden birisinin akut trombotik oklüzyonu ile meydana gelir ve morbidite-mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur.⁷

Miyokart enfarktüsünü önlemede bu hastalığa genetik eğilim taşıyan bireylerin önceden belirlenmesi ve varsa ek risk faktörlerinin etkili şekilde sağaltımı yararlı olabilir. Bu çalışmada Çukurova bölgesinde genç yaşta (E<45 yaş, K<55 yaş) miyokart

enfarktüsü ile KAH'ın klasik ve yeni risk faktörleri arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİ

2.1 Koroner Arter Hastalığı

KAH batı ülkelerinde en sık ölüme sebep olan ve önemli bir sosyoekonomik problemdir.⁸ Ülkemizde de oldukça yüksek bir oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır.⁹ Bu hastalık aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize arteriyel intimanın kronik enflamatuvar bir hastalığı olan ateroskleroza kaynaklanmaktadır.¹

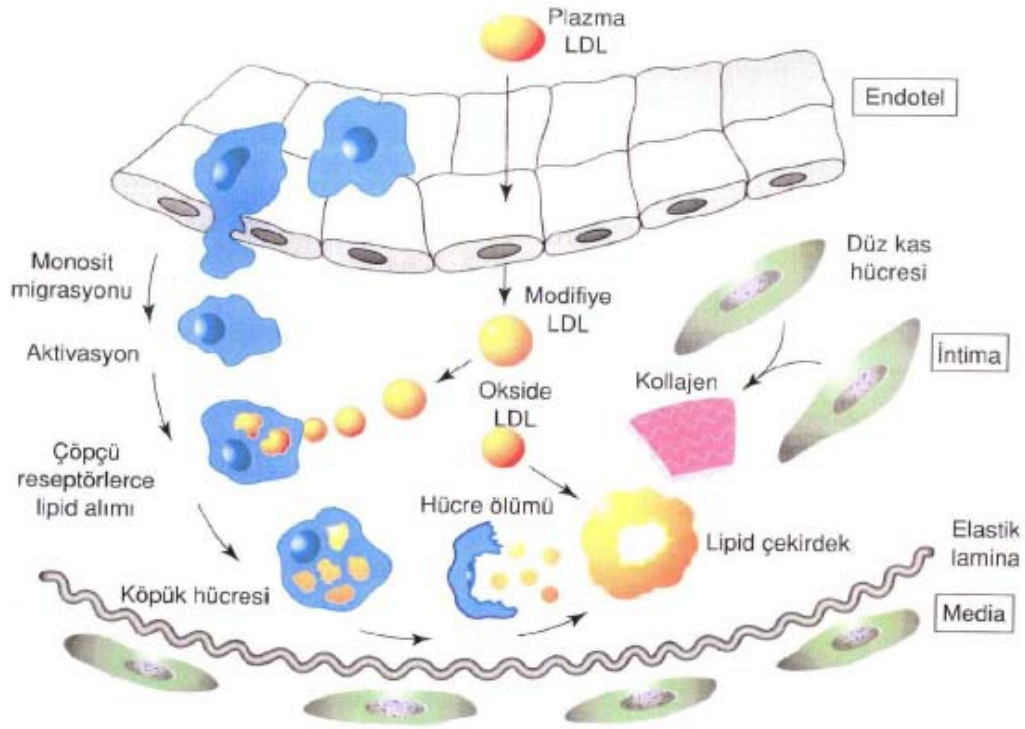
Arterlerde doğal yaşlanma süreci çerçevesinde intimal kalınlaşma, elastisite kaybı ve damar çapında artış gibi değişiklikler görülmektedir. Ancak ateroskleroz özellikle aorta, koroner, serebral, karotis arter gibi önemli arterlerde görülen ve genelde arter lümeninin tıkanması ile seyreden lokal patolojik bir olaydır.¹⁰

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir.¹¹ Bugün KAH önemli ölçüde genetik kökeni olan ve birçok faktörün etkilediği bir hastalık olarak ele alınmaktadır.¹²

2.1.1 Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz gelişim sürecinde karmaşık hücresel olaylar ve hücreler arası etkileşimler görülmektedir. Aterosklerozun en erken aşaması “yağlı çizgiler” denilen lezyonlardır. Bu lezyonlar ileride aterom plaklarına dönüşmekte ve sıklıkla çocukluk çağında saptanmaktadır.¹³ Yağlı çizgileri başlatan olay, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) endotelden geçerek arter duvarında birikmesidir. Bu olayın endotel hasarı olan bölgelerde daha fazla olduğu düşünülmektedir. Endotel hasarı ise okside LDL, fiziksel ve kimyasal etkenler, viral enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerce oluşturulabilmektedir.¹ Kandaki monositler hasarlı bölgelere gelerek lipoproteinleri fagosite etmekte ve önce makrofaj daha sonra da lipitten zengin köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Köpük hücreleri, düz kas hücrelerinin arterin medya tabakasından intima tabakasına hareket etmesini daha sonra da çoğalmalarını sağlayan büyüme faktörleri üretmektedirler. Ayrıca okside LDL direkt olarak endotel hücrelerini hasara

uğratarak, bölgeye monositlerin gelmesini sağlayan kemotaktik faktörlerin salgılanmasına yol açabilmektedir. Zaman içerisinde damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu, hücre dışı madde salınımı ve trombositlerin katılımı sayesinde yağlı çizgiler, aterom plaklarına dönüşmektedirler. Aterom plaklarında lipitten zengin bir çekirdek ve onu çevreleyen fibröz kapsül bulunmaktadır.



Şekil 1. Temel ateroskleroz süreci: Plazmadaki LDL intimaya girer, değişime uğrar ve endotelde monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matrisinde sentezi uyarırlar.

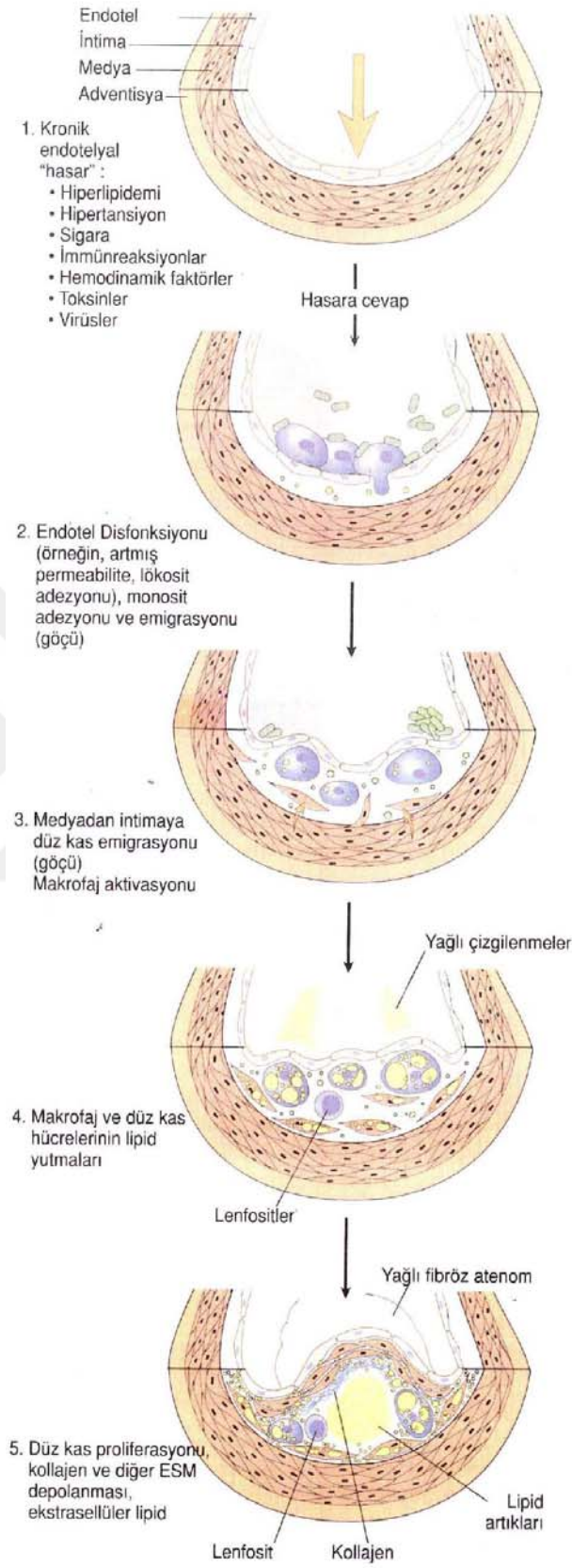
Tipik bir aterom plağı dört değişikliğe uğrayabilmekte ve sonuçta komplike plak denilen durum ortaya çıkmaktadır. Bunlar odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülser lezyonların üzerine trombüs gelişmesi, plak içine kanamadır.¹⁴

2.1.2 Ateroskleroz Gelişimi Hakkında Hipotezler

Ateroskleroz lezyon gelişimine ait çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.¹⁵ Hasara enflamatuvar yanıt, monoklonal hipotez ve lipit hipotezi günümüzde aterogenez ile ilgili en önemli hipotezlerdir:

1-Hasara enflamatuvar yanıt hipotezi:

Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotezdir.^{16,17} Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara yanıt hipotezinin en önemli noktasıdır.¹⁶ Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel işlev bozukluğu başlatmaktadır. Bu hipotez aterosklerozun endotel hasarı oluşturan farklı etkenlere karşı ortaya çıkan enflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olduğu görüşünü savunmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL-K) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilmektedir. Endotel hücre hasarı sonucu bariyer geçirgenliğinde artma, tromboz eğiliminde artış, kemotaktik ve vazoaaktif maddelerin salınımında artış gibi mekanizmalar aktive olmaktadır. Tüm bunların sonucu endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, trombositler, lenfosit ve düz kas hücrelerinin yer aldığı bir dizi enflamatuvar ve proliferatif olaylar zinciri, aterosklerotik lezyon oluşumuna neden olmaktadır.^{17,18} Endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel işlev bozukluğunu gösterir. Endotel hasarı endotel işlevini değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır.¹⁹



Şekil 2. Aterogenezin hasara-yanıt teorisi

Hasara yanıt hipotezinin temelinde aşağıdaki özellikler vardır¹⁵:

1. Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel işlev bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru sızmasının artması
3. Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve intima ya da medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücresel etkileşimlerin olması
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu.

2- Monoklonal hipotez:

Benditt'in aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinin aynı tipte olduğunu keşfetmesinden sonra ortaya konmuştur. Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüs, kimyasal/fiziksel ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücresinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler ateroskleroza oluşturulmaktadır.¹⁹

Bu iki hipotezden ilkinin plak gelişiminin erken evrelerinden, diğerinin ise sonraki aşamalardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.²⁰

3-Lipit Hipotezi :

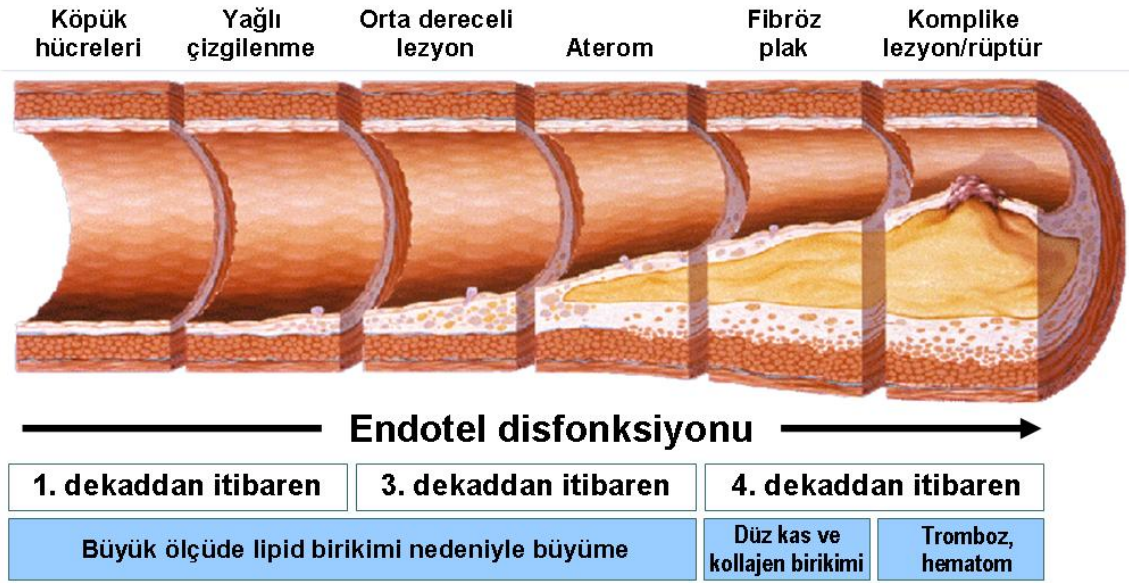
Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilmektedir. Endotelial plazma membranında kolesterol/fosfolipit oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artmaktadır. Daha visküz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz hale gelmektedir. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olmaktadır. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit- endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilmektedir.¹⁹ Monositler kan dolaşımından hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanmaktadır. LDL'yi alıp makrofaj morfolojisini alacağı subintimal bölgeye endoteli geçerek girmektedirler. Modifiye olmamış LDL, makrofajlar tarafından ya çok yavaş alınmakta, ya da alınamamaktadır. Köpük hücre oluşumunu aktive etmeden önce, bazı modifikasyonlara uğramaktadır. Yakın zamanda ilgiyi çeken modifikasyon, oksidasyondur.²⁰ Endotel

hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL'nin, bu aktive hücrelerce oluşturulmuş serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır.¹⁶ Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipitlere etki etmesiyle lipit peroksidasyon ürünleri oluşur. Bunlar reseptör bağlama özelliklerini değiştirecek şekilde LDL'nin apolipoprotein-B (Apo-B)'si ile reaksiyona girmekte ve onları bozmaktadır. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL çöpçü reseptör (scavenger reseptörü) denilen bir reseptör sınıfı aracılığıyla makrofajlar tarafından alınmaktadır.²⁰

Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regülasyona uğramaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipitle dolu hale gelmekte ve köpük hücreleri oluşmaktadır.²¹ Oksidatif olarak değişime uğramış LDL aşağıdaki yollarla aterogenez oluşumuna katkıda bulunmaktadır:¹⁶

1. LDL reseptöründen farklı olan çöpçü reseptör aracılığıyla makrofajlarca kolaylıkla yutulur
2. Dolaşan monositler için kemotaktikdir
3. Monosit adezyonunu artırır
4. Lezyon alanındaki makrofajların motilitesini engelleyerek makrofajların orada toplanmasını ve tutunmasını sağlar
5. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır
6. Endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine sitotoksikdir
7. İmmünojenikdir

Hayvanlara yağ içeriği çok yüksek diyetler vererek ya da lipit metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak insandaki aterosklerozun tüm bileşenleri yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ile birlikte insanlarda yüksek lipit düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın lipit birikiminin arter duvarında harabiyete karşı bir yanıt olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.²²



Şekil 3. Ateroskleroz gelişimi. Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. (Circulation 1995;92:1355-1374)

2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığında rol oynayan aterosklerozun etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir.²³ Aterosklerozun majör değiştirilebilen risk faktörlerinden her biri birbirinden bağımsız olup, birinin varlığı durumunda risk 2-5 kat artmaktadır.

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (birincil koruma), hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (ikincil koruma) için gereklidir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, arterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları", hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri'nde de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir.¹⁹

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır.²⁴

KAH risk faktörleri (NCEP ATP III) :

1. Lipit risk faktörleri (LDL, Trigliseritler (TRG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü, HDL dışı Kolesterol (Non-HDL-K), Aterojenik dislipidemi)

2. Lipit dışı risk faktörleri

A. Değiştirilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiciliği
- c. Diyabetes mellitus (DM)
- d. Obezite
- e. Fiziksel aktivite azlığı
- f. Aterojenik diyet

B. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

C. Yeni risk faktörleri

- a. Lipoprotein (a)
- b. Homosistein
- c. Trombojenik/hemostatik faktörler [Faktör V Leiden, Protrombin 20210, MTHFR mutasyonu (677-1298) v.s.]
- d. Diğerleri (enflamatuvar faktörler, bozulmuş glukozu vs.)

KAH için bağımsız risk faktörleri (NCEP ATP III)²⁴:

- 1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- 2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH bulunması)
- 3. Sigara içiyor olmak
- 4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- 5. Düşük HDL-K (HDL < 40 mg/dl)
- 6. Yüksek LDL-K LDL ≥ 130 mg/dl)

HDL>60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır çünkü HDL-K yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri görülmektedir²⁵:

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

2.1.3.1 Lipit Risk Faktörleri

Kanda T-Kol ve LDL-K düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artmaktadır. TRG ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo-1'de özetlenmiştir.²⁴

Tablo 1. Lipit düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III):

	T-Kol (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	TRG (mg/dl)
Optimal		< 100	
Normal	< 200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥ 240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥ 190	≥ 500

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayımladığı Avrupa kılavuzundaki lipit değerleri ise biraz farklıdır: T-Kol <190 mg/dl (5 mmol/l) ve LDL <115 mg/dl (3 mmol/l) düşük olarak değerlendirilir. Koroner kalp hastalığı ve diyabeti olanlarda; T-Kol <175 mg/dl (4,5 mmol/l), LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/l) olması gerektiği belirtilmiştir. HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1.0 mmol/l), kadınlarda <45 mg/dl (1,27mmol/l) olması ve TRG'nin >150 mg/dl (1,7 mmol/l) olması artmış koroner kalp hastalığı riskiyle ilişkilidir.²⁶

2.1.3.1.1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K)

Kolesterol hipoteziyle birlikte LDL-K'nın en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı olgularda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur. Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin birincil aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.²¹ Buna göre NCEP lipit düşürücü tedavide LDL-K'yı birincil hedef olarak belirlemiştir.²⁴ Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL-K ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu süreci devam ettirdiğini işaret etmektedir.²⁷ Ayrıca yüksek LDL-K genetik formlarına sahip insanlarda erken aterosklerotik hastalıklar görülmektedir.²⁸ Yıllar boyunca LDL'nin esas işlevinin arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proenflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik enflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir.²⁹ Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır (endotel işlev bozukluğu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz). Plazmada yüksek LDL-K seviyelerinin varlığı LDL partiküllerinin arter duvarında birikiminin artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olmaktadır.³⁰ Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre işlevlerinin bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksit üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL-K seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesini sağlamaktadır.^{31, 32} LDL ayrıca düz kas hücrelerinin

güçlü bir mitojenidir.¹⁹ Farklı populasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum T-Kol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, T-Kol seviyeleri büyük ölçüde LDL-K seviyeleri ile ilişkilidir.^{24,33} Serum kolesterol seviyeleri ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır.³³ Düşük total ve LDL-K seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet v.s) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür.²⁹ Bu gözlem LDL-K seviyelerinin birincil risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Hem birincil hem de ikincil koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.³⁴ Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan Hidroksi-MetilGlutaril-Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır.^{35,36} 1990'lı yıllardan bu yana yapılan birincil ve ikincil korunma çalışmalarında majör koroner olaylarda belirgin bir azalma görülmüştür.³⁷⁻³⁸ Bu çalışmaların hiçbirinde kalp dışı mortalitede artış olmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı olgularda ise regresyonu başlattığını saptamıştır.³⁹⁻⁴¹ LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilmektedir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır.²⁴ Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL-K seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır.⁴² Diyetle ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusuna artan bir ilgi mevcuttur. Bitkisel stanollerin günlük 2 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL-K seviyelerini % 10-15 oranında azaltmaktadır.⁴³ Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında düşürür.⁴⁴ Doymamış yağ asitleri LDL-K'yı düşürmekte ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilmektedir.⁴⁵

Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP LDL-K seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir.²⁴ İkincil korumada optimal LDL-K seviyelerinin tanımlanabilmesi için yeni klinik çalışmalar başlatılmıştır; bununla birlikte, pek çok çalışmadan kaynaklanan kanıtlara göre NCEP hedef olarak ≤ 100 mg/dl kolesterol

seviyelerini belirlemiştir.⁴⁶ Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) LDL-K seviyeleri >130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir.⁴⁷ LDL-K seviyeleri 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda kolesterol düşürücü ilaçların başlanıp başlanmaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu hastalara maksimum ilaç dışı tedavi önerilmektedir.¹⁹ Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde T-Kol, HDL-K, LDL-K ve TRG düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir.²⁴ NCEP'in önceki panellerinde olduğu gibi ATP III'te de, LDL-K'nın azaltılmasında, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri iki major modaliteden biri olarak yer almaktadır, diğeri ise ilaç tedavisidir. Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri esas olarak 3 temel yaklaşımdan oluşmaktadır: Sature yağlar ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolü.²⁶ NCEP ATP III'e göre tedavinin ikincil hedefi, metabolik sendromun tedavisidir.

2.1.3.1.2. HDL-K Düşüklüğü

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL-K düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir.^{48,49} Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür.¹⁷ Ortalama 1 mg/dl HDL-K düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır.⁵⁰ Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL-K seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL-K seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır.²⁴ Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşımaktadır.⁵¹ Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara içiciliği, fiziksel aktivite azlığı ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutmaktadır.⁵²⁻⁵⁴ Bunların yanı sıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL-K'yı düşürmektedir. HDL-K ve TRG düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL-K da eşlik etmektedir.⁵⁵

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KAH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipitlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KAH riskinin önceden kestirilmesinde plazma T-Kol/HDL-K oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenmekte ve T-Kol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşımaktadır.⁵⁶

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL-K değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette de % 20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içiciliği, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü olduğu belirlenmiştir. HDL-K'da 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir.⁵⁷

TEKHARF çalışması, T-Kol/HDL-K oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipit öngördürücü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre T-Kol/HDL-K oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir.⁵⁷ Sigara, obezite ve fiziksel aktivite azlığı plazma HDL-K'yı azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirmektedir.⁵⁸ NCEP ATP III, düşük HDL-K düzeyini 40 mg/dl'nin altındaki değerler olarak tanımlamaktadır.²⁴ KAH olan ve HDL düzeyi düşük hastalar tekrarlayan olaylar açısından risk altındadır ve yoğun ilaç dışı tedavi uygulanmalıdır (diyet değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz). HDL-K düzeyi düşük kişilerde tedavinin birinci hedefi LDL-K'dır. NCEP ATP III diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi kılavuzu izlenerek hedeflenen LDL-K düzeyine ulaşılmalıdır. Düşük HDL düzeyi yüksek TRG'lerle ilişkili olduğunda (200-499 mg/dl), ikinci öncelik hedeflenen HDL dışı kolesterol düzeyine ulaşmak olmalıdır. Ayrıca, TRG 200 mg/dl'den düşük ise (yalın düşük HDL-K), HDL düzeyini yükseltecek ilaçlar (fibratlar veya nikotinik asit) düşünülebilir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler genelde HDL düzeyini yükseltmektedir.⁵⁹

2.1.3.1.3. Trigliseritler

Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunda plazma TRG'lerinin daha sonra gelişebilecek KAH olaylarını öngörmeye işe yaradığı gösterilmiştir. Öte yandan diğer

risk faktörlerinin etkileri araştırıldığında, plazma TRG'lerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır.⁶⁰ TRG'lerle KAH ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL-K ve düşük HDL-K gibi diğer faktörlerle ilişkilidir.⁶¹ Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur.⁶² Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizleri ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) TRG düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{24,63,64} Yüksek n ilaç dışı tedavisinde kilo verilmesi, alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktivitenin artırılmasından ibarettir. TRG düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir.⁵⁹ Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliserideminin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum TRG'leri, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL-K'dan oluşan lipit üçlemesi) ve metabolik sendrom sayılabilmektedir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirmektedir. Böyle bir yaklaşım, aterojenik TRG'lerden zengin lipoproteinlerin azaltılması, lipit üçlemesinin düzeltilmesi ve metabolik sendromun uygun biçimde tedavi edilmesini kapsamaktadır.¹⁷

2.1.3.1.4. Aterojenik Dislipidemi

LDL birincil lipit risk faktörü olmasına rağmen diğer lipit parametreleri LDL-K seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda TRG, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanmaktadır. LDL-K seviyeleri tedavide birincil öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogeneze yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir.⁶⁵ Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. TRG'ler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum TRG seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir.^{63,66} Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL-K seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{67,68} Daha düşük

orandaki veriler, küçük yoğun LDL partiküllerinin normal büyüklükteki LDL-K'dan daha aterosjenik olduğunu öne sürmektedir. Aterosjenik dislipidemiye sıklıkla metabolik sendromun diğer aterosjenik risk faktörleri eşlik eder.⁶⁵ Japonya'da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL'ye sahip kişilerde diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁹ Aterosjenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azaltması hakkında hiçbir kontrollü çalışma yapılmamıştır. İndirekt veriler, büyük klinik çalışmaların post hoc analizlerinden ve aterosjenik dislipidemiye tedavi eden ilaçların kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir. Sözü edilen ilaçlar nikotinik asit ve fibrik asitleri içermektedir. Bu ilaçlar LDL seviyelerinde küçük bir etkiye sahiptir, değişikliklerin pek çoğu aterosjenik dislipidemi öğelerinden oluşmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmaların pek çoğu ilaç tedavisi ile koroner olaylarda belirgin bir azalma veya azalma eğilimi göstermiştir.¹⁹ Helsinki Kalp Çalışması⁷⁰, Stockholm İskemik Kalp Hastalığı Çalışması⁷¹ ve Bezofibrat İnfarktüs Koruma Çalışması'nda⁷² en iyi sonuçlar, aterosjenik dislipideminin bir işareti olan yüksek TRG seviyelerine sahip olan kişilerde elde edilmiştir. Bu çalışmalar total mortalitede bir azalma ortaya koymamışlardır ve istatistiksel olarak bu güce sahip değillerdir. Bununla beraber bir bütün olarak ele alındığında, bu çalışmalar, ilaç tedavisi ile aterosjenik dislipidemi modifikasyonunun koroner kalp hastalığı riskini azalttığını güçlü bir şekilde öne sürmektedir. Bu bulgular fibratlar ile yapılan anjiyografik çalışmalarda koroner aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlaması ile desteklenmektedir.^{70,74} Aterosjenik dislipidemi tedavisi için ilk seçenek kilo kontrolü ve fiziksel aktivitedir.¹⁹ Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz sadece aterosjenik dislipidemiye değil, metabolik sendromun diğer öğelerini de geriletmektedir.⁴² Hem fibrik asitler hem de nikotinik asit aterosjenik dislipidemisi olan hastalarda lipoprotein paternini düzeltmektedir. Statinler aynı zamanda TRG'den zengin lipoproteinler ve küçük yoğun LDL konsantrasyonlarını azaltıp, HDL-K seviyelerini hafifçe yükselterek aterosjenik dislipidemiye tedavi etmektedirler.¹⁹ Aterosjenik dislipidemisi olan hastalarda birincil hedef LDL-K seviyelerini birincil ve ikincil koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekmektedir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilmektedir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipit düşürücü ilaç diğer

lipoprotein parametrelerini düzeltmek için kullanılabilir. NCEP'in ikincil hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve TRG < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinik asit önerilebilmektedir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur.^{19, 24}

2.1.3.2 Lipit Dışı Risk Faktörleri

2.1.3.2.1. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

1. Hipertansiyon

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sistolik ve diyastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortalite ve inmeyi arttırıcı etkisi daha belirgindir.⁷⁴ Framingham çalışmasında yüksek normal (sistolik 130–139 mmHg, diastolik 85–89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının kardiyovasküler riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir.⁷⁵ Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle, inme riskinde % 63, KAH riskinde % 46 düşüş izlenmektedir. İlk miyokart enfarktüsü ile başvuran hastalarda % 18 oranında bir hipertansiyon öyküsü bulunmuştur.⁷⁶ Sistolik ve diastolik tansiyon değerlerine ilaveten artmış nabız basıncı değerleri, büyük arterlerdeki stiffness (sertleşme) nedeniyle artmış kardiyak risk ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁷ Kardiyak riski değerlendirmek için kullanılan TA değeri çoğu çalışmada hastanın hastaneye başvuru anındaki değerdir. Yapılan çalışmalarda ambulatuvar tansiyon ölçümleri ofis veya beyaz önlük hipertansiyonu nedeni ile hastanede ölçülen değerlerden daha değerli bir yere sahiptir ve öngörü değeri yüksektir.⁷⁸ Kan basıncı düşürülmesinin faydası açık kanıtlarla ortadadır. Genel toplumda TA değeri 110/75 mmHg 'nin üzerine çıktığında, risk artışı başlamaktadır.⁷⁹ Bu değerler KAH'ı olanlar için de geçerlidir. HOPE, EUROPA, CAMELOT çalışmaları da yüksek riskli hastalarda kan basıncı kontrolünün önemini vurgulamaktadır.

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birliktedir ve izole olarak toplumun %20'sinden daha azında gözlenmektedir.⁸⁰ Hipertansiyonu olan ve akut miyokart enfarktüsü geçirenlerde enfarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokart iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok

normotansiflere göre daha fazladır. KAH olan veya koroner arter cerrahisi yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır.⁸¹

TEKHARF çalışması, hipertansiyonun toplumumuzdaki erişkinlerde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla artırmaktadır. İzole sistolik hipertansiyonlularda nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluştaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel işlevi, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacıdır. Arteriyel sertliğin (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır.⁸² Hafif-orta hipertansiyonu olan 47000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın meta analizinde inmenin % 38, koroner kalp hastalığının % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir.⁷⁷ Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılması ile de düşürülebilir, ancak bu önlemlerin hipertansif hastalarda koroner kalp hastalığını önlemedeki önemi randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmemiştir. Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini <140/90 mmHg olarak belirlemiştir.⁷⁸ Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise <130/80 mmHg uygun bir hedeftir.^{78,83}

2. Sigara İçiciliği

Yapılan çalışmalarda tüm ırklarda her iki cinsiyette de, gençlerde ve yaşlılarda içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.⁸⁴ Sigara içiciliği riski 2-3 kat artırmakta ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olmaktadır. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur.⁸⁵ Sigara içenlerde miyokart enfarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur.⁸⁶ Sigara

içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir.¹⁹ Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenli ölüm oranını 2 - 2,5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır.⁵⁷ Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^{87,88} On sekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir meta analizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir.⁸⁹ Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara ile ilişkili hastalıklara ek bir riskdir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok teori ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur.⁹⁰ Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artmaktadır.^{90,91} Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırmaktadır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birliktedir.⁹² Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığı olaylarında düşüşe neden olmaktadır. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede inmektedir.⁹³ 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır.⁹⁴ Miyokart enfarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalmaktadır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski % 50 oranında düşmektedir.^{86,95}

3. Diyabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve hem erkek hem de kadında riski sırası ile 2- 4 kat artırmaktadır.^{24,96} Miyokart enfarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokart enfarktüsü geçirmiş

diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır.⁹⁷ Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokart enfarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım oranı diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı olanlardan çok daha kötüdür.^{98,99}

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL-K seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özelliği düşük HDL ve artmış TRG seviyeleri görülmesidir.¹⁸ Diyabet premenopozal kadınların koroner kalp hastalığı korunmasını ortadan kaldırmaktadır.⁹⁶ Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan miyokart enfarktüsü riski iki kat daha fazladır.¹⁰⁰ Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla koroner kalp hastalığı riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır.¹⁰¹ Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 oranında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarda koroner kalp hastalığının önemli ve bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur.⁵⁷ Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek TRG/artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein (a) [Lp (a)] konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel işlevlerini içermektedir.²¹ Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur.^{20,21} Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde sülfonilüreler veya insülin ile yoğun glisemik kontrolü konvansiyonel tedavi ile, komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler sonlanma noktalarında önemli azalma gözlenirken makrovasküler sonlanma noktalarında azalma saptanmamıştır. Sülfonilüreler veya insülin ile yoğun tedavinin makrovasküler hastalık üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmemiştir.¹⁰² Yoğun glisemik kontrolün

makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipit kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu diyabetik hastaların birincil korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100 mg/dl) belirlemiştir.^{24,96} AHA diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin $\leq$ % 1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir.⁹⁸ HbA1c'de sağlanan % 1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda % 30 azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁰³ Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir.¹⁰⁴ Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyonu olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin-Converting Enzyme, ACE) İnhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur.^{105,106} Güçlü kontrendikasyonlar olmadığı müddetçe miyokart enfarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidirler, çünkü diyabetik miyokart enfarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır.¹⁰⁷

4. Obezite

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁸ Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir.¹⁰⁹ Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır.¹¹⁰

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, düşük yoğun LDL, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir.⁷⁸ Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir.^{79,110} Reaven, insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuvar hiperinsülineminin hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen

aktivatör inhibitörü 1 (PAI 1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombotik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insulin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır.¹¹¹ NCEP ATP III'te metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. NCEP ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri²⁴:

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	>88cm
TRG	≥ 150 mg/dl
HDL	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mm Hg
Açlık plazma glikozu	≥ 110 mg/dl

Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, (yüksek TRG ile küçük LDL partikülleri ve düşük HDL-K), artmış kan basıncı, insulin rezistansı (glukoz intoleransı ile birlikte olsun olmasın) ve protrombotik, proenflamatuvar durumlarıdır.²⁴

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun çok yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9,2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom bulunmaktadır. Koroner kalp hastalığına yakalananların çoğunluğunda altta yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk oluşturmaktadır.⁵⁷ Metabolik sendromun tedavisinde iki genel yaklaşım vardır: Birincisi altta yatan fazla kiloluluk/obezite, fiziksel aktivite azlığı ve bunlarla çok yakın birliktelik gösteren insülin rezistansı gibi sebepleri düzeltir. Kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması insülin rezistansını azaltır ve metabolik risk faktörlerini dolaylı olarak azaltır. İkinci yaklaşım ise, direkt olarak metabolik risk faktörlerini tedavi eder (aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik durum, altta yatan insülin

rezistansı). Klinik pratikte, kısa vadedeki hedef eşlik eden risk faktörlerinin farmakolojik tedavisi iken sendromun tedavisinde en büyük başarı, altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır.²⁴

Vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BMI, kilo (kg)/boyun karesi (m²) olarak hesaplanmaktadır. BMI = 25-29,9 ise fazla kilolu; BMI $\geq$ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır.^{19,112} BMI vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon göstermektedir. BMI 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir.^{21,79,112} Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır.¹¹³ Tek değişkenli analizlerde, pek çok gözlemsel çalışma obezitenin güçlü ve pozitif olarak koroner kalp hastalığı ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Çok değişkenli analizlerde, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörleri kontrol edildikten sonra obezitenin bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, obezitenin pek çok kötü etkisinin çeşitli metabolik risk faktörleri üzerinden oluştuğuna işaret eder.²¹ Bununla birlikte bazı ileriye dönük uzun süreli büyük gözlemsel çalışmalar obezitenin kadın ve erkekte koroner ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{114,115} Bütün obez kişilerde koroner risk aynı değildir. Obezitenin türü ve derecesi de önemlidir. Tür olarak abdominal (santral) obezitenin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, metabolik sendromun bir parçası olduğu ve KAH için artmış risk göstergesi olduğu bilinmektedir.¹¹⁶ Yapılan birçok çalışmada obezitenin dağılımı kadar derecesinin de önemli olduğu gösterilmiştir. Finlandiya’da 16113 kadın ve erkekte yapılan ve 15 yıl izleme dayanan bir çalışmada her iki cinsiyette de beden kitle indeksi arttıkça, buna paralel olarak koroner mortalite arttığı gösterilmiştir.¹¹⁵ Obezitenin derecesi ile koroner risk faktörlerinin sayı ve derecesi arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. 2001 yılında sonlanan ve 14000 kadını içeren bir kohort çalışmasında, beden kitle indeksi ile klasik risk faktörleri arasındaki ilişki tanımlanmıştır.¹¹⁷ Bu çalışmada beden kitle indeksi dilimleri 20 altı, 20-22, 22-24, 24-26, 26-28, 28-30, ve 30 üzeri olarak ayrılmıştır. Her beden kitle indeksi dilimi ile risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya

göre, sistolik ve diastolik kan basıncı, T-Kol, HDL-K, T-Kol/HDL-K oranı, LDL-K, TRG'ler, kan şekeri ve apolipoprotein B değerleri ile beden kitle indeksi dilimleri arasında lineer bir korelasyon gösterilmiştir. Lp (a) ve apolipoprotein (a) ile ise bu lineer ilişki bulunamamıştır. Bu bulgulara paralel olarak 10 yıl içinde beklenen koroner risk de beden kitle indeksine paralel olarak artmaktadır. TEKHARF çalışmasında da beden kitle indeksi ve bel çevresi ile diğer risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur.¹¹⁸ Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi ≥ 88 cm), beş erkekten biri (bel çevresi ≥ 102 cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir. Erkeklerimizde ≥ 96 cm'lik bel çevresinin de koroner risk bakımından risk taşıdığı ortaya konmuştur. Buna göre erkeklerin yarıya yakını abdominal obezite sınıfına girmektedir. Bel çevresi, gelecekte koroner kalp hastalığının diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde hastalık öngörüsüne katkıda bulunmaktadır ve bu katkı erkeklerimizde daha belirgindir. Bel çevresindeki 12 cm'lik genişleme bu riski % 34 yükseltir.⁵⁷

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir.¹¹⁹ Kilo kaybı insülin duyarlılığı artırır, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve TRG'leri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL-K seviyelerini yükseltir.⁵⁷

Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

5. Fiziksel Aktivite Azlığı

Fiziksel aktivite azlığı koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz miktarı ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında ters bir ilişki mevcuttur.¹²⁰ Hayvan çalışmalarında, gözlemsel ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile koroner kalp hastalığı arasında bir bağlantı saptanmıştır.²¹ Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller.¹²¹ Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner

kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır.¹²² Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta.¹²³ LDL-K ve TRG düzeyleri düşmekte, HDL-K düzeyleri yükselmekte.¹²⁴ insüline duyarlılık artmakta,¹²⁵ kan basıncı düşmekte,^{126,127} endotele bağlı vazodilatasyon¹²⁸ ve fibrinolitik aktivite artmaktadır.¹²⁹ Fiziksel aktivite azlığı, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri arasında odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir.²⁴ Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir.¹³⁰ Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardışına kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır.^{126,131} Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokart enfarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır.¹³² Bu nedenle, orta riskli grupta bulunan yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir.¹³⁰ Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır; aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurmalıdır.¹³²

6. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir.^{133,134} Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir.^{135,136} Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür.¹³⁵ 1970 ve 1980'li yıllarda hayvansal yağ tüketimi fazla olan toplumlarda koroner kalp hastalığı mortalite oranları yüksek saptanmış, yıllık yağ tüketimini azaltan toplumlarda ise koroner kalp hastalığı mortalitesinin azaldığı gözlenmiştir.¹³⁷ Aynı şekilde sodyum alımı fazla olan popülasyonlarda ortalama kan basıncı yüksektir.¹³⁸ Batı tipi diyetin etkilerinin doymuş yağlar, diyetteki kolesterol ve sodyum ile LDL-K, vücut ağırlığı, diyabet ve kan basıncı

gibi geleneksel risk faktörleri üzerinden zararlı etkilerini gösterdiği düşünülmüştür. Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk azalması saptamıştır.¹³⁹ Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antienflamatuvar ve antitrombosit etkileridir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.²¹ Hayvansal yağ, kolesterol ve sodyum tüketiminin azaltılması topluma dayalı koroner hastalık korumasında ana hedef olmalıdır. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezitenin tedavisinde diyetle ilgili değişiklikler ilk adım olmalıdır.²¹ STARS Çalışması¹⁴⁰ ve Yaşam Tarzı Kalp Çalışması¹⁴¹ gibi düşük yağ diyetleri ile yapılan çalışmalarda LDL-K düşürülmesi ile yeni veya ilerleyen koroner darlıklarda azalma saptanmıştır. Oslo Diyet Kalp Çalışması sigara kullanımının bırakılması ve doymuş yağlardan düşük diyet tüketiminin reenfarktüs oranlarını belirgin oranlarda düşürdüğünü göstermiştir.¹⁴² Lyon Diyet Kalp Çalışmasında alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet 4 yıllık dönemde tekrarlayan kardiyak olayları ve ölümü % 65 oranında azaltmıştır.¹³⁹ Bu kazancın büyüklüğü lipit düşürücü ilaçlar ile yapılmış olan çeşitli çalışmalar ile aynı ya da daha fazladır. Şu andaki diyet önerileri doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, meyve ve sebzelerden yüksek, dengeli bir diyetin önemini vurgulamaktadır.¹⁴³ Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmesi zordur ve uzun dönem güvenilirliği ve verimliliği şüphelidir.¹⁴⁴ Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı <% 7 ve günlük toplam kolesterol alımı <200 mg şeklinde olmalıdır.²⁴ Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir.¹⁴⁵

2.1.3.2.2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı ensidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörlerinden biri olarak düşünülebilir.²¹ Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dakadda artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokart enfarktüsü ensidansında 5 kattan fazla artış vardır.¹⁴⁶ Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür.¹⁹ Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Kılavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır.

Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokart enfarktüsü nadirdir.¹⁴⁶ Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı ensidansı, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır.¹⁴⁷ 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokart enfarktüsü sıklığının her iki cisiyette de aynı olduğu 7-8. dekada doğru yavaş yavaş azalır.¹⁴⁶ Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir.¹⁴⁸ Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

2. Ailesel Predispozisyon

Birçok (35'in üzerinde) olgu kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam etmektedir.¹⁴⁹ Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır.^{19,21} Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar.^{150,151} Değiştirilemez

bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede uygun risk faktörü olmadığını saptamıştır.¹⁵¹ Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır.

2.1.3.3 Yeni Risk Faktörleri

Toplumdaki KAH prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH nedenini açıklamakta klasik risk faktörleri tek başına yeterli olmamaktadır. Örneğin miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların % 30'unda klasik risk faktörlerinden hiçbiri bulunmamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu klasik faktörlerin yanı sıra bazı yeni risk faktörleri belirlemiştir. Ancak bu yeni tanımlanan faktörlerin tümü geniş epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Üstelik bir kısmının modifikasyonu ile koroner hastalığını geriletmenin mümkün olup olmayacağı bilinmemektedir. Yine de bu risk faktörlerinin bazıları ile ilgili ciddi kanıtlar ortaya çıkmıştır.

1. Lipoprotein (a)

Üzerinde yoğun çalışmalar olan yeni risk faktörlerinin en önemlilerinden biri Lp (a) yüksekliğidir. Lp (a) LDL'ye yapısal olarak çok benzeyen bir lipoprotein formudur. Apo B'ye disülfid köprüleri ile kovalen bağlı apoprotein a içeren büyük bir glikoproteindir. Lp (a) aterosklerotik plaktaki kolesterol içeriğine katkıda bulunur ve köpük hücrelerini yüksek afiniteyle bağlanır. Lp (a)'nın düzeyleri genetik olarak belirlenmektedir. Genetik dışında bazı çevresel etkenlerle de Lp (a) düzeyleri yükselmektedir. Bunlar menopoza, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus ve psöriasis'dir. Ayrıca akut faz reaktanı olarak da Lp (a) değerleri yükselir. Örneğin bir miyokart enfarktüsü akut evrede Lp (a) değeri geçici olarak artar. Lp (a) LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salgınır. Yapılan klinik ve anjiyografik çalışmalarda Lp (a) yüksekliğinin KAH gelişimi, yaygınlığı, miyokart enfarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹⁵² Lp (a) yüksekliği özellikle genç yaşta gelişen KAH ve inme için risk faktörüdür. Lp (a) düzeyine artmış LDL düzeyleri de eşlik ederse koroner riskin

belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda Lp (a) düzeylerinin 30mgr/dl ve üzerindeki değerlerde aterosklerotik damar hastalığı gelişimine yol açtığı gözlenmiştir. Ancak geniş çalışmalardan Physician's Health Trial ve Helsinki çalışmalarında Lp (a) ve KAH gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Kompleks yapısı nedeniyle Lp (a) hem aterogeneze hem de trombogeneze katkıda bulunur.¹⁵³ Aterogeneze katkısı LDL paritkülleri ile benzerdir. Ancak ekstrasellüler matrikse ve fibrinojene afinitesi LDL'den daha fazladır. Bu afinite, Lp (a)'nın subintimal tabakada daha uzun kalmasını sağlar. Antioksidan içeriği ise daha düşüktür. Okside olma ve hasar oluşturma tehlikesi bu nedenlerle LDL'ye göre fazladır. Lipoprotein (a)'nın aterojenik özelliklerinin yanı sıra protrombotik özelliklerinin de olması yapısal olarak içerdiği Apo (a)'nın plazminojene çok benzemesinden kaynaklanır. Apo (a) bu benzerlik nedeniyle plazminojen reseptörleri fibrinojen ve fibrine bağlanmak için plazminojen ile rekabete girer. Ancak plazmin benzeri aktivitesi olmadığından tromboza eğilim oluşturur.

Lp (a)'nın aterogenezdaki muhtemel mekanizmaları şunlardır:

- Ateromatik plaktaki makrofajlardaki VLDL reseptörlerine bağlanması ile Lp (a) endositozla hücre içerisine alınır ve plakdaki hücre içeriğini artırır
- Endotel hücrelerine ve ekstrasellüler matriks içeriğine bağlanması ile endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar
- İntraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeylerinde artış yaparak monositlerin birikimini artırır
- LDL kolesterolünü oksidatif değişikliklere duyarlı hale getirir
- Plazminojen bağlanma bölgesi ile yarışır ve sonuçta fibrinolizis azalır

Yapılan çalışmalar, Lp (a)'nın farklı Apo (a) izoformları içerdiği gözlenmiştir. Bu izoformlar yapılarındaki farklılık nedeniyle farklı molekül ağırlıklarına sahiptirler. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda aterotrombotik risk, daha düşük molekül ağırlıklı izoformlarda daha yüksek bulunmuştur.¹⁵⁴ Östrojen replasman tedavisi, niasin, neomisin dışında Lp (a) düzeylerini düşürebilen farmakolojik ajan yoktur. Bu ajanların da etkisinin kısıtlı olduğu gibi Lp (a) dışındaki parametrelere önemli etkileri bulunmaktadır. Kaldı ki kişinin LDL düzeyleri düşürülünce Lp (a) yüksekliğinin oluşturduğu risk azalmaktadır. Dolayısıyla tek başına Lp (a) düşürmenin etkisi ve faydası tam olarak bilinmemektedir. Lipoproetin (a) yüksekliği olan hastalarda önerilen,

diğer risk faktörlerini çok iyi kontrol altına almak ve LDL'yi düşük tutmaktır. Bazı hasta gruplarında Lp (a)'nın rutin taranması önerilmektedir:

- Kuvvetli aile öyküsü ya da KAH olup gözlenebilen bir dislipidemisi olmayan hastalarda
- Hipertansif olup beklenilenden erken hedef organ hasarı gelişen hastalarda
- Statin ve safra asit sekrete edici ajanlara dirençli hiperkolesterolemisi olan hastalarda

2. Homosistein

Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bir diğeri ise homosistein yüksekliğidir. Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan metioninin demetilasyonu sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir ve plazmada % 75–85 oranında proteine bağlı, % 15–25 oranında da serbest olarak bulunur. Normal değerleri 5–15 µmol/L arasındadır. Homosistein yüksekliği plazma düzeylerine göre;

- hafif (15–30 µmol/l)
- orta (30–100 µmol/l)
- ciddi (> 100 µmol/l) olarak sınıflandırılmaktadır.

Homosistümi veya ciddi homosistemi otozomal resesif geçişli, ciddi plazma ve idrar homosistein düzeyleri ile giden bir hastalıktır. Klinik belirtileri gelişme geriliği, osteoporoz, oküler anormallikler, tromboembolik olaylar ve erken ateroskleroz olabilmektedir. Homosisteinde hafif bir yükselme toplumda sık olarak (% 5–6) görülebilmektedir. Orta derece ve üzeri yükselmeler aterosklerotik vasküler hastalıklar ve tekrarlayan venöz tromboemboliler açısından bağımsız risk faktörü olarak sayılmaktadır.¹⁵⁵ Patolojik mekanizmalar kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte homosistein artışı aterogenez ve tromboz oluşumu ile ilişkilidir.¹⁵⁶ Öne sürülen mekanizmalardan ilki endotele olan toksik etki ve endotel işlevlerindeki bozulmadır. Yapılan bir çalışmada hayvanlara intravenöz yüksek dozda homosistein verilmesi endotel hücrelerinde deskuamasyon ve aterosklerozda yol açmaktadır.¹⁵⁷ *In vitro* çalışmalarda ise homosistein ile endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede azalma, düz kas proliferasyonunda artma saptanmıştır. Bunun yanı sıra artan homosistein değerleri ile trombosit agregasyonunda artma gözlenir. Bunun nedeninin artmış tromboksan A2 sentezi ve azalmış prostasiklin sentezi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein artınca fibrinoliz ile ilgili parametrelerde bozulma meydana gelir. Faktör V, X, XII aktive olur, antitrombin III ve faktör C inhibe olur ve

Lp (a)'nın fibrine bağlanması artar.¹⁵⁸ Kısacası homosistein endotel işlev bozukluğu, trombosit adezyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi mekanizmalarla aterotromboza katkıda bulunmaktadır. Son zamanlarda Deoksi-Ribonükleik Asit'in (DNA) hipometilasyonu sonucu aterosklerozdan sorumlu genlerin up regülasyonu ve aterosklerozdan koruyucu genlerin down regülasyonunun aterom gelişiminde önemli bir katkı sağladığı hipotezi değerlendirilmektedir.¹⁵⁹ Tüm bu gözlemler birlikte değerlendirildiğinde homosistein yüksekliği ve homosisteini etkileyen genetik polimorfizmlerin aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Homosistein yüksekliği birçok vasküler olayla ilişkilendirilmiştir:

- Miyokart enfarktüsü, diğer akut koroner sendromlar ve tekrarlayıcı koroner olaylar
- Erken koroner kalp hastalıkları¹⁶⁰
- Kardiyovasküler ve total mortalite¹⁶¹
- Anjiyoplasti sonrası istenmeyen olaylar¹⁶²
- Karotis arter darlıkları¹⁶³
- Felç, sessiz serebral enfarktler, tekrarlayan inmeler¹⁶⁴
- Miyokart enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği gelişimi.¹⁶⁵

Physicians Health Trial çalışmasında, 15000 hekim beş yıl süreyle izlendiğinde, homosistein düzeyleri en yüksek yüzde beş grubunda olanlarda koroner olay ve ölüm gelişme riski, diğerlerine göre 3,4 kat fazla bulunmuştur¹⁶⁶ Bu risk artımı, bilinen diğer klasik risk faktörlerinden tamamen bağımsızdır. Kolesterol ve KAH ilişkisine benzer olarak, homosistein düzeyi arttıkça buna paralel olarak koroner risk artar. Yapılan bir metaanalizde, homosisteinde her 5 µmol/l artış, kolesteroldeki 0,5 mmol/l artış kadar koroner riski arttırır.¹⁶⁷ Genelde kabul edilen, plazma homosistein düzeylerinin 15 µmol/l üzerinde olmasının KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşüdür. Homosistein yüksekliğinin inme ve serebrovasküler hastalık için de risk faktörü olduğu British Regional Heart Study ve Framingham çalışmalarında gösterilmiştir.^{168,169} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise 15 µmol/l üzeri homosistein düzeylerinin KAH olanların yarısında bulunduğu ve koroner riski 2,1 kat arttırdığı gösterilmiştir.¹⁷⁰ Yine yapılan bir çalışmada homosistein düzeylerinin MTHFR 677 mutasyonu (TT genotipi) ile folat eksikliği birlikte olan kişilerde en yüksek olduğu saptanmıştır. TT genotipinin ülkemizde % 7 civarında olduğu ve folat düzeylerinin normalin alt sınırlarında görülmesinin sık olduğu düşünülürse bu oldukça ciddi bir sağlık sorunudur.

Plazma homosistein düzeylerinde hafif yükselme aslında birçok nedenle oluşan ve nadir olmayan bir patolojidir. Homosistein düzeylerini hafif arttıran çok sayıda genetik ve çevresel neden tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Plazma homosistein düzeyini yükselten nedenler

1. Enzim eksiklikleri:

- Sistasyon- β sentetaz
- Metyonin sentetaz
- Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)

2. Metabolizmada kofaktor olan vitamin eksiklikleri:

- Folat, B6, B12 eksikliği

3. Demografik özellikler:

- İlerleyen yaş
- Erkek cinsiyet
- Sigara kullanımı

4. Kronik hastalıklar:

- Kronik böbrek yetmezliği
- Sistemik lupus eritematozus
- Psöriazis
- Malign hastalıklar

5. Sistemik hastalıklara akut faz yanıtı olarak yükselme

6. İlaç kullanımı:

- Epilepsi ilaçları
- Nikotinik asit
- Kolestipol
- Tiazid turu diüretikler
- Metotreksat

Bu tanımlanan nedenlerden KAH gelişimi için en önemli olduğu düşünülen nedenler çevresel etkenlerden vitamin eksikliği (özellikle folat eksikliği) ve genetik etkenlerden MTHFR gen mutasyonudur.

Hiperhomosisteinemi durumunda tedavide ne yapılması gerektiği konusu yeterince açık değildir. Eğer hastada B6, B12 ve folat eksikliği varsa bunların temini ile

homosistein düzeyleri düşer. Ancak vitamin eksikliği olmayanlarda bile folat alımı ile homosistein düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Örneğin 1000µgr/gün folat alımı ile plazma homosistein düzeylerini % 21 düşürmenin mümkün olduğu gösterilmiştir.¹⁷¹ Farklı çalışmalarda % 50'ye varan düşüşler gözlenmiş ve bu etki altı hafta gibi kısa bir sürede gerçekleşmiştir. Ancak folat desteğine yanıt olarak homosistein düzeylerindeki düşme herkeste aynı boyutta olmamaktadır. Bazı görüşlere göre TT genotipinde olanlar folat desteğinden daha fazla yarar görmektedirler.

3. Faktör V Leiden –Protrombin Gen Mutasyonları

Faktör V Leiden (Aktive Protein C Rezistansı) en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Faktör V geni üzerindeki 506 nolu arginin yerine glutamin geçmiştir. Faktör V Leiden, Faktör Va' ya göre 10 kat yavaş yıkılır ve dolaşımda daha uzun kalır. Mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 20 kata kadar artabilir. Mutasyonun toplumumuzdaki prevalansı % 5,2 dir. Açıklanamayan venöz tromboembolili hastaların % 25-50'sinde görülür.^{172,173} Faktör V Leiden mutasyonunun daha çok venöz trombozla ilişkisi bilinmekle birlikte arteriyel sistem üzerindeki etkisi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Koroner risk faktörleriyle birlikte bu mutasyon varlığının koroner kalp hastalığı oranını yükselttiği belirtilmektedir.¹⁷⁴ Başka bir çalışmada koroner risk faktörlerini değiştirerek miyokart enfarktüsü riskini artırdığı ileri sürülmüştür.¹⁷⁵ Bazı çalışmalarda ise koroner kalp hastalığı ile FV Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır.^{176,177} 14916 sağlıklı erişkinin 8,5 yıllık takibinde olguların 704'ünde FV Leiden mutasyonu görülmüş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokart enfarktüsü açısından anlamlı ilişki yokken, derin ven tromboz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir.¹⁷⁸

Protrombin (faktör II) K-vitamiini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen ve koagülasyon kaskatının son ürünü olan bir glikoproteindir. Yarı ömrü 3-4 gün olan protrombinin fonksiyonel aktivitesi için K vitamin tarafından postranskripsiyonel gama karboksilasyona ihtiyaç duyar. Protrombin gen mutasyonu 20210. nükleotiddeki guaninin yerine adenin yer almasıyla oluşur ve ilk kez 1996 'da Poort ve arkadaşlarınca tanımlanmıştır.¹⁷⁹

Protrombin genindeki bu mutasyon, artmış tromboz riski ile ilişkilidir ve heterozigot taşıyıcılarda normallere göre % 30 daha fazla protrombin düzeyleri bildirilmiştir.¹⁷⁹ Mutasyonun toplumumuzdaki prevalansı % 2,6'dır. Heterozigot

mutasyon taşıyanlarda tromboza yatkınlık konusundaki sonuçlar tartışmalı olsa da, mutasyonu homozigot olarak taşıyanlarda arteriyel ve venöz tromboz için artmış risk vardır.^{172,180} Derin ven trombozu (DVT) Leiden trombofili çalışmasında hasta grubunda % 6,2, kontrol grubunda ise % 2,3 oranında protrombin gen mutasyonu bildirilmiştir.¹⁸¹

Mutasyonun tek başına varlığı haricinde, ilave bir trombofilinin varlığı ile birlikte daha yüksek oranlar bildirilmiştir (Protrombin tek başına 3,8 kat, faktör V Leiden ile birlikte 20 kat venöz tromboemboli riski).¹⁸² Protrombin gen mutasyonunun miyokart enfarktüsündeki rolü konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Özellikle genç hastalarda diğer risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda bu mutasyonun miyokart enfarktüsü riskini artırdığı saptanmıştır.¹⁸³ 560 hastalık ilk enfarktüsünü geçiren hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış oranlar gözlenmiştir (% 1,8 ve % 1,2)¹⁸⁴ Benzer bulgular 220 enfarktüsün bulunduğu ilk enfarktüsünü geçiren hasta grubunda % 3'e karşın % 0,7 oranında artmış olarak izlenmiştir.¹⁸⁵ Fakat 402 hasta ve 879 kontrol grubunu içeren bir diğer çalışmada, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemesi bu konudaki çelişkileri başlatmıştır.¹⁸⁶

Pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi; KAH için önemli bir risk olup,^{187,188} dolaşımdaki düzeyleri pıhtılaşma proteinlerinin aktivitesini ve lokal konsantrasyonlarını kesin bir şekilde yansıtmaz, bunun nedeni de bu proteinlerin diyet, egzersiz ve ilaçlardan etkilenebilmesidir.^{189,190} Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden'in genetik varyantları venöz tromboz riskinde artış ile ilişkili olarak bulunmuştur.^{191,192} Yapılan çalışmalarda; miyokart enfarktüsü için farklı risk faktörlerine sahip topluluklarda; KAH için bir genetik predispozisyonun olduğu öne sürülmüştür.^{193,194}

4. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) 677 C→T ve 1298 A→C Mutasyonları

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzimi homosistein ve folat metabolizmasında, DNA ve Ribonükleik Asit (RNA) biyosentezinde ve metilasyon reaksiyonlarında çok önemli bir kavşak noktasında görev yapmaktadır.¹⁹⁵ Bu yüzden MTHFR enzim aktivitesinin değişmesi sonucunda çeşitli metabolik problemler meydana gelmektedir. Bunlardan bir tanesi hücre içerisinde homosistein birikimidir ve hücre için toksik olan bu madde koroner ateroskleroza neden olmaktadır.¹⁹⁶ MTHFR mutasyonu homosistein artışının en sık genetik nedenidir.¹⁵⁷

MTHFR aktivitesini etkileyen başlıca iki tip kusur vardır. Bu kusurlar sonucunda şiddetli nörolojik ve vasküler anormallikler gözlenmiştir. Enzimin 677. nükleotidinde sitozin yerine timidin bulunması (C→T polimorfizmi) kısaca TT genotipi olarak adlandırılır ve enzim, daha termolabil ve daha düşük aktivite gösterir hale gelir. Enzim aktivitesinin % 55-65 arasında azaldığı belirlenmiştir.¹⁹⁷ Özellikle düşük folat seviyeleri ile birlikte ise daha yüksek homosistein düzeyleri gözlenmektedir. Defektin toplumdaki sıklığının % 5–14 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve farklı topluluklarda homosistein artışına bağlı olarak KAH riskini anlamlı olarak yükselttiği tespit edilmiştir.¹⁵⁷ Bu gende görülen ikinci polimorfizm ise 1298. nükleotiddedir. Bu nükleotidde adenin yerine sitozin bulunması (A→C polimorfizmi) söz konusudur ve bu değişiklik enzim aktivitesini az miktarda etkilediği için homosistein artışı çok daha az oranda olmaktadır.¹⁹⁸

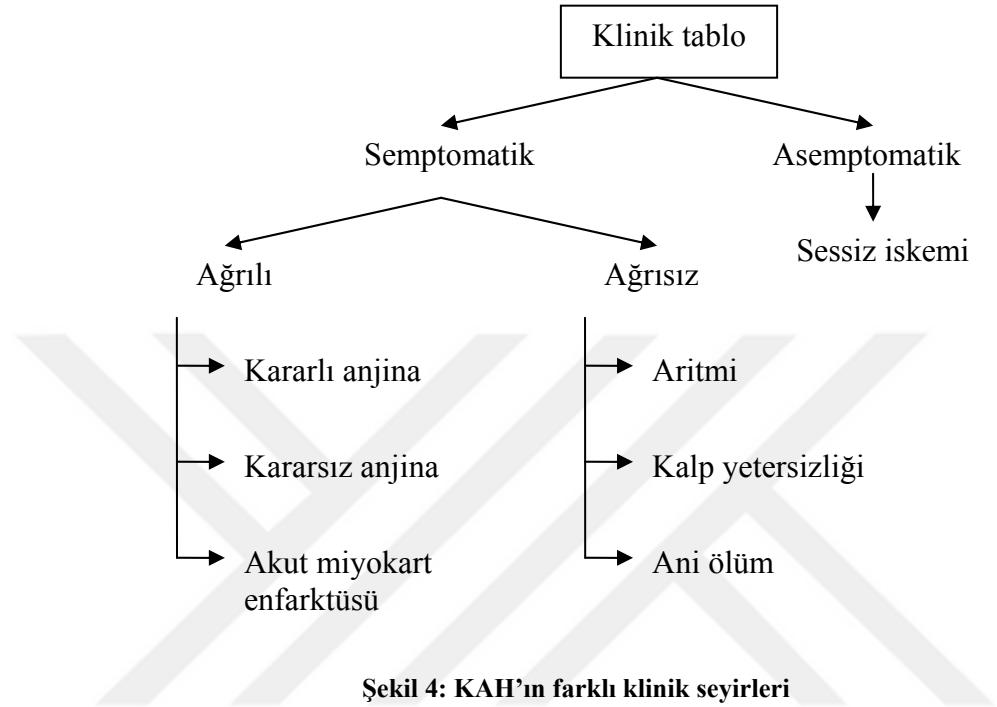
Yapılan çalışmalarda hastaların birçoğunda hiperhomosisteinemi ve venöz tromboza neden olan gen bozuklukları arasındaki ilişkinin doğrudan ve kesin kanıtı bulunmamaktadır. Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarla MTHFR'nin orta dereceli hiperhomosisteinemi, tromboz ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir.^{199,200}

Artmış homosistein düzeylerinin koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi bilinmektedir fakat homosisteinle ilişkili gen mutasyonlarının KAH ile ilişkisi daha az oturmuş bir yere sahiptir.

2.1.3.4 Koroner Aterosklerozun Klinik Sonuçları

Aterosklerotik plak içinde lipit birikiminin artışı, programlı hücre ölümü ve kalsifikasyon oluşumu devam etmektedir. Ateromu kaplayan fibröz kapsülün kalınlığı ve ülserasyona yatkınlığı, hastanın klinik tablosunun ortaya çıkmasında en belirleyici unsurlardan birisidir. Fibröz kapsülün kalın olması ve yırtılmaması hastada sıklıkla akut koroner sendrom gelişimini engellemektedir. Ancak plağın arter lümeninin % 50'sinden fazlasını tıkaması halinde, hastada iskemik semptomlar ortaya çıkacaktır. En sık göğüs ağrısı, göğüste baskı ve sıkıntı hissi semptomları görülmektedir. Fibröz kapsülün ince olması, aterosklerotik plağı kararsız hale getirecektir. Kapsüldeki yırtılma sonucu oluşabilecek trombüs, hastalarda kararsız anjina, ST yükselmeli/yükselmez miyokart

enfarktüsü gibi olaylara yol açabilmektedir. Bazı hastalar asemptomatik bir klinik seyir gösterebilir ve olay sessiz iskemi şeklinde ilerleyerek sonuçta kalp yetersizliği, aritmi ve ani ölüm olarak da karşımıza çıkabilmektedir.²⁰¹



Şekil 4: KAH'ın farklı klinik seyirleri

Miyokart enfarktüsü

KAH batı toplumlarında olduğu kadar, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Birçok KAH olgusunda klinik tablo akut miyokart enfarktüsü (AME) olarak karşımıza çıkmaktadır. Miyokart enfarktüsü sıklıkla ana epikardiyal arterlerden birisinin akut trombotik oklüzyonu ile meydana gelir.²⁰¹ Genellikle aterosklerotik plak rüptürü sonucunda açığa çıkan doku faktörünün kan dolaşımındaki faktör VII ile birleşmesi ve trombosit agregasyonunun intrakoroner tromboza yol açması ile oluşmaktadır.²⁰²

Tromboz oluşumundan sorumlu aterosklerotik lezyonun çoğu kez anjiyografik olarak çok ciddi darlık oluşturmeyen bir plak olduğu gösterilmiştir.²⁰¹

Ancak tamamen normal koroner arterleri olan bireylerde de ciddi vazospazm veya emboli sonucunda AME gelişebileceği bilinmektedir.²⁰¹

Miyokart enfarktüsünün klinik seyri klasik veya atipik olabilmektedir. Çoğu hastada 30 dakika veya daha fazla süren, göğüs orta kısımda, sternum altında, ani başlayan, oldukça şiddetli, göğüste baskı, sıkışma veya ezilme hissi gibi tariflenebilen

ağrı mevcuttur. Ağrı kollara, çeneye veya sırtta yayılabilmektedir. Beraberinde bulantı, kusma, terleme ve anksiyete mevcuttur.

Tanıda en önemli araçlardan biri elektrokardiyografidir. Elektrokardiyografinin duyarlılığı % 60'ı, özgüllüğü % 90'ı geçmemektedir.²⁰¹

Yaklaşık olarak hastaların % 10'unda normal elektrokardiyografi saptanabilmektedir. Bu yüzden klinik öykü halen asıl tanı aracı olmaya devam etmektedir. İskemik halde bekleyen ve nekroz gelişmeye başlayan miyokart hücrelerinden salınan enzimler ve bazı proteinler de klinikte tanı amacıyla kullanılmaktadırlar. İlk olarak miyokarttan salındığı saptanan enzimler kreatin kinaz ve kreatin kinaz MB formudur. Bu enzimlerin normal değerlerinin iki katından fazla artmaları, miyokart hasarının kanıtı olarak kabul edilmektedir. Daha sonraları tanımlanan troponin-I ve troponin-T proteinleri, kreatin kinaz enzimlerine göre daha erken dönemde plazmada saptanmaktadırlar ve tanı koymada daha duyarlıdırlar. Semptomların başlamasından 8 saat sonrasında bakılan troponin T % 84 hassasiyet ve % 81 özgüllük ile ME tanısı koydurabilmektedir.

Akut miyokart enfarktüsü şüphesi varsa olabildiğince hızlı tanı konulmalıdır. Çünkü hem bu hastaların ani ölüm oranları çok yüksektir, hem de kaybedilen zaman aynı zamanda miyokart kaybı demektir. Miyokart enfarktüsü bir insanın hayatını tamamen değiştirecek nitelikte öneme sahip bir olaydır. Aynı zamanda bu hastalıkta bireyin erken emekliliği, iş gücü kaybı, rehabilitasyon ve koroner revaskülarizasyon giderleri gibi önemli toplumsal sosyoekonomik problemler de ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak aterosklerozun geriletilmesi, muhtemel miyokart enfarktüslerini de azaltması açısından önemli bir aşamadır.

2.2 HLA Sistemi

2.2.1 Büyük Doku Uyum Kompleksi (MHC)

Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı ayırt etmesi için gerekli olan doku antijenleri'ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku Uyum Kompleksi (MHC) olarak adlandırılır. İlk defa kemirgenlerde tanımlanan bu bölgenin insandaki karşılığı, ilk

olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilmiş olduğundan sadece bu antijenik yapıların sanki lökositlerde bulunduğunu tanımlayan HLA şeklinde yanlış olarak isimlendirilmiş ancak bu antijenik yapıların tüm doku ve hücrelerde bulunduğu anlaşılınca bu tanımlamadan vazgeçilmiş, bunun yerine MHC olarak tanımlanmıştır.²⁰³

MHC tüm omurgalıların genomunda yer alan, en yüksek polimorfizme sahip olan ve evrim süresince en iyi korunmuş bölgelerden biridir. Kromozom 6'nın kısa kolunda, 6p21.3 bölgesinde yer alır (Şekil 5) ve yaklaşık 4000 kb uzunluktadır. Telomerden sentromere doğru dizilim, sırasıyla Sınıf – I, III, II bölgeleri şeklindedir.^{204,205} Doku uygunluk kompleksi yüksek düzeyde polimorfik genlerin oluşturduğu hücre yüzeylerindeki değişik bölgelerdir.^{206,207}

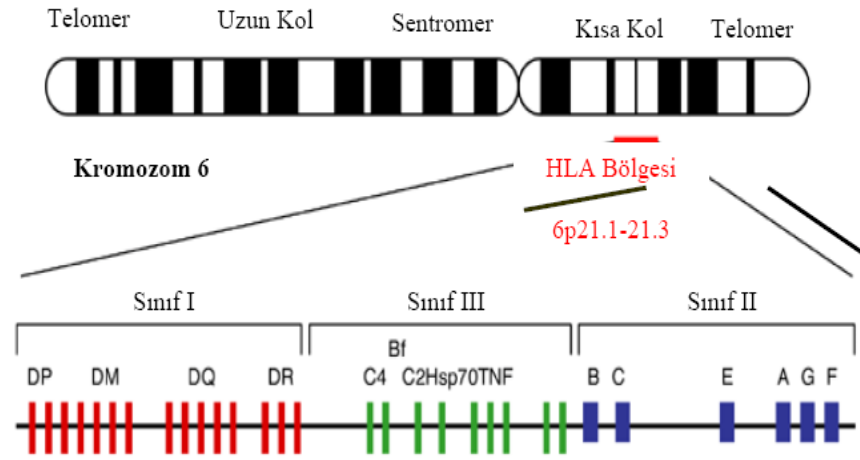
Doku uygunluk antijenleri Mendel kurallarına göre gen setleri şeklinde (haplotip) soydan soya geçerler. Anneden ve babadan gelen haplotipler kromozomda allel genleri oluştururlar. Bu allel genler kodominant etkide olup, her ikisi de fenotipte ifade olurlar. MHC antijenlerindeki farklılık allel genlerin farklılığından kaynaklanır. HLA antijenleri fetüsün erken safhasında (6. hafta) oluşmakta ve yaşam boyu devam etmektedir.^{208,209}

HLA adlandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) denetiminde oluşturulan bir komite tarafından düzenlenmektedir. Bu komiteye göre MHC temel olarak 3 sınıfa ayrılır:

Sınıf I: MHC'nin telomerik ucunda yer alır. HLA-A, -B, -C olarak tanınan klasik transplantasyon antijenlerini ve HLA-E,-F,-G gibi klasik olmayan antijenlerini kodlayan gen lokuslarını, HLA-H,J,K,L,X gibi psödogenleri ve gen segmentlerini içermektedir.

Sınıf II: Sentromere daha yakın yerleşmiştir. HLA-DR, -DQ, -DP gen lokusları yanı sıra çeşitli psödogenler ve antijen işlenmesinde rol oynayan genleri içermektedir.

Sınıf III: Bu bölgede ısı şok proteini (HSP), tümör nekroz faktör (TNF), kompleman faktörleri (C4A, C4B, Bf, ve C2) ve 21-hidroksilaz gibi proteinleri kodlayan genler yer almaktadır.²¹⁰



Şekil 5. Kromozom 6'daki HLA gen bölgesi (Expert reviews in molecular medicine 2003 Vol. 5, Fig 1'den değiştirilerek).

2.2.2 MHC Moleküllerinin Yapısı ve İşlevleri

Sınıf I ve Sınıf II HLA molekülleri hücre yüzey glikoproteinleridir ve aminoasit benzerliği gösterdiği için immunoglobulin süper ailesinin üyesidir (bu aile T hücre reseptörleri, immunoglobulinler CD4 ve CD8'leri içeren geniş bir hücre yüzey molekülleri yelpazesini kapsar).²¹¹

HLA moleküllerinin işlevleri immün sistemin efektör hücrelerine antijen sunarak immün yanıtı uyarmaktır. HLA molekülü hücre içinde işlenen antijenik yapıları hücre içinde bağlayarak hücre yüzeyine taşır ve T hücrelerince 'görülebilecek' şekilde sunar. Uygun T hücre reseptörü taşıyan hücrelerin varlığında immün yanıt uyarılır.^{203,212, 213}

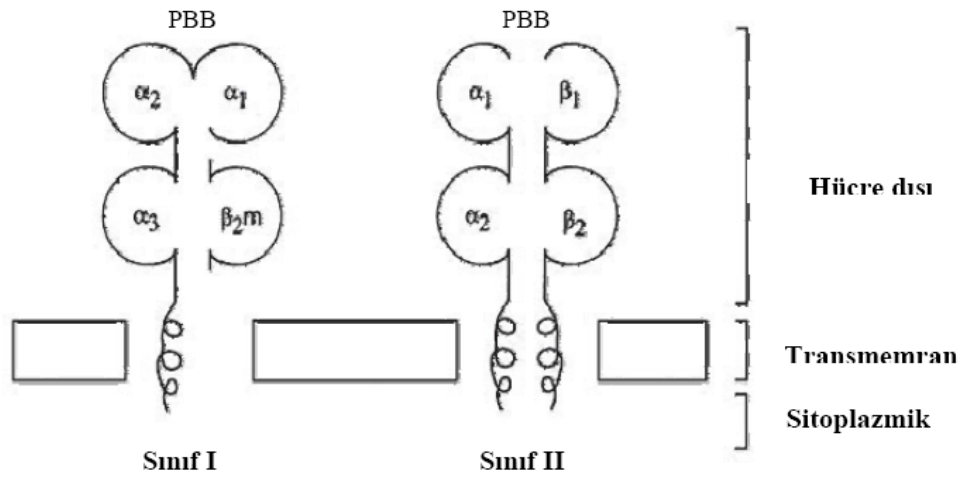
HLA sınıf I ve II molekülleri yapıları, doku dağılımları ve işlev esaslarına göre ayırd edilebilirler ve immün yanıt üzerine farklı etkileri vardır. Sınıf I moleküller CD8 taşıyan T lenfositlere antijen sunarken, sınıf II moleküller CD4 taşıyanlara sunmaktadır. Sınıf I moleküller hücre içinden kaynaklanan otolog proteinler, viral antijenlere bağlı peptit yapılar gibi hücre içinden kaynaklanan peptitleri sunarken, sınıf II moleküller ise hücre dışında sentezlenen proteinlerden kaynaklanan peptitleri sunarlar. T hücre reseptörü, antijenik peptit ve HLA molekülü kompleksleri arasındaki ilişki sonucunda

hem antijeni sunan hücrenin hem T lenfositlerinin özelliklerine bağlı değişebilen bir dizi sinyal hücre içine iletilmiş olur.^{203,212,213}

Sınıf I molekülleri, HLA-A, B ve C olarak ayrılırlar ve insanda bütün çekirdekli hücreler üzerinde hücre membranında yer alır. Sınıf I HLA molekülleri fizyolojik koşullarda immün sistemin antijen sunucu hücreleri olan B hücreleri ve monosit/makrofaj serisi ve bu serinin farklılaşmış tüm elemanlarından eksprese olurlar.

Sınıf II molekülleri de HLA-DR, DQ ve DP olarak ayrılırlar. Sınıf II MHC molekülleri sınırlı bir hücresel dağılıma sahiptirler. Büyük ölçüde immuno komponent hücrelerinde, B lenfositlerde, antijen sunucu hücrelerde (Makrofaj ve dentritik hücreler) ve insanlarda aktive olmuş T hücrelerinde bulunurlar. İlave olarak normalde Sınıf II moleküllerini taşımayan (istirahat halindeki T hücreleri, endoteliyal hücreler ve tiroid hücreleri gibi) kimi hücreler bunları taşımak üzere harekete geçirilebilirler.²¹⁴⁻²¹⁶

Bu anormal taşıma işleminin HLA ile ilgili hastalıklarda önemli bir yeri olduğu varsayılmaktadır. Sınıf II molekülünün işlevi immün cevabın başlangıcında aktif antijenik peptit bölümlerini CD4 T lenfositlere sunmaktır. Nasıl ki CD8 T lenfositleri peptit bölümlerini ancak Sınıf I'lere bağlanınca tanıyorlarsa CD4 T lenfositlerde peptit bölümlerini ancak Sınıf II bağlamında tanıyabilirler.²¹⁷⁻²²⁰



Şekil 6. MHC Sınıf I ve II moleküllerinin şematik gösterimi. PBB: Peptit Bağlanma Bölgesi (Annual Review of Genetics 1998'den değiştirilerek)

Sınıf III MHC antijenleri Sınıf I ve Sınıf II antijenleri arasındaki bölgede bulunurlar ve klasik kompleman yolunun C2, C4a ve C4b, alternatif yolun properdin faktörü ile 21-hidroksilaz gibi enzimler ve TNF gibi sitokinlerin sentez edildiği

bölgedir.^{206,221,222} Sınıf III molekülleri stabildirler T hücrelerine antijen tanıtımı yapmazlar. Kompleman genlerinin, HLA kompleksi içerisindeki lokalizasyonu hala açıklığa kavuşturulamamıştır.^{223,224} MHC sınıf III antijenlerinin immün sistemde önemli işlevleri olmasına karşın transplantasyon için önemi gösterilememiştir.^{225, 226}

2.2.3 HLA Moleküllerini Saptamak İçin Kullanılan Yöntemler

1- Serolojik yöntem (lenfosit mikrolenfositotoksite testi): HLA moleküllerinin hücre yüzeyinde araştırılmasına dayanan serolojik yöntem HLA moleküllerini tanıyan antikorları içeren alloserumlarla uygulanmaktadır.²¹²

2- Hücresel yöntem (karışık lenfosit reaksiyonu=MLR): Çoğalan Sitotoksik T lenfositlerin (CTLp) belirlenmesi, HLA tiplendirilmesinde olmasa da verici hücrelerince alıcı hücrelerindeki sınıf I antijenlere karşı oluşabilecek immün yanıtın belirlenmesinde kullanılabilen bir testtir. Hücre kültüründeki lenfositlerin aynı ortamda bulunan ikinci bir seri hücrenin yüzey antijenlerine karşı çoğalarak oluşturduğu yanıt, “Miksed Lymphocyte Reaction”, MLR olarak tanımlanır. MLR, invitro koşullarda sınıf II antijenlerin uyum ya da uyumsuzluğunun bir ölçütü olarak kullanılır.²⁰⁴

3- DNA temeline dayanan yöntemler: Herhangi bir çekirdekli hücreden elde edilen DNA örneği kullanılır. HLA alellerini daha duyarlı tespit edebilmek için DNA’nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılarak gösterilebilir ve analiz edilebilir hale getirilmesi esasına dayanır. Bu yöntemler; SSO (Sequence Spesific Oligonükleotid Hybridisation), SSP (Sequence Spesific Priming) ve SBT (Sequence Based Typing)’dir.^{203,212,213}

2.2.4 HLA Sisteminin Klinik Önemi

I- Transplantasyon: Doku transplantasyonu alıcının ve vericinin HLA tipi değerlendirilerek yapılmakta, doku uyumu HLA uyumu olarak anlaşılmaktadır. Alıcıda greftin ömrü HLA bağımlılığına bağlı olarak uzamaktadır.^{203, 212}

II- Hastalık İlişkileri: HLA antijeni ve hastalık ilişkisi 1970’li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Belirli bazı hastalıklar ile HLA sistemi arasındaki ilişkilerin keşfi bu hastalıkların genetik yönlerini daha iyi anlamamızı sağlamıştır.²²⁷ HLA

antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayınlar vardır. Bu tür çalışmalar, hastalık riskleri ve koruyucu faktörleri saptamak, tedavileri planlayabilmek amaçlarıyla yapılmaktadır. Otoimmün hastalıkların çoğunun HLA ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir, yani belli hastalıklar belli alelleri taşıyan bireylerde daha sık görülür. Bunun en çarpıcı örneği Romatoid Artrit ve İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus'dur.^{203,212}

MHC'nin bir hastalıkla ilişkisini ortaya koymanın iki yolu vardır:

1. Aile çalışmaları: HLA lokusu ile hastalığı kontrol eden genler arasında bir beraberlik olup olmadığını ortaya koymakta yararlı olur. HLA çok polimorfik bir sistem olduğundan, ancak ailesel yakın akraba evliliklerinde veya sınırlı sayıda bireyden oluşan kapalı topluluklarda bilgi içeriği yüksek sonuçlar vermektedir.

2. Toplum çalışmaları: Bir hastalık ile HLA antijenleri arasındaki ilişki hasta ve kontrol gruplarında yapılan çalışmalar sonucunda belirlenir. HLA fenotipleri birbiriyle bağlantısız kontrol bireyleri üzerinde gözlenerek kullanılmaktadır.²²⁸

HLA-hastalık ilişkisinde sıklıkla sınıf II genleri sorumlu tutulmakta ve sınıf II moleküllerinin normal durumlarda bulunmadığı hücrelerde eksprese olmasının yersiz bir antijen sunumu sonucu otoimmüniteye yol açabileceği yolunda yorumlanmıştır. HLA molekülleri sadece hastalığa yatkınlığı gösteren bir özellik olup; genellikle hastalığın ortaya çıkmasına çok sayıda faktörün beraberce olması sebep olmaktadır. Bu faktörler, HLA molekülleri ile birlikte kalıtılan genler, farklı kromozomlarda yerleşen farklı genlerle ilişkili olabilir. Örneğin Ankilozan Spondilit ile HLA B27 ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Ancak HLA B27 taşıyan kişilerin sadece % 2 sinde bu hastalık ortaya çıkmaktadır. Antijenler yerine o grupta mevcut alellerin saptanması durumunda daha anlamlı sonuçlar alınabilir. Sunulacak peptitleri ve dolayısıyla oluşacak immun yanıtın özelliklerini HLA molekülleri kadar antijenlerin işlenmesi sırasında oluşan peptitlerin yapısı da belirlemektedir. Bu nedenle sınıf II MHC genleri arasında yer alan ancak yapısal olarak onlara benzerlik göstermeyen ve antijen işlenmesinde rol alan düşük molekül ağırlıklı protozom (Low Molecular Weight Proteosome, LMP) ve TAP (Transporter Associated with Antigen Processing) genlerindeki çeşitliliğin de hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²⁰⁴ Özellikle bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. 1967 yılında HLA-B5 ve Hodgkin, 1970'lerde HLA B27 ve Ankilozan Spondilit ilişkisi araştırılmıştır. İnsüline bağımlı Diabetes mellitus için HLA

DR2 koruyucu rol oynarken, HLA DR3 ve DR4'ün kolaylaştırıcı rol oynadığı saptanmıştır.²²⁹ HLA antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi konusunda olası mekanizmalar şunlardır:

- a. HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA B27-Ankilozan Spondilit),
- b. Patojen için reseptör özelliği göstermesi,
- c. HLA antijenlerince kontrol edilen immün cevap genlerinin aşırı ya da zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA DR-Multipl Skleroz),
- d. HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşu ya da bu proteinlerin var olmaması (HLA A3-İdiopatik hemokromatozis),
- e. HLA Sınıf 3 bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde var olan defektler (C2, C4 yetersizliği- Sistemik Lupus Eritematozus (SLE),
- f. Human diferansiyasyon genlerinin anormal allellerinin söz konusu olması (HLA DW7-Testiküler teratokarsinom),
- g. HLA Sınıf 2 antijenlerinin uygunsuz ekspresyonu,
- h. HLA antijenlerinin yetersiz ekspresyonu ve tümörlerin denetimden kaçışı.²²⁹

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan sadece üç tanesi kabul görmüştür.

1. İmmün Cevap Genleri

Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. İmmün cevabı farklı kılan bu gen yapısındaki değişikliklerin yakın komşuluk sebebiyle HLA antijenlerini regüle eden genler ile tanımlanabileceğini savunan teoridir.²³⁰

2. Antijenik benzerlik teorisi

HLA antijenleri ile bazı hastalık nedeni antijenlerin arasında benzerlik bulunması nedeniyle immün cevabın tam olmadığını ve bu hastalık etkeninin kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoridir.²³⁰

3. Membran reseptörleri teorisi

Hücreler bulundukları ortamla ilişkilerini hücrelerin yüzeylerindeki reseptörler aracılığı sağlarlar. MHC antijenleri hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında değişik cevap vermeleri mümkün olacaktır.²³⁰

Aşağıda Tablo 4’de HLA ile ilişkilendirilen hastalıklardan bazı örnekler gösterilmiştir. Rölatif riskleri büyükten küçüğe doğru sıralanmış şekilde gösterilmiştir. Rölatif risk, bir antijeni taşıyan bireyin, taşımayanlara göre herhangi bir hastalığa yakalanma olasılığını gösteren bir parametredir. Rölatif risk ne kadar yüksekse o antijene hasta popülasyonunda o kadar fazla rastlanılır.²⁰⁴

Tablo 4. HLA Antijenlerinin bazı hastalıklarla ilişkileri

Hastalık	HLA	Rölatif Risk (%)
Ankilozan Spondilit	B27	87,4
Herpetiformik Dermatit	DR3	56,4
Reiter hastalığı	B27	37,0
Reaktif artrit	B27	29,7
Üveit	B27	14,6
Subakut tiroidit	B35	13,7
Sjögren sendromu	DR3	9,7
Amiloid ve romatoid artrit	B27	8,2
Tüberküloid lepra	DR2	8,1
Multiple sklerozis	DR2	4,8
Myastenia Gravis	B8	4,4

III- Adli tıpta kullanımı: Babalık tayininde uygulanmaktadır.²⁰³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F.) Kardiyoloji Kliniğinde 2003-2009 yılları arasında izlenen, 45 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 36 erkek ve 55 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 14 kadın toplam 50 rastgele seçilmiş hasta ile bilinen KAH öyküsü ve bulgusu olmayan 50 sağlıklı birey (31 erkek ve 19 kadın) kontrol grubu olarak alındı. Kontrol olguları daha önce kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatit, diyabet ve hipertansiyon öyküsü olmayan sağlıklı bireyler arasından seçildi.

Çalışmaya alınan bireyler klasik KAH risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı ve lipit profili, yeni risk faktörlerinden homosistein, Lp (a), Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR 677-1298 gen mutasyonları ve HLA doku antijenleri açısından incelendi. Tüm hasta ve kontrol olguları detaylı bir anamnez ve fizik muayeneye tabi tutuldu. Tüm hasta ve kontrol olgularına çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma, Ç.Ü.T.F. Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2 Laboratuvar Tetkikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin rutin biyokimyasal tetkikleri incelendi. Venöz kan örneklerinden 12 saatlik açlık sonrası enzimatik kolorimetrik metod ile yüksek HDL-K, LDL-K, TRG ve T-Kol , homosistein, Lp (a), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişkin Tedavi Paneli kılavuzuna göre hiperlipidemisi olan bireyler belirlendi.²⁴

3.3 Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR 677 ve MTHFR 1298 Gen Mutasyon (Real-Time PCR) İncelemesi

Çalışma gruplarından 2 ml venöz kan örnekleri K₃EDTA'lı tüplere alındı. DNA örnekleri, MagNA Pure LC Otomatik DNA izolasyon cihazında MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche Molecular Biochemicals) kullanılarak izole edildi. DNA örnekleri, aynı gün içerisinde çalışma yapılacaksa +4°C'de daha sonra işlem yapılacaksa -20°C' saklandı. Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR 677 ve MTHFR 1298 gen mutasyon incelemesi için birincil ve hibridizasyon problemleri Tib-Molbiol (Almanya) tarafından dizayn edildi ve sentezlendi. Polimorfizmlerle ilgili gen bölgeleri, kapiller PCR tüplerinde 20µl hacimde amplifiye edildi. Amplifikasyon LightCycler FastStart DNA Master Hybridization Probes (Roche Applied Science) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Birinciller, problemler ve kitte tarif edildiği şekilde kit karışımları hazırlandıktan sonra, 15 µl karışım ve 5µl genomik DNA LightCycler kapillerlerine konuldu. Negatif kontrol olarak su kullanıldı. Kapiller tüpler, LightCycler sample carouseli içinde santrifüj edildi ve LightCycler cihazına yerleştirildi. Polymerase Chain Reaction (PCR) ürünleri, 3'- şuoresscein (ŞU) işaretli ve 5'- Red-640 işaretli problemler kullanılarak, bu problemlerin ürettiği şouresans ile belirlendi. Her iki prob da hedef dizileri ile birbirlerine yakın olarak hibridize olduklarında ŞU eksitasyonu ile Red-640 işaretli probdan spesifik şouresans yayıldı. Şouresans yoğunluğu, spesifik PCR ürünün yoğunluğuna bağlı olarak belirlenmiş oldu. Amplifikasyon, LightCycler cihazı ile her döngüde on-line olarak izlendi. Amplifikasyon sonunda LightCycler cihazı sıcaklığı yavaş yavaş artırarak ve aynı anda şouresans ölçümü yaparak sıcaklık / şouresans eğrisi elde etti. Sonuçlar Melting Curves analizi ile bilgisayar ekranında elde edilen grafik eğrilerinden normal, heterozigot ve homozigot mutant olarak değerlendirildi.

3. 4 HLA Doku Antijenlerinin Tayini

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden alınan venöz kan örneklerinde Ç.Ü.T.F. Merkez laboratuvarında PCR-Sequance Spesific Oligonucleotide typing (SSO) yöntemi ile HLA-A, B, C, DQB1, DRB1, DRB3,4,5 antijenleri tespit edildi. İlk olarak test edilecek hastalardan içerisinde EDTA bulunan tüplere 4 ml kan örneği alınarak hazır

DNA kitleri (Chemagen) kullanılarak DNA izalasyonu (Chemagen cihazında) yapıldı. DNA izole edildikten sonra aynı gün içerisinde çalışma yapılacaksa +4 °C’ de daha sonra işlem yapılacaksa -20 °C’ saklandı.

Tiplendirilmesi yapılacak DNA örnekleri HLA- A, B, C, DQB1, DRB1 ve DRB345 kitleri ile (One Lambda Labscan) amplifikasyon için hazırlandı. Her bir HLA tiplendirmesi için 96’lık PCR plate’i içerisine 2µl DNA konuldu. Üzerine 2 ml’lik ependorf tüplerde hazırlanan mastermix, birincil ve DNA Tag polimeraz enzimi karıştırılarak eklendi. Bu işlemten sonra hazırlanan karışım (My Gene Series Thermal Cycler cihazında) amplifiye edildi. (Birinci basamakta; 96 °C’de 3 dakika 1 döngü, ikinci basamakta 96 °C’de 20 saniye 5 döngü, 60 °C’de 20 saniye 5 döngü, 72 °C’de 20 saniye 5 döngü, üçüncü basamakta; 96 °C’de 10 saniye 30 döngü, 60 °C’de 15 saniye 30 döngü, 72 °C’de 20 saniye 30 döngü, dördüncü basamakta; 72 °C’de 10 dakika 1 döngü, beşinci basamakta sonsuza kadar 4 °C’de 1 döngü) Bu işlem yaklaşık 1 saat 30 dakikaya eşdeğerdir. Amplifikasyon işlemi bitikten sonra PCR ürünleri hemen çalışılmayacaksa -20 °C’ de bir hafta saklanabilir. Bu işlem bittikten sonra yeni bir PCR plate’i içerisine 2,5 µl Denatürasyon Solüsyonu konuldu. Üzerine 5 µl amplifiye edilmiş PCR ürünü eklendi ve 10 dakika inkübe edildi. Bu süre içerisinde her bir lokus (HLA- A, B, C, DQB1, DRB1 ve DRB3, 4, 5) için ayrı olacak şekilde Hibridizasyon Buffer ve Bead karışımı hazırlandı. Süre sonunda denatüre olan PCR ürünü üzerine 5 µl Neutralization Buffer eklendi ve karışımın rengi açık sarı renk aldı. Bu işlemin ardından hazırlanmış olan hibridizasyon karışımı eklendi ve cihazda (My Gene Series Thermal Cycler) 15 dakika boyunca hibridizasyon işlemi gerçekleştirildi (sonsuz kadar 60 °C’de 1 döngü). Süre bitiminde PCR ürünü üzerine yıkama işlemi için 100 µl kit içerisinden çıkan Wash Buffer eklendi ve 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj (Nüve) edildi. Santrifüj işlemi bittikten sonra üstte kalan süpernatant kısmı uzaklaştırıldı. Üzerine tekrar 100 µl wash buffer eklendi ve santrifüj edildi. Bu işlem toplamda üç kez yapıldı. Son yıkamadan sonra PCR ürünü üzerine SAPE ve SAPE Tampon çözeltisinden hazırlanmış olan karışım eklendi ve 60°C’de My Gene Series Thermal Cycler cihazında 5 dakika inkübe edildi. Süre bitiminde Plate’i soğutma işlemi gerçekleştirildi. Üzerine 100 µl Wash Buffer eklendi ve tekrar santrifüj edildi. Bu işlemden sonra süpernatant kısmı uzaklaştırıldı. Çöken kısım üzerine bu kez 70 µl Wash Buffer eklendi. Bu karışımın hepsi pipetaj işlemi sonrasında Okuma Plate’ine aktarıldı ve Luminex 100

Labscan şouranalyzer cihazında değerdendirme işlemleri sistem tarafından otomatik olarak yapıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiğı kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi (p) < 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 45 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 36 erkek (% 72) ve 55 yaşından önce miyokart enfarktüsü geçirmiş 14 kadın (% 28) toplam 50 hasta alındı. Kontrol grubu ise 19 kadın (% 38) ve 31 (% 62) erkek toplam 50 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya alınan bireylerin klinik özellikleri Tablo 5’de görülmektedir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Yaş açısından gruplar arasında farklılık dikkati çekmektedir. Ancak bu farklılığın nedeni kontrol grubuna alınan bireylerin genç yaşta ($E<45$ ve $K<55$) miyokart enfarktüsü geçirmemiş, sağlıklı 45 yaş üzeri erkek ve 55 yaş üzeri kadın bireyler arasından seçilmiş olmasıdır.

Kontrol grubuna alınan bireylerde hipertansiyon ve diyabet olmadığından bu iki parametre açısından gruplar arasında karşılaştırma yapılmadı. Hipertansiyon hasta grubunda 23 (% 46) kişide, diyabet ise 14 (% 28) kişide saptandı.

Sigara kullanımının hasta grubunda belirgin ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Hasta grubunda sigara kullanan kişi sayısı 35 (% 70) iken kontrol grubunda 9 (% 18) idi.

Hasta grubunda aile öyküsü kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda aile öyküsü olanların sayısı 32 (% 64), kontrol grubunda ise 17 (% 34) idi.

Lipit parametreleri (T-Kol, HDL, LDL ve TRG) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Homosistein düzeylerinin hasta grubunda belirgin ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer şekilde Lp (a) düzeylerinin de hasta grubunda belirgin ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$); (Tablo 6).

Vitamin B12 ve folat değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$); (Tablo 6).

Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR 1298 gen polimorfizmlerinin dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken ($p>0,05$), MTHFR 677 mutasyonu istatistiksel açıdan sınırda anlamlı idi ($p=0,071$). Bu değer çalışmanın daha

geniş bir örneklemede tekrarlanması durumunda farklı bir sonuç elde edilebileceği anlamına gelmektedir; (Tablo 7-8).

Faktör V Leiden mutasyonu hasta grubunda 4 (% 8) kişide, kontrol grubunda 1 (% 2) kişide, Protrombin G20210A mutasyonu hasta grubunda 2 (% 4) kişide saptanırken kontrol grubunda ise hiç kimsede saptanmadı; (Tablo 7).

MTHFR 677 gen polimorfizmi açısından hasta grubunda 22 (% 44) kişi normal, 23 (% 46) kişi heterozigot, 5 (% 10) kişi homozigot mutant, kontrol grubunda 29 (% 58) kişi normal, 20 (% 40) heterozigot, 1 (% 2) kişi homozigot mutant, MTHFR 1298 gen polimorfizmi açısından ise hasta grubunda 19 (% 38) kişi normal, 23 (% 46) kişi heterozigot, 8 (% 16) kişi homozigot mutant, kontrol grubunda 24 (% 48) kişi normal, 19 (% 38) kişi heterozigot, 7 (% 14) kişi ise homozigot mutant olarak bulundu; (Tablo 8).

HLA-A allellerinden HLA-A24 hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda 19 (% 38) kişide, kontrol grubunda ise 5 (% 10) kişide bu allel tespit edildi. HLA-A33 alleli gruplar arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlıydı ($p=0,056$). Hasta grubunda 5 (% 10) kişide görülürken, kontrol grubunda hiç kimsede bu allel tespit edilmedi. Diğer HLA-A alleleri gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi; (Tablo 9).

HLA-B allellerinden HLA-B50 gruplar arasında istatistiksel açıdan sınırda anlamlı ($p=0,056$) idi. Hasta grubunda 5 (% 10) kişide görülürken, kontrol grubunda hiç kimsede bu allel saptanmadı. Diğer HLA-B alleleri gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi; (Tablo 10).

HLA-C alleleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı; (Tablo 11).

HLA-DQB allellerinden HLA-DQB2 hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubunda 20 (% 40) kişide, kontrol grubunda ise 5 (% 10) kişide bu allel tespit edildi. Diğer HLA-DQB alleleri gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi; (Tablo 12).

HLA-DRB allellerinden HLA-DRB1-7 ve DRB4-1 hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). HLA-DRB1-7 hasta grubunda 13 (% 26) kişide, kontrol grubunda 3 (% 6) kişide saptanırken HLA-DRB4-1 hasta grubunda 26 (% 52) kişide, kontrol grubunda 13 (% 26) kişide saptandı. HLA-DRB1-10 ise kontrol grubunda

yüksek saptandı ($p<0,05$). HLA-DRB1-10 hasta grubunda hiç görülmezken kontrol grubunda 6 (% 12) kişide saptandı. Diğer HLA-DRB allelleri gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi; (Tablo 13).

Tablo 14’te gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık gösteren HLA allelleri görülmektedir.



Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının klinik verileri

	Hasta	Kontrol	P
Yaş (yıl)	45,0±7,1	51,5±5,5	*
Cinsiyet (erkek/kadın, n)	36/14	31/19	AD
Hipertansiyon (n)	23	0	
Diyabetes mellitus (n)	14	0	
Sigara (n)	35	9	0,0001
Aile öyküsü (n)	32	17	0,005
LDL-K (mg/dl)	106,8±36,6	117,0±27,1	AD
HDL-K (mg/dl)	41,26±10,0	41,5±6,9	AD
TRG (mg/dl)	161,4±89,8	131,7±62,4	AD
T-Kol (mg/dl)	187,4±68,8	187,5±30,5	AD

*: Yaş açısından gruplar arasında farklılık dikkati çekmektedir. Ancak bu farklılığın nedeni kontrol grubuna alınan bireylerin genç yaşta (E<45 ve K<55) miyokart enfarktüsü geçirmemiş, sağlıklı 45 yaş üzeri erkek ve 55 yaş üzeri kadın bireyler arasından seçilmiş olmasıdır.

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

TRG: Trigliserit

T-Kol: Total kolesterol

AD: Anlamlı değil

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının bazı laboratuvar bulguları

	Hasta	Kontrol	P
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	21,2 $\pm$ 9,9	10,3 $\pm$ 6,2	0,0001
Lp (a) (mg/dl)	52,0 $\pm$ 53,5	31,7 $\pm$ 31,5	0,024
Vitamin B12 (pg/ml)	355,0 $\pm$ 158,7	348,0 $\pm$ 136,2	AD
Folat (ng/ml)	9,9 $\pm$ 3,4	9,3 $\pm$ 3,1	AD

AD: Anlamlı değil

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının gen polimorfizmleri-I

	Hasta	Kontrol	P
Faktör V Leiden	4	1	AD
Protrombin G20210A	2	0	AD

AD: Anlamalı değil

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının gen polimorfizmleri-II (MTHFR)

	Hasta			Kontrol			P
	0	1	2	0	1	2	
MTHFR 677	22	23	5	29	20	1	SA (0,071)
MTHFR 1298	19	23	8	24	19	7	AD

0: Normal

1: Heterozigot

2: Homozigot Mutant

SA: Sınırdan anlamalı

AD: Anlamalı değil

Tablo 9. Gruplarda saptanan HLA-A allelleri

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
A1	5	10	10	20	AD
A2	19	38	13	26	AD
A3	10	20	9	18	AD
A11	9	18	14	28	AD
A23	2	4	5	10	AD
A24	19	38	5	10	0,002
A26	5	10	7	14	AD
A29	2	4	3	6	AD
A30	4	8	5	10	AD
A31	3	6	1	2	AD
A32	3	6	8	16	AD
A33	5	10	0	0	SA (0,056)
A66	1	2	0	0	AD
A68	6	12	11	22	AD
A69	1	2	1	2	AD

SA: Sınırdan anlamlı

AD: Anlamlı değil

Tablo 10. Gruplarda saptanan HLA-B allelleri

	Hasta		Kontrol		P
	N	%	n	%	
B7	3	6	4	8	AD
B8	4	8	1	2	AD
B13	5	10	3	6	AD
B14	3	6	0	0	AD
B15	2	4	5	10	AD
B18	13	26	9	18	AD
B27	2	4	4	8	AD
B35	17	34	23	46	AD
B37	1	2	0	0	AD
B38	1	2	5	10	AD
B39	2	4	0	0	AD
B40	2	4	6	12	AD
B41	2	4	1	2	AD
B42	0	0	1	2	AD
B44	12	24	8	16	AD
B48	1	2	0	0	AD
B49	1	2	2	4	AD
B50	5	10	0	0	SA (0,056)
B51	8	16	8	16	AD
B52	5	10	6	12	AD
B53	1	2	1	2	AD
B55	2	4	1	2	AD
B58	2	4	2	4	AD

SA: Sınırdan anlamlı

AD: Anlamlı değil

Tablo 11. Gruplarda saptanan HLA-C allelleri

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
C1	1	2	0	0	AD
C2	1	2	3	6	AD
C3	5	10	2	4	AD
C4	18	36	25	50	AD
C5	8	16	8	16	AD
C6	11	22	5	10	AD
C7	11	22	12	24	AD
C8	2	4	0	0	AD
C12	20	40	16	32	AD
C14	4	8	5	10	AD
C15	5	10	5	10	AD
C16	6	12	3	6	AD
C17	2	4	2	4	AD

AD: Anlamli değil

Tablo 12. Gruplarda saptanan HLA-DQB allelleri

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
DQB2	20	40	5	10	0,001
DQB3	33	66	29	58	AD
DQB4	0	0	3	6	AD
DQB5	18	36	17	34	AD
DQB6	12	24	20	40	AD

AD: Anlamalı değil

Tablo 13. Gruplarda saptanan HLA-DRB allelleri

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
DRB1-1	4	8	3	6	AD
DRB1-3	6	12	6	12	AD
DRB1-4	12	24	7	14	AD
DRB1-7	13	26	3	6	0,012
DRB1-8	2	4	1	2	AD
DRB1-9	1	2	2	4	AD
DRB1-10	0	0	6	12	0,027
DRB1-11	25	50	25	50	AD
DRB1-12	2	4	1	2	AD
DRB1-13	6	12	9	18	AD
DRB1-14	7	14	8	16	AD
DRB1-15	8	16	13	26	AD
DRB1-16	7	14	3	6	AD
DRB3-1	3	6	7	14	AD
DRB3-2	30	60	26	52	AD
DRB3-3	2	4	2	4	AD
DRB4-1	26	52	13	26	0,013
DRB5-1	6	12	4	8	AD
DRB5-2	6	12	2	4	AD

AD: Anlamalı değil

Tablo 14. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan HLA antijenleri

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
A24	19	38	5	10	0,002
A33	5	10	0	0	SA (0,056)
B50	5	10	0	0	SA (0,056)
DQB2	20	40	5	10	0,001
DRB1-7	13	26	3	6	0,012
DRB1-10	0	0	6	12	0,027
DRB4-1	26	52	13	26	0,013

SA: Sınırdan anlamlı

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz gelişiminin temelleri hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır. Ancak halen aterosklerozun kimlerde hangi klinik formları oluşturacağı, nasıl durdurulacağı konusunda kesin bilgiler elde edilememiştir. KAH aterosklerozun en önemli klinik formlarından birisidir. Kişi ve toplum sağlığını önemli derecede etkilemektedir. Bugüne dek yapılan araştırmalarda KAH'ı başlatan, ilerleten çeşitli faktörler saptanmıştır.²³ Ancak yine de bazı hastalarda hiçbir klasik risk faktörünün olmaması, yeni risk faktörlerinin arayışına yol açmıştır.

Bu çalışmada KAH'ın klasik risk faktörleri ile bu hastalığa genetik eğilimi belirlemede bazı protrombotik faktörlerin (Lp (a)-homosistein yüksekliği, Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR 667 C→T ve 1298 A→C mutasyonu) ve doku grubu antijenlerinin rolü incelenmiştir. Klasik risk faktörlerinden sigara kullanımı ve pozitif aile öyküsü ile KAH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Genç miyokart enfarktüslerinde yüksek sigara içiciliği birçok çalışma tarafından gösterilmiş ve bu oran yaklaşık % 76-90 arasında bildirilmiştir.²³¹ Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 35 (% 70) kişide, kontrol grubunda 9 (% 18) kişide sigara içiciliği tespit edilmiştir. Sigara birçok çalışmada artmış fibrinojen düzeyleri, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinolitik aktivite, azalmış koroner akım ve artmış vazospazm ile ilişkilendirilmiştir.⁹⁰⁻⁹² Aktif içicilik gibi pasif içiciliğin de koroner ateroskleroz üzerine etkisi mevcuttur. Sigaranın erken ateroskleroz ve plak instabilitesi üzerinde de olumsuz etkileri gösterilmiştir. Minimal bir ateroskleroz zemininde veya normal koroner arterlerde özellikle de genç nüfusta spazm ve trombüs oluşumu ile koroner arter tıkanmalarını tetikleyebileceği belirtilmiştir.²³² İlave olarak sigara bağımlılarındaki diğer yaşam tarzı ile ilgili olumsuz faktörlerin (fiziksel aktivitenin azlığı, kötü diyet alışkanlığı gibi) de tabloya ekleniyor olması muhtemeldir. Ayrıca enfarktüs sonrası sigara içmeye devam edenlerin bırakanlara göre daha kötü uzun dönem mortalite sonuçları bildirilmiştir.⁹³ Sharma ve arkadaşlarının çalışmasında ise sağlıklı sigara içiciliği olan 30–40 yaş arası erkeklerde hipertansiyon, dislipidemi ve serbest oksijen radikallerinin varlığı daha fazla oranda saptanmıştır. Bu da bu hastalarda gelişebilecek erken koroner olayları açıklayabilir.⁹⁰ Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da

literatürle uyumludur. Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenabilir nedenidir ve sigaranın aterosklerotik sürecin ötesinde trombotik ve spazmojenik yükü de göz ardı edilmemelidir.

Koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder.¹⁴⁹ Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır.^{19,21} Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar.^{150,151} Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Williams ve arkadaşları, erken koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan aileler üzerinde yaptıkları incelemede, sadece % 10 ailede uygun risk faktörü olmadığını saptamıştır.¹⁵¹ Bu bakımdan, erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü bölgemizdeki genç yaş miyokart enfarktüslerinde bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Koroner aterosklerozun oluşmasında etkili olduğu bilinen klasik risk faktörleri; hastalığın patogenezi, prevalansı ve şiddetindeki bilinen değişimlerin %50'sinden daha azını açıklayabilmektedir.²³³

Çalışmamızda bu yeni risk faktörlerinden kabul edilen Lp (a) ve homosistein yüksekliği ile KAH arasındaki ilişki anlamlı bulunurken diğer yeni risk faktörlerinden (trombojenik gen mutasyonları) FV Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR 1298 mutasyonu ile KAH arasında anlamlı ilişki bulunmadı. MTHFR 677 C→T genotipi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiye bakıldığında ise değerler arasında fark görülmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Lp (a) kompleks yapısı nedeniyle hem aterogeneze hem de trombogeneze katkıda bulunan bir lipoprotein türevidir.¹⁵³ Bununla birlikte Lp (a) ile KAH arasındaki ilişkiyi

araştıran prospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar bağımsız risk faktörü olduğunu söylerken bazılarında bu ilişki gözlenmemiştir.^{234,235}

Lp (a)'nın koroner olayları öngörmedeki değeri eşlik eden hiperkolesterolemisi olanlarda ve özellikle de düşük HDL'ye sahip hastalarda yüksektir.²³⁶ PROCAM çalışmasında 788 erkek hastada 10 yıllık takip neticesinde >20 mg/dl Lp (a) düzeyleri olan hastalarda koroner olaylar (ölümcül veya ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve ani ölüm) 2,7 kat daha fazla saptanmıştır. Bu risk LDL > 158 mg/dl ve HDL < 35 mg/dl ve HT öyküsü bulunan erkeklerde daha belirgindir.²³⁷ 266 akut miyokart enfarktüsü olan hastada 30 mg/dl 'in üzerindeki Lp (a) düzeyleri 3 yıllık takipleri sonunda % 62 daha fazla kardiyak ölümle ilişkili bulunmuştur.²³⁸ Yükselmiş Lp (a) düzeyleri sıklıkla prematüre KAH olan bireylerde gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da Lp (a) yüksekliği ile miyokart enfarktüsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,024). Yapılan başka bir çalışmada ise erken KAH olanlarda Lp (a) yüksekliği % 18,6 sıklıkta gözlenirken, % 12,7 hastada dislipidemi bulunmamaktadır.²³⁹ Ancak geniş çaplı çalışmalardan Physician's Health Trial ve Helsinki çalışmalarında Lp (a) ve KAH gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Lp (a) düzeyleri hipertansif hastalarda artmış hedef organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Kontrolsüz hipertansiyonu bulunan hastalarda yüksek Lp (a) düzeyi olan hastalarda daha fazla böbrek, kalp ve arteriyel hasar gözlenmiş ve bu hasarın kan basıncı düzeylerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.²⁴⁰ Lp (a) düzeyleri, LDL değerleri > 128 mg /dl olan grupta doz bağımlı olarak erken karotis ateroskleroza ile ilişkilendirilmiştir.²⁴¹

Son dönemlerde tanımlanan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden biri de homosisteindir. Koroner arter hastalarının anormal homosistein metabolizmasına sahip olduklarından ilk kez Wilcken & Wilcken bahsetmiştir.²⁴² Daha sonraki raporlar genellikle klasik risk faktörleri olmaksızın genç hastalardaki erken vasküler hastalıklara yönelmiştir. Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, orta derecedeki artmış homosistein seviyelerinin ateromatöz serebrovasküler,^{243,244} periferik vasküler^{245,246} ve trombotik vasküler (derin ven trombozu)²⁴⁷ hastalıkların gelişimi için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Artık bugün KAH'ın gelişimi ile artmış homosistein seviyeleri arasındaki ilişki bilinmektedir.²⁴⁸ Kardiyovasküler hastalıklar için hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet ile kıyaslanabilecek ölçüde güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır²⁴⁹⁻²⁵¹ ve homosistein sadece prematüre hastalıkta değil bütün vasküler

hastalığı olanlarda bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. 1995 yılında Boushey ve ark.'nın yayınladığı yaklaşık 4000 kişiyi içeren 27 çalışmanın metaanalizi homosisteinin koroner, periferik ve serebral aterosklerotik hastalıklar için bağımsız ve dereceli (seviye arttıkça etkileri de artan) bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.²⁵⁰ Bizim çalışmamızda da, homosistein yüksekliği KAH için bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,0001$). KAH'a yakalanmada, homosisteindeki her 5 $\mu\text{mol/l}$ 'lik artış, kadın ve erkekte sırasıyla 1,8 ve 1,6 kat riski artırdığı saptanmıştır. Tokgözoğlu ve ark.'nın çalışmasında 15 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerindeki homosistein seviyelerinde KAH için 2,1 kat artmış risk bulunmuştur.²⁵² Wald ve ark. ise 35-64 yaş arasındaki erkeklerde yaptıkları çalışmada, diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra KAH'ı yüksek homosistein grubunda, düşük olana göre 2,9 kat daha fazla bulmuşlardır.²⁵³ Benzer çalışmalarda da bu oran 1 ile 2 arasında değişmektedir. Bu veriler ışığında homosistein metabolizma değişikliklerinin aterosklerozdaki bilinen risk faktörlerinin yanısıra dikkate alınması gereklidir. Homosistein düzeylerini düşürünce ateroskerozu geriletmenin veya gelişecek koroner olayları azaltmanın olası olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla çok sayıda ikincil koruma çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre bu hastalarda gerçek kanıta dayalı tedavi yaklaşımını belirlemek mümkün olacaktır. O zamana kadar yapılması önerilen ise genel olarak birincil korunma için toplumun folat açısından zengin diyetle beslenmesini sağlamaktır. KAH gelişmiş kişilerde homosistein düzeyi yüksek bulunursa ikincil korunma amaçlı 1-2 mgr/gün folat verilmesi de önerilebilir. Bu tedavi ile hastaların büyük bir çoğunluğunda homosistein düzeyleri düşecektir. Şu da unutulmamalıdır ki; aşırı alkol ve kahve alınması ve sigara içimi gibi sağlıksız yaşam şekillerinin düzeltilmesi de homosistein seviyelerinin düşmesine veya normale dönmesine katkıda bulunacaktır. Ancak bu tedavilerle ve yaşam tarzı değişiklikleri ile gelişecek koroner olayların azalacağı henüz kanıtlanmamıştır.

Trombojenik gen mutasyonlarından FV Leiden ve Protrombin 20210 mutasyonlarının daha çok venöz trombozla ilişkisi bilinmekle birlikte arteriyel sistem üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Koroner risk faktörleriyle birlikte FV Leiden varlığının koroner kalp hastalığı oranını yükselttiğini veya koroner risk faktörlerini değiştirerek miyokart enfarktüsü riskini artırdığı ileri süren çalışmalara^{174,175} karşın koroner kalp hastalığı ile FV Leiden mutasyonu arasında ilişki

saptanamayan çalışmalar da mevcuttur.^{176,177} 14916 sağlıklı erişkinin 8,6 yıllık takibinde olguların 704'ünde FV Leiden mutasyonu görülmüş ve FV Leiden mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında miyokart enfarktüsü açısından anlamlı ilişki yokken, derin ven tromboz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir.¹⁷⁸

Protrombin gen mutasyonunun miyokart enfarktüsündeki rolü konusunda da çelişkili veriler mevcuttur. Özellikle genç hastalarda diğer risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda bu mutasyonun miyokart enfarktüsü riskini artırdığını vurgulayan çalışmalar mevcuttur.¹⁸³ 560 hastalık ilk enfarktüsünü geçiren hastanın incelendiği bir çalışmada kontrol grubuna göre artmış oranlar gözlenmiştir.(% 1,8 ve % 1,2)¹⁸⁴ Benzer bulgular 220 enfarktüsün bulunduğu ilk enfarktüsünü geçiren hasta grubunda % 3' e karşın % 0,7 oranında artmış olarak izlenmiştir.¹⁸⁵ Fakat 402 hasta ve 879 kontrol grubunu içeren bir diğer çalışmada, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.¹⁸⁶ Bizim çalışmamızda da bu iki mutasyonla KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

MTHFR enzim mutasyonları hiperhomosisteinemiye neden olarak koroner ateroskleroza yol açmaktadır. Bu nedenle özellikle 677 C→T ve 1298 A→C genotipleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Plazmadaki orta derece ve üzerindeki homosistein düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında, myokart enfarktüsünde, iskemik felçde ve venöz trombozda risk faktörü olduğu bulunmuştur.²⁵⁴⁻²⁵⁶ Koroner ateroskleroz, MTHFR 677 C→T-1298 A→C polimorfizmleri ve homosistein ile ilgili yayınlara göre; elde edilen sonuçlar, populasyonlara göre farklılık göstermektedir. Bu polimorfizmler ile koroner ateroskleroz hastalığı arasındaki istatistiksel fark bazı populasyonlarda anlamlı iken bazılarında anlamsızdır. İlk olarak 1991'de Kang ve arkadaşları MTHFR enziminin KAH ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁵⁷

MTHFR 677 C→T polimorfizmi ile ilgili olarak Kluijtmans ve Whitehead'in çalışmalarında bu genotipin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır.²⁵⁷

Adam ve arkadaşları ise 1996'da 532 miyokart enfarktüsü geçiren olguda 677 C→T polimorfizminin dağılımına bakmışlar ve hastalar ile kontroller arasında bir fark bulamamışlardır.²⁵⁸

Anderson ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada da benzer olarak, dökümente KAH veya enfarktüs sıklığındaki artış ile herhangi bir ilişki tespit edilememiştir.²⁵⁹ Amerikan sağlık raporunun verilerinde hasta ve kontrol grubunda MTHFR

mutasyonunda anlamlı fark görülmemiştir.²⁶⁰ Bockxmeer ve arkadaşları da enfarktüs sıklığına ilaveten restenozda da anlamlı fark gözlememişlerdir.²⁵⁹ Daha geniş olgu sayıları ile (1412 hasta) dokümente KAH ile yapılan prospektif bir çalışmada 677 C→T genotipinin total homosistein düzeyleri ile zayıf bir ilişkisi olduğu gösterilirken mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır.²⁶¹ Dökümente KAH'ı olan bir grupta homosistein düzeyleri ile artmış ateroskleroz arasında zayıf bir ilişki gösterilebilmiştir. Fakat başka çalışmalarda diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra bu fark ortadan kalkmıştır. ARİC çalışmasında da benzer bulgular gözlenmiştir.²⁶² Yapılan 30 prospektif ve geriye dönük çalışmanın metaanalizinde artmış homosistein düzeylerinin sağlıklı grupta iskemik kalp hastalığı ve inme ile ilişkisi anlamlı bulunurken,²⁶³ Knekt ve arkadaşlarının çalışmasında homosistein düzeyi sadece hastalık öyküsü olan erkeklerde ilerideki koroner olayları öngörmede anlamlı bulunmuştur.²⁶⁴

Ülkemizde Yılmaz ve arkadaşları tarafından 677 C→T genotipi için 79 koroner arter hastası 93 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada da ²⁶⁵ hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. İsraile'de karotid aterosklerozlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise İsraile toplumunda da Türk toplumunda olduğu gibi hasta ve kontrol grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen genotip sıklıkları tamamen farklılık göstermektedir.²⁶⁶ Benzer çalışmalar Polonya, İspanya, Hollanda, Pakistan, Amerika ve Arap popülasyonlarında da yapılmış ve her topluluk için farklı genotip sıklıkları bulunmasına rağmen 677 C→T polimorfizmi için hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.²⁶⁷⁻²⁷²

1298 A→C polimorfizmi ile ilgili olarak Keku ve arkadaşları Amerika'da Kuzey Karolina'da beyaz ve zenci gruplarını incelemişlerdir.²⁷¹ Bu çalışma sonucunda her iki grup için genotip sıklıklarında farklılık olmasına rağmen, hasta ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel farkın önemsiz olduğu bildirilmiştir. 1298 A→C polimorfizmi ile ilgili olarak Rothenbacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aynı şekilde hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Arap toplumunda yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.²⁷² Bizim çalışmamızda da MTHFR 1298 A→C polimorfizmi ile koroner ateroskleroz arasında anlamlı ilişki saptanmazken MTHFR 677 C→ T polimorfizmi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiye bakıldığında değerler arasında fark görülmesine rağmen, bu fark

istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Eğer çalışma daha geniş bir örneklemede tekrarlanırsa farklı bir sonuç elde edilebilir.

HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Bu tür çalışmalar, hastalık riskleri ve koruyucu faktörleri saptamak, tedavileri planlayabilmek amaçlarıyla yapılmaktadır. Bununla birlikte ateroskleroz ve HLA doku antijenleri arasındaki ilişkinin dünyada ve ülkemizde çok fazla incelenmediği görülmektedir. Çalışmamızda KAH'ın klasik ve bazı yeni trombojenik risk faktörüne ek olarak HLA antijenleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Koroner ateroskleroz gelişiminde enflamasyonun önemli bir rol oynadığı ilk kez 1966 yılında Constantinides'in plak histolojik örneklerinde yoğun bir enflamasyon ve makrofaj infiltrasyonu göstermesi ile anlaşılmıştır.²⁷³

Gerek yeni başlamış aterosklerotik lezyonlarda gerekse ilerlemiş plaklarda çeşitli enflamasyon hücrelerinin yanı sıra aktive olmuş CD4 ve CD8 T lenfositlerine ve bu lenfositler üzerinde sınıf II doku grubu antijenlerine rastlanmıştır.²⁷⁴ Bu bulgu ateroskleroz etyolojisinde immün, belki de otoimmün bir yanıtın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda doku grubu antijenlerinden HLA-A24, -DQB2, -DRB1-7 ve -DRB4-1 ile miyokart enfarktüsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Miyokart enfarktüsü ile ilişkili bulunan HLA doku tiplerinden 3 tanesinin (-DQB2, -DRB1-7 ve -DRB4-1) sınıf II doku grubundan olması dikkat çekicidir. HLA ile ilişkili hastalıkların çoğunda sınıf II doku grubu ön plandadır.²⁷⁵ Sınıf II doku grubu antijenleri yabancı antijenleri CD4 T-lenfositlerine tanıtır. Normal olarak makrofaj, B hücreleri ve aktive T hücreleri yüzeyinde bulunurlar. Ancak ateroskleroz gibi patolojik durumlarda (normal arterlerde olmadıkları halde) endotel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde de görülmektedirler.^{276,277} Bu durum aberan ekspresyon olarak adlandırılmaktadır. Aberan ekspresyona uğrayan doku grubu antijenlerinin kendileri antijenik olmaya başlayarak otoimmün bir yanıtı başlatırlar. Aterosklerotik plaklarda endotel ve damar düz kaslarından başka, T hücrelerinin de aktiflendiği ve bu hücrelerin yüzeyinde sınıf II doku grubu antijenlerinin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^{278,279} Patoloji çalışmalarında aterosklerotik lezyonların her evresinde aktive T lenfositlerinin ve bu lenfositler üzerinde sınıf II doku grubu antijenlerinin varlığı kanıtlanmıştır.^{274,279} Miyokart enfarktüsü geçirmiş ya da geçirmemiş hastalarda aterosklerotik plaklarda

özellikle -DR ve -DQ antijenleri gözlenmiş ve bu antijenleri taşıyan lenfositlerin plağın çatladığı bölgede ya da enflamasyonun belirgin olduğu yerlerde daha yoğun olarak toplandıkları saptanmıştır.^{280,281} Bu bulgular miyokart enfarktüsü etyolojisinde kronik enflamasyonun ve dolayısıyla aktive T-lenfositlerinin rolünü desteklemektedir. Çalışmamızda hasta grubunda –DQB ve DRB tipindeki toplam 3 antijeninin miyokart enfarktüsü ile ilişkili bulunması bu gözlemlerle uyumlu görülmektedir. Miyokart enfarktüsü ile doku grupları arasındaki ilişki geçmiş yıllarda birkaç çalışmada incelenmiş ve birbirleri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Stone ve arkadaşlarının çalışmasında miyokart enfarktüsü ile HLA -B38 arasında anlamlı ilişki saptanırken, Logan, Scott ve arkadaşlarının bulguları bu sonucu desteklememiştir.²⁸²⁻²⁸⁴ Rusya’da Khaitov ve arkadaşları KAH ile HLA-B12, -DR1 ve -DR4 arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır.²⁸⁵ Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla kısmen benzeşmektedir. Balliuzek ve arkadaşları KAH ile -A2, -B7, -B14, -B15 ve -CW4 arasında anlamlı ilişki saptarken, Sewdarsen, Jonasson ve arkadaşlarının çalışmaları herhangi bir ilişki gösterememişlerdir.²⁸⁶⁻²⁸⁸ Görüldüğü gibi hiçbir çalışmanın sonucu diğerleri ile uyumlu değildir. Bizim araştırmamızda da miyokart enfarktüsü ile ilişkili bulunan doku grubu antijenleri ile diğer çalışmalarda belirlenen antijenler arasında tam bir benzerlik yoktur. Bu durum doku grubu antijenlerinin hastalıklarla birlikte görülme sıklığının ırklara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermesi ile açıklanabilir.²⁸⁹ Ülkemizde doku grupları ile ilgili çalışmalarda en sık rastlanan antijenlerin -A2, -A9, -B35, -CW4, -DR2 ile -DR4, en az rastlananların ise -A23, -A29, -B15 ve -B39 olduğu belirlenmiştir.²⁹⁰ Bizim olgularımızda ise en sık olarak –A2, -A24, -B35, -C12, -DQB3 ve DRB3-2 alleli tespit edilirken en az olarak –A33, -A66, -B14, -B37, -B39, -C1, -DQB4 ve –DRB1-10 alleli tespit edildi. Bu bulgular yukarıda da belirtildiği gibi etnik ve coğrafi farklılıklara bağlanabilir.

Çalışma grubumuzu oluşturan hasta sayımızın az olması en önemli eksikliğimizdir. Doku gruplarının tayini pahalı bir tetkik olduğu için çalışma grubumuz kısıtlı hasta sayısından oluşmak durumunda kalmıştır. Risk faktörleri ile ilgili çalışmalarda olgu sayısının en az 100 hasta, epidemiyolojik çalışma yapılacak ise birkaç bin hastayı kapsaması uygun görülmektedir. Bu nedenle bulgularımızın daha geniş olgu gruplarında desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bir ön çalışma niteliğinde olan araştırmamızda kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bazı trombojenik gen mutasyonlarının (Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR 1298 mutasyonu) miyokart enfarktüsü riskini artırmadığı, MTHFR 677 genotpinin homozigot mutant formu ile HLA-A33 ve HLA-B50 doku antijenlerine sahip olanlarda miyokart enfarktüsü gelişim riskinin bir miktar arttığı ancak yeterli istatistiksel öneme ulaşamadığı saptanmıştır. HLA-DRB1-10 allelinin sadece kontrol grubunda tespit edilmesi bu allele sahip olmanın KAH açısından koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yeni risk faktörlerinden Lp (a) ile homosistein yüksekliğinin ve doku grubu antijenlerinden HLA-A24, -DQB2, -DRB1-7 ve DRB4-1 allellerine sahip olmanın ise miyokart enfarktüsü riskini artırdığı saptanmıştır. Bu bulgunun izleyen çalışmalarda desteklenmesi halinde, Çukurova bölgesinde miyokart enfarktüsü geçirme eğilimi taşıyan bireylerin önceden belirlenip erken koruyucu tedaviye alınmaları sağlanabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1 Sonuçlar

1. Çukurova bölgesinde klasik KAH risk faktörlerinden sigara içiciliği ve pozitif aile öyküsünün, yeni risk faktörlerinden ise Lp (a) ve homosistein yüksekliğinin miyokart enfarktüsü riskini artırdığı saptanmıştır.
2. Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR 1298 gen polimorfizmlerinin miyokart enfarktüsü gelişimine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.
3. MTHFR enziminin 677 (TT) genotipinin homozigot mutant formunda ve HLA-A33 ile HLA-B50 allellerine sahip kişilerde miyokart enfarktüsü riskinin arttığı ancak istatistiksel anlama ulaşamadığı bulunmuştur. Eğer çalışma daha geniş bir örnekleme de tekrarlanırsa farklı sonuçlar elde edilebilir.
4. HLA doku antijenlerinden HLA-A24, -DQB2, -DRB1-7, ve DRB4-1 allellerine sahip kişilerde miyokart enfarktüsü riskinin arttığı saptanmıştır.
5. HLA-DRB1-10 alleli sadece kontrol grubunda tespit edilmiştir. Bu bulgu HLA-DRB1-10 alleleline sahip olmanın miyokart enfarktüsüne karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.
6. Trombojenik gen polimorfizmlerinin ve doku grubu antijenlerinin miyokart enfarktüsü üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

6.2 Öneriler

1. Ateroskleroz gelişiminin daha hızlı seyrettiği genç yaşta miyokart enfarktüsü geçiren olgularda trombojenik gen polimorfizmleri ve doku grubu antijenleri incelenmelidir.
2. Miyokart enfarktüsü geçiren ve bilinen KAH risk faktörleri olmayan hastalarda ve yakınlarında genetik yatkınlığın değerlendirilmesi için doku grubu antijenleri ve ilgili gen polimorfizmleri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Ross R.** Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* **1999**; 340:115-126.
2. **Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin GO.** Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation*, **1973**; 48: 950-958.
3. **Neufeld HN, Goldbourt U.** Coronary heart disease: genetic aspects. *Circulation* **1983**; 67: 943-954.
4. **Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ.** Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* **1993**;342:1076-1079.
5. **Doğan Y, Ural D, Domaniç N, Yılmaz E.** Akut miyokard infarktüsü ile HLA doku grubu ilişkisi, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **2001**; 1: 80-84.
6. **Altuntaş Y, Yılmaz E, Tapan E, Hatemi H.** Türk toplumunda HLA dağılımı ve bazı HLA'lar ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler*, **1996**; 2: 58-63.
7. **Dewood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT.** Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* **1980**; 303: 897-902.
8. **Munger MA, Hawkins DW.** Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 5-12.
9. **Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V, Onat, İA, Keleş, A, Çetinkaya, Ö.** On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Arş* **2001**; 29:8-19.
10. **Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, McGoon MD, McGoon DC.** *Cardiology Fundamentals and Practice: Atherosclerosis*. 2th Ed. St. Louis: Mosby-Year Book. **1991**: 1172-1275.
11. **Thompson GR** : *A Handbook of hyperlipidaemia*. Current Science Ltd. London, **1990**.
12. **Granger CB.** Genetics of coronary heart disease: current understanding and future prospects. *Am Heart J* **2000**; 140:1-2.
13. **Stary HC.** Changes in the cells of atherosclerotic lesions as advanced lesions evolve in coronary arteries of children and young adults, in: S. Glagov, W.P. Newman, S.A. Scaffer (Eds.), *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*, Springer, New York, **1990**, 93–106.

14. **Basic Pathology**, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz **2000**. Sayfa 283-289
15. **Libby P.** The Vascular Biology of Atherosclerosis, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 995-1009
16. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289.
17. **Hakan Kültürsay**, *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. **2001**, Sayfa 101-190
18. **Libby P.** Pathogenesis of atherosclerosis: cellular interactions, in: J. Loscalzo, M.A. Creager, V.J. Dzau (Eds.), *Vascular Medicine*, 2nd edition, Little, Brown and Company, New York, **1996**, 297–306.
19. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, **2003**. Sayfa, 449-474
20. Andreassi MG. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage. *Mutat Res.* 2003;543:67-86. Fast Facts- Hyperlipidaemia **2001** Paul Durrington, Allan Sniderman 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. and Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 18-28.
21. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. **2002** Sayfa, 1065-1109
22. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* **1993**; 362: 801-809.
23. **Ridker PM, Genest J, Libby P:** Risk factors for atherosclerotic disease, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 1010-1039.
24. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September **2002**
25. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu **2002**. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>
26. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D.** Executive summary.

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab*. 2003;10:S1-11.

27. **Babiak J, Rudel LL.** Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* **1987**; 1:515
28. **Goldstein JL, Kita T, Brown MS.** Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* **1983**; 309:288
29. **Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al.** The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* **1996**; 16:831
30. **Flavahan NA.** Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* **1992**; 85:1927
31. **Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW.** Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **1995**; 332: 481
32. **Anderson TJ, Meredith it, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P.** The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* **1995**; 332:488
33. **Law MR, Wald NJ, Thompson SG.** By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* **1994**; 308:367
34. **Gordon DJ.** Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations. New York: Marcel Dekker; **1995**: 33
35. **Endo AL.** The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* **1992**;33:1569
36. **Grundey SM.** HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **1988**;319:24
37. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* **1996**; 335:1001
38. **Lipid Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* **1998**;339:1349

39. **Stepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* **1995**; 333:1301
40. **Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ.** Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* **1993**;87:1781
41. **Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ.** Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; **1999**:191
42. **National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI).** Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, NHLBI; **1998**
43. **Cater NB, Grundy SM.** Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT,ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: McGrawHill; **1998**:6
44. **Van Horn L.** Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* **1997**; 95:2701
45. **Grundy SM.** The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* **1999**;19:325
46. **Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM, Gillett C, Pasternak RC, Seidman J, Sennett C.** Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* **2000**; 283:294
47. **Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Smith SC Jr, Washington R.** When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* **1997**; 95:1683
48. **Mannien V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH.** Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* **1989**; 63:42H-47H.
49. **Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN.** HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* **1989**; 298: 998-1002.
50. **Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA.** High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* **1989**; 79:8-15

51. **Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN and Schaefer EJ.** Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* **1992**; 85: 2025-33.
52. **Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones G.T.L.** Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* **1980**; 62 (4Pt):IV70-6.
53. **Wolf RN, Grundy SM.** Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* **1983**; 3:160-9.
54. **Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL.** The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* **1991**; 325:461-6.
55. **Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, and Schaefer EJ.** Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **1992**; 19:792-802.
56. **Assman G, Schulte H.** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* **1992**; 70:733-737.
57. **TEKHARF;** Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz **2003**, İstanbul.
58. **Robinson D, Ferns GA, Bevan EA, Stocks J, Williams PT and Galton DJ.** High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* **1987**; 7: 341-346.
59. **ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)** *Circulation* **2003**; 107: 149
60. **Criqui MH, Heiss G, Chon K, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchewsky S, Jacobs DR, O'Grady HK, and Plasma CED.** Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* **1993**; 328: 1220-1225
61. **Reaven GM.** Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* **1991**; 121:1283-1288.
62. **Grundy SM, Vega GL.** Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med.* **1992**; 152:28-34.

63. **Assmann G, Schulte H, Funke H, and Eckardstein A.** The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. **1998**; 19 (suppl M): M8-M14.
64. **Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL.** Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. **1998**; 81: 7B-12B.
65. **Grundey SM.** Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* **1998**; 81:18B
66. **Hokanson JE, Austin MA.** Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* **1996**; 3:213
67. **Miller NE.** High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* **1987**; 1:603
68. **Vega GL, Grundey SM.** Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* **1996**; 7:209
69. **Koba S, Hirano T, Shibata M, Kondo T, Suzuki H, Murakami M, Katagiri T.** Remarkably high prevalence of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. *JACC* 2001 Supl(A); 1128-173 : 248-A.
70. **Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M. Sjöblom T and Nikkilä EA.** Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* **1987**; 317:1237
71. **Carlson LA, Rosenhamer G.** Reduction of mortality in Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* **1988**; 223:405
72. **Goldbourt U, Brunner D, Behar S, Reicher-Reiss H.** Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Eur Heart J* **1998**; 19:H42
73. **Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, and Faire U.** Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* **1996**; 347:849
74. **Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu LS, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH.** Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet*, **2000**: 355:865.

75. **Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D.** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med*, **2001**, 345:1291,
76. **Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**
77. **Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D.** Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: the Framingham Heart Study. *Circulation* **2001**; 103:1245
78. **Vasan, RS, Massaro, JM, Wilson, PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, D'Agostino RB.** Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 105:48.
79. **Pastor-Barriuso, R, Banegas, JR, Damian, J, Appel, LJ.** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: An evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139:731.)
80. **Kannel WB.** Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571
81. **Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, and Hood WB.** Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-9
82. **Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D** Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354
83. **Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, John S. Douglas, Fihn SD, Gadrin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV.** ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092
84. **US Department of Health and Human Services.** The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease - A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; **1983**
85. **Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM; Feinleib M, Kannel WB.** The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109
86. **Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L.** Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
87. **Fielding JE, Phenov KJ.** Health effects oh involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988; 319: 1452

88. **Glantz SA, Parmley WW.** Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
89. **He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK.** Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
90. **Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE.** Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
91. **Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE.** Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
92. **Rival J, Riddle JM, Stein PD.** Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
93. **Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR.** Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345
94. **Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson ANA, Goldman L.** Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83 : 1194
95. **Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ.** Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365
96. **Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR.** Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134
97. **Haffner SM, Letho S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
98. **Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turizg, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, Braunwald E, Jaffe AS.** The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
99. **Smith JW, Marcus FI, Serokman R.** Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718
100. **Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PWF.** The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456

101. **Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E.** Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953
102. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**; 352: 837
103. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* **1993**; 329: 977-86
104. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* **1998**; 317:703-13
105. **HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* **2000**; 355:253-9
106. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I.** Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60
107. **Gundersen T, Kjekshus J.** Timolol treatment after myocardial infarction in diyabetic patients. *Diyabetes Care.* **1983**; 6: 285
108. **Eckel RH, Krauss RM.** American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* **1998**; 97: 2099
109. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* **2000**; 160: 2581-9.
110. **Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr.** Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* **1999**; 341: 1097
111. **Reaven GM.** İnsulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven; **1996**:509
112. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., **1998**. Sayfa 1,2,3.

113. **Seidell J, Verschuren M, van Leer E.** Overweight, underweight and mortality. *Arch Intern Med* **1996**; 156: 958-63.
114. **Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968
115. **Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P.** Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. *Circulation* 1996; 93: 1372-9
116. **Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP.** So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* **2001**; 22: 10-1.
117. **Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA.** Body mass index and metabolic risk factors for coronary artery disease in women. *Eur Heart J* **2001**;22: 46-55.
118. **Onat A.** Yüzyıl dönümünde Türk erişkinlerinde koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. İstanbul: Mas Matbaacılık AŞ; **2001**
119. **Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Weinstock RS and Vogt RA.** Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* **1995**; 62: 350-7.
120. **Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Froelicher ESS, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML.** Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* **1996**; 94:857
121. **Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, and Schuler G.** Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22:468
122. **Haskell WL.** Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. Primer in Preventive Cardiology. Dallas: *American Heart Association*; **1994**:173
123. **Scholler DA, Shay K, Kushner RF:** How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* **1997**; 66:239-46
124. **Williams PT:** High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* **1996**; 334:1298-1303
125. **Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr:** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* **1991**; 325:147-52
126. **Kelley GA, Kelley KS:** Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* **2000**; 35:838-43

127. **Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW:** An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* **2002**; 77:165-73
128. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N and Schuler G.** Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* **2000**; 342:454-60
129. **Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC and Abrass IB.** Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* **1991**;83:1692-7
130. **Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC.** Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* **1998**;114:902-6
131. **Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB.** Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* **1981**; 305:1483-9
132. **Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T.** The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* **1984**; 311:874-7
133. **Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al:** Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* **1995**; 273:402-7
134. **McGinnis JM, Foege W.** Actual causes of death in United States. *JAMA*, **1993**; 270:2207
135. **Kesteloot H, Joossens JV.** Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; **1993**;152
136. **Keys A. Seven Countries:** A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; **1980**
137. **Epstein FH.** The relationship of lifestyle to international trends in CHD. *Int J Epidemiol* **1989**; 18(3 suppl): S203
138. **INTERSALT Cooperative Research Group.** Intersalts: An international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ* **1988**; 297:319
139. **de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N.** Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* **1999**; 99:779

140. **Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, Mann JI, Swan AV.** Effect on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* **1992**; 329:563
141. **Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.** Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart. *Lancet* **1990**; 336:129
142. **Leren P.** The Oslo diet-heart study: Eleven year report. *Circulation* **1970**; 42:935
143. **Puska P, Salonen JT, Nissinen A, Tuomilehto J, Vartiainen E, Korhonen H, Tanskanen A, Ronnqvist P, Koskela K, Huttunen J.** Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia Project). *BMJ* **1983**; 287:1840
144. **Linchtenstein AH, Van Horn L.** Very low fat diets. *Circulation* **1998**; 98:935
145. **Kris-Etherton PM.** AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* **1999**; 100:1253
146. **Kumar C,** *Basic Pathology*, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz **2000**. Sayfa 283-289
147. **Castelli WP.** Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* **1984**; 76:4
148. **Thom TJ.** Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; **1987**
149. **Hopkins PN, Williams RR.** Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* **1989**; 9:303
150. **Rissanen AM.** Familial aggregation of coronary heart diseases in a high incidence area. *Br Heart J* **1979**; 42:294
151. **Williams RR, , Hopkins PN, Wu LL, Lalouel JM, Hunt SC.** Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas: American Heart Association; **1994**:93
152. **Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J.** Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* **1993**; 8:814-20.
153. **Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM.** Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* **1990**; 10: 240-5.

154. **Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J.** Role of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in atherogenesis. *Circulation* **1990**; 100: 1154-60.
155. **Fonseca V, Guba SC, Fink LM.** Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* **1999**; 20: 738–759.
156. **Thambyrajah J, Townend JN.** Homocysteine and atherothrombosis-mechanisms for injury. *Eur Heart J* **2000**; 21: 967–974.
157. **Kang SS, Wong PW, Susmeno A et al.** Thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* **1991**; 48: 536-45.
158. **Harker LA, Ross R , Slichter SJ, Scott CR.** Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* **1976**; 58:731-41.
159. **Dong C, YoonW, Goldschmidt-Clermont PJ.** DNA methylation and atherosclerosis. *J Nutr* **2002**; 132: 2406S–2409S.
160. **Al-Obaidi, MK, Stubbs, PJ, Amersey, R, Noble, MI.** Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* **2001**; 85:380
161. **Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD.** Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. 5-year follow-up of the hoorn study. *Circulation* **2000**; 101:1506.
162. **Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM.** Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40:1769.
163. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Dagostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, Oleary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH.** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **1995**; 332:286.
164. **Kim NK, Choi BO, Jung WS, Choi YJ, Choi KG.** Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology* **2003**; 61:1595.
165. **Vasan RS, Beiser A, D'agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PWF.** Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* **2003**; 289:1251.
166. **Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH.** A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* **1992**; 268:877-81.

167. **Rees MM, Rodgers GM.** Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* **1993**; 71:337-59.
168. **Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG.** Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* **1995**; 346:1395-98.
169. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Dagostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH.** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **1995**; 332:2868-91.
170. **Tokgozoglul S, Alikasifoglu M, Unsal I, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Ovunc K, Usal O, Kes S, Tuncbilek E.** Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* **1999**; 81:518-22.
171. **Stein JH, McBride PE.** Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Int Med* **1998**; 158:1301-06.
172. **Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA.** Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med.* **1998**; 158: 1369-1373.
173. **Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, Villalta S, Dazzi F, Girolami A.** The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med.* **1997** ;336:399-403.
174. **Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR.** Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation.* **1998** ; 97:1037-41.
175. **Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valiere J, Kuller LH, Tracy RP** Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost.* **1998**; 79:912-15.
176. **Prohaska W, Mannebach H, Schmidt M, Gleichmann U, Kleesiek K.** Evidence against heterozygous coagulation factor V 1691 G-->A mutation with resistance to activated protein C being a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Mol Med.* **1995**;73:521-24.
177. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* **1995** ;332:912-17.
178. **Benchimol D, Bonnet J, Benchimol H, Drouillet F, Duplaa C, Couffinhal T, Desgranges C, Bricaud H.** Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* **1993**; 38:7-18.

179. **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.** A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* **1996**; 88:3698-3703.
180. **Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C.** Thrombotic disorders: Diagnosis and treatment . American Society of Hematology **2003**; 520-539.
181. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* **1995**; 332:912– 7.
182. **Inbal A, Freimark D, Modan B, Chetrit A, Matetzky S, Rosenberg N, et al.** Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* **1999**; 93:2186– 90.
183. **Incalcaterra E, Hoffmann E, Aversa MR, Caimi G.** Genetic risk factors in myocardial infarction at young age. *Minerva Cardioangiol.* **2004** Aug;52(4):287-312.
184. **Reiner AP, Rosendaal FR, Reitsma PH, Lemaitre RN, Pearce RM, Friedlander Y, Raghunathan TE, Psaty BM, Siscovick DS:** Factor V Leiden, Prothrombin G20210A and Risk of Sudden Coronary Death in Apparently Healthy Persons. *The American Journal of Cardiology* 90:66-68, **2002**.
185. **Doggen CJM, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR.** Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. Increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin G20210A. *Circulation* **1998**; 97:1037–41.
186. **Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP.** G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* **1999**; 99: 999– 1004.
187. **Ruddock V, Meade TW.** Factor VII activity and ischemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med* **1994**; 87: 403–406.
188. **Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al.** Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* **1986**; 2: 533–537.
189. **Deboever E, Debacquer D, Braeckman L, Baele G, Rosseneu M, Debacker G.** Relation of fibrinogen to lifestyles and to cardiovascular risk factors in a working population. *Int J Epidemiol.* **1995**; 24: 915–921.
190. **Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D.** Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA study. *Atherosclerosis* **1995**; 113: 41– 53.

191. **Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CR.** The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* **1997**; 98: 353–355.
192. **Bertina RM.** Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem* **1997**; 43: 1678–1683.
193. **De Maat MPM, Green F, de Knijff P, Jespersen J, Kluft C.** Factor VII polymorphisms in populations with different risk of cardiovascular disease. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* **1997**; 17: 1918-1923.
194. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* **1995**; 332: 912–917.
195. **Rozen R.** Methylene tetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Unpublished data.
196. **Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, **1995**; 274, 1048-57.
197. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, Denheijer M, Kluijtmans LAJ, Vandenheuvel LP, Rozen R.** A candidate genetic risk factor for cardiovascular disease: a common mutation at the methylenetetrahydrofolate locus. *Natt Genet*, **1995**; 10:111-113.
198. **Weisberg IS, Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Chen ZT, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rozen R.** The 1298 A→C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis*, **2001**; 156: 409-415.
199. **Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R.** A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, **1998**; 64: 169-172.
200. **Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J.** A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* **1997**; 28: 1739. (30)
201. **Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO:** Chronic coronary artery disease, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 1272-1352.
202. **Rao LV, Rapaport SI.** Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **1988**;85:6687-91.

203. **Davla K.** Nedir Bu HLA Tiplendirimi Ulusal Hematoloji Kongresi. IV. Hematoloji İlk Basamak Kursu, **2004**.
204. **Lüleyap Ü.** Moleküler Genetiğin Esasları, 1.Baskı.Adana.Nobel Kitabevi, 2008.
205. **Yiğitbaş E, Bek D, Kansu E.** Transplantasyon İmmunobiolojisi. Ed: İ Sayek. Temel Cerrahi, 3.Baskı. Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti. Ankara, **2004**; 747-751.
206. **Yakut T.** HLA Doku Uygunluk Kompleksi, Genetik Lokalizasyonları ve Fonksiyonları. Uludağ Üniversitesi tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD. Güncel Pediatri **2004**;2: 53-57.
207. **Onatoğlu D.** Pandas'lı Hastalarda TNF- α Gen Polimorfizmi. Yüksek Lisans Tezi **2008**. ADANA.
208. **Gülmezoğlu E, Ergüven S,** Doku Uygunluk Antijenleri. İmmünoloji. Ankara. Hacettepe-Taş Kitapçılık, **1994**; 29-39.
209. **Kuby J.** Major histocompatibility complex. Immunology. 3th ed. New York: Van Hoffman Press; **1997**, p.223-48.
210. **Lobo PI, Spencer CE, Isaacs RB, McCullough C.** Hyperacute renal allograft rejection from anti-HLA Sınıf 1 antibody to B cells--antibody detection by two color FCXM was possible only after using pronase-digested donor lymphocytes. Transpl Int **1997**; 10:69-73.
211. **Weber DA, Dao CT, Jun J, Wigal JL, Jensen PE.** Transmembrane domain-mediated colocalization of HLA-DM and HLA-DR is required for optimal HLA-DM catalytic activity. J Immunol **2001**; 167: 5167-74.
212. **Direskeneli GS.** Major Histokompatibilite Kompleksi ve Hastalıklarla İlişkisi. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**: 2571-79.
213. **Beksaç M.** HLA ve Doku Tiplendirmesi Türk Hematoloji Derneği. Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Kurs kitabı **2004**; 5:42-49
214. **Bixby DL, Yannelli JR.** CD80 expression in an HLA-A2-positive human non-small cell lung cancer cell line enhances tumor-specific cytotoxicity of HLA-A2-positive T cells derived from a normal donor and a patient with non-small cell lung cancer. Int J Cancer **1998**; 78:685-94.
215. **McMichael A, Bowness P.** HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. Arthritis Res **2002**; Suppl 3: p153-8.
216. **Fujiwara H, El Ouriaghli F, Grube M, Price DA, Rezvani K, Gostick E, Sconocchia G, Melenhorst J, Hensel N, Douek DC, Barrett AJ.** Identification and in vitro expansion of CD4+ and CD8+ T cells specific for human neutrophil elastase. Blood **2004**; 103: 3076-83.

217. **Cai J, Lee J, Jankowsk A Gan E, Derks R, Pool J, Mutis T, Goulmy E, Burlingham WJ.** Minor H Antigen HA-1-specific Regulator and Effector CD8+ T Cells, and HA-1 Microchimerism, in Allograft Tolerance. *J Exp Med* **2004**; 199:1017- 23.
218. **Bixby DL, Yannelli JR.** CD80 expression in an HLA-A2-positive human non-small cell lung cancer cell line enhances tumor-specific cytotoxicity of HLA-A2-positive T cells derived from a normal donor and a patient with non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* **1998**; 78:685-94.
219. **Dissanayake SK, Thompson JA, Bosch JJ, Clements VK, Chen PW, Ksander BR, Ostrand-Rosenberg S.** Activation of tumor-specific CD4(+) T lymphocytes by major histocompatibility complex class II tumor cell vaccines: a novel cell-based immunotherapy. *Cancer Res* **2004**; 64:1867-74.
220. **Marsh Steven G.E, Parham Peter, Barber Linda D. :** The HLA Facts Book.
221. **Roitt IM, Jonathan B, Davis MK.** Immunology, London, UK, **1993**.
222. **Matsuzaka Y, Makino S, Nakajima K, Tomizawa M, Oka A, Bahram S, Kulski JK, Tamiya G, Inoko H.** New polymorphic microsatellite markers in the human MHC SınıfIII region. *Tissue Antigens* **2001**; 57: 397-404.
223. **Milner CM, Campbell RD.** Genetic organization of the human MHC SınıfIII region. *Front Biosci* **2001**; 6 : 914-26.
224. **Abbas AK, Lichtman JS.** Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders, USA. 2nd. edition, **1994**; p: 102-14.
225. **Dzuris JL, Sidney J, Horton H, Correa R, Carter D, Chesnut RW, Watkins DI, Sette A.** Molecular determinants of peptide binding to two common rhesus macaque major histocompatibility complex SınıfII molecules. *J Virol* **2001**; 75: 10958-68.
226. **Glimcher LH, Kara CJ.** Sequences and factors: a guide to MHC class-II transcription. *Annu Rev Immunol* **1992**; 10:13- 49.
227. **Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A.** The History and Geography of Human Genes, Princeton University Pres, **1994**.
228. **Thomson, G.** A review of theoretical aspects of HLA and disease association. *Theoretical Population Biology*, **1981**, 20, 168-208
229. **Wilson GA, Duff WG.** Genetics traits in common disease. *BMJ* **1995**; 310: 1482-1483.
230. **Yücel A, Yücel A.E, İmir T.** HLA Yapısı ve Hastalıklarla ilişkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, İmmünoloji Bölümü, ANKARA Romatoloji Bülteni **1995**;3(1): 3-8.

231. **Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, Kristinsson A, Mouloupoulos S, AC, Vanderwerf T, Pehrsson K, Sandoe E, Simes J, Wilcox RG, Verstraete M, Vonderlippe G, Vandewerf F.** Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* **1995**; 16:313-6.
232. **Siscovick DS, Schwartz SM, Rosendaal FR, Psaty BM.** Thrombosis in the Young: Effect of Atherosclerotic Risk Factors on the Risk of Myocardial Infarction Associated with Prothrombotic Factors, Thrombosis and Haemostasis, **1997**, 78(1) 7-12.
233. **Solberg LA, Enger Sc, Hjermann I, Helgeland A, Leren P, Lundlarsen Pg, , Strong JP, Holme I.** Risk factors for coronary and cerebral atherosclerosis in Oslo Study In Atherosclerosis V (Eds. Gotto AM, Smith LC, Allen B), New York, NY: Springer Verlag, **1980**, pp57-62.
234. **Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF, Schaefer EJ, Castelli WP.** Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study [see comments]. *JAMA* **1996**; 276:544.
235. **Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJRM, Lindemans J, Bruschke AVG.** on behalf of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. Modulation of Lp(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. *J Am Coll Cardiol* **1997**; 30:1491.
236. **von Eckardstein, A, Schulte, H, Cullen, P, Assmann, G.** Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37:434.
237. **Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M.** Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* **1998**; 19:1355.
238. **Sechi LA, Kronenberg F, DeCarli S, Falleti E, Zingaro L, Catena C, Utermann G, Bartoli E.** Association of serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension. *JAMA* **1997**; 277:1689.
239. **Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J.** Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the bruneck study. *Circulation* **1999**; 100:1154.
240. **Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, Harpel PC, Strickland DK.** The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest* **1997**; 100:2170.
241. **Schlaich MP, John S, Langenfeld MRW, Lackner KJ, Schmitz G, Schmieder RE.** Does lipoprotein (a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* **1998**; 31:359.
242. **Wilcken DE, Wilcken B:** The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* **1976**, 57: 1079-82

243. **Clarke R, Fitzgerald D, O'Brien C et al:** Hyperhomocysteinaemia: a risk factor for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Ir J Med Sci.* **1992**, 161: 61-5
244. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al:** Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med.* **1995**, 332: 286-91
245. **Aronow WS, Ahn C:** Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis.* **1998**, 9: 49-50
246. **Bergmark C, Mansoor MA, Swedenborg J, de Faire U, Svardsdal AM, Ueland PM:** Hyperhomocysteinemia in patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50-effect of smoking and extent of disease. *Eur J Vasc Surg.* **1993**, 7: 391-6
247. **DenHeijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Hyperhomocysteinemia as risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* **1996**, 334: 759- 62
248. **Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I.** Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* **1991**, 324: 1149-55
249. **Ueland PM, Refsum H, Brattström L:** Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function.* New York NY: Marcel Dekker Inc, **1992**, pp 183-236.
250. **Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG:** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA.* **1995**, 274: 1049-57
251. **Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K:** Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* **1996**, 27: 517-27
252. **Tokgozoglu S, Alikasifoglu M, Unsal I, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Ovunc K, Usal O, Kes S, Tuncbilek E.** Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* **1999**, 81: 518-22
253. **Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM:** Homocysteine and ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* **1998**, 158: 862-7
254. **Rothenbacher D, Fischer HG, Hoffmeister A, Hoffman MM, Marz W, Bode G, Rosenthal J, Koenig W, Brenner H.** Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory haemostatic and lipid parameters. *Atherosclerosis*, **2002**; 162: 193-200.
255. **Wu Y, Tomon M, Sumino K.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke: sex difference in Japanese. *Kobe J Med Sci*, **2001**; 47:255-262.

256. **Rigamonti A, Carriero MR, Boncoraglio C, Leone M, Bussone G.** Cerebral vein thrombosis and mild hyperhomocysteinemia: three new cases. *Neural Sci*, **2002**; 23:225-227.
257. **Kluijtmans LAJ, Whitehead AS.** Reduced frequency of the thermolabile methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genotype in the elderly (letter). *Atherosclerosis* **1999**; 146: 395–7.
258. **Adams M, Smith PD, Martin D, Thompson JR, Samani NJ.** Genetic analysis of thermolabile metylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for myocardial infarction. *Q J Med*, **1996**; 89:437-444.
259. **Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Pearson RR.** Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* **2000**; 102:1227–1232
260. **Som AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE.** Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* **1998**; 98:204–210.
261. **Ink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ.** Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* **1998**;140:349–356.
262. **Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliovaara M, Rissanen H, Marniemi J, Aromaa A.** Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med* **2001**;161:1589–1594.
263. **Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH.** Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* **2000**;160:422–434.
264. **Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH.** Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**;17:1947-1953.
265. **Yilmaz H, Isbir S, Agachan B, Ergen A, Faesak B, Isbir T.** C677T Mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in Turkish patients with coronary disease. *Cell Biochemistry Function*, **2005**.
266. **Bova I, Chapman J, Sylantiev C, Korczyn AD, Bornstein NM.** The A677V Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and Carotid Atherosclerosis. *American Heart Association*, **1999**; 2180-2182.
267. Erişim: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10948708&m_dopt=Abstract Erişim Tarihi: 25/08/2005.

268. **Guillen M, CorellaO, Portoles JI, Gonzalez F, Mulet F, Saiz C.** Prevalence of the methylentetrahydrofolate reductase 677C>T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *European Journal of Epidemiology*, **2001**; 17:255- 261.

269. **Kluijtmans LAJ, Kastelein JJP, Lindemans J, Boers GHJ, Heil SG, Bruschke AVG, Jukema JW, vandenHeuvel LPWJ, Trijbels FJM, Boerma GJM, Verheugt FWA, Willems F, Blom HJ.** Thermolabile Methylentetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *American Heart Association*, **1997**; 96:2573-2577.

270. **Perwaiz MI, Tasneem F, Siddiqi P, Farzana Y, Frossard PM** Lack of association methylentetrahydrofolate reductase 677C>T mutation with coronary artery disease in Pakistani population. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, **2005**; 1 (1):0-0.

271. **Keku T, Millikan R, Worley K, Winkel S, Eaton A, Biscocho L, Martin C,Sandler R.** 5,10-Methylentetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and colon cancer in African Americans and Whites. *Cancer Epidemiolgy, Biomarkers&Prevention*, **2002** ; 11 :1611- 1621.

272. **Khaled KA, Wyngaard CA, Dzmiri N.** Prevalence and role of methylentetrahydrofolate reductase 677 CT and 1298 AC polymorphisms in coronary artery disease. *Arch Pathol Lab Med.*, **2003**; 127:1349-1352.

273. **Freidman M, Van den Bovenkamp G.** The pathogenesis of a coronary trombus. *Am J Pathol* **1966**; 48: 19-31.

274. **Xu QB, Oberhuber G, Grunschwitz M, Wick G:** Immnology of atherosclerosis: cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Immunol Immunopahol* **1990**; 56: 344-59.

275. **Schwartz BD.** The major histocompatibility complex and disease susceptibility. *JC Bennett, F Plum. Cecil Textbook of Medicine.* Philadelphia, W.B. Saunders Company **1996**. p 1430-1.

276. **Jonasson L, Holm J, Skalli O, Gabbiani G, Hansson GK.** Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest* **1985**; 76: 125-31.

277. **Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE.** Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* **1992**; 141: 1427-33.

278. **Frostegard J, Wu R, Giscombe R, Holm G, Lefvert AK, Nilsson J.** Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* **1992**; 12: 461-7.

279. **Hughes DA, Townsend PJ, Haslam PL.** Enhancement of the antigen-presenting function of monocytes by cholesterol: possible relevance to inşammatory mechanisms in extrinsic allergic alveolitis and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* **1992**; 87: 279-86.

280. **Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK.** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* **1994**; 89: 36-44.
281. **Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Claesson-Welsh L.** Class II MHC antigen expression in the atherosclerotic plaque: smooth muscle cells express HLA-DR, HLA-DQ and the invariant gamma chain. *Clin Exp Immunol* **1986**; 64: 261-8.
282. **Stone PH, Sherrid MV, Cohn KE.** Correlation of HLA types in premature coronary artery disease: an attempt to define independent genetic risk factors. *Chest* **1981**; 79: 381-5.
283. **Logan RL, Oliver MF, Mc Tavish J, Darg C, White AG.** Histocompatibility antigens and myocardial infarction. *Tissue Antigens* **1977**; 10: 361-3.
284. **Scott BB, Mc Guffin P, Rajah SM, Stoker JB, Losowsky MS.** Histocompatibility antigens and myocardial infarction. *Tissue Antigens* **1976**; 7: 187-8.
285. **Khaitov RM, Polianskaia IS, Alekseev LP.** The HLA system antigens in patients with cardiovascular diseases. *Ter Arkh* **1990**; 62: 70-4.
286. **Balliuzek MF, Serova LD.** Immunogenetic characteristics of patients with ischemic heart disease. *Kardiologiia* **1984**; 24: 77-81.
287. **Sewdarsen M, Hammond MG, Vythilingum S, Appadoo B.** Histocompatibility antigens in Indian patients with myocardial infarction. *Tissue Antigens* **1987**; 29: 21-5.
288. **Jonasson L, Eriksson T, Dahlen GH, Lindblom B.** Lp (a) and HLA-DRB1 and -DQB1 genes in coronary artery disease. *Atherosclerosis* **1997**; 133: 111-4.
289. **Şentürk H, Bağrıaçık N, Üstün Ü:** Ünsüline bağımlı diyabetes mellitus etyolojisinde HLA sistemi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* **1984**; 15: 532-7.
290. **Altuntaş Y, Yılmaz E, Tapan E, Hatemi H.** Türk toplumunda HLA dağılımı ve bazı HLA'lar ile bazı hastalıklar arasındaki ilişkiler. *Endokrinolojide Yönelişler* **1996**; 2: 58-63.

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Rabia EKER AKILLI

Doğum Tarihi ve Yeri: : 01.03.1973 Adana

Medeni Durumu : Evli

Adres : Güzelyalı Mah. Adnan Kahveci Blv. 6 Sok.
No: 4, Savaş Apt. 10/19 Çukurova /Adana

Telefon : 0 322 2331559

Fax :

E. mail : rakilli@cu.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet Derecesi : Dönem İkinciliği

Görev Yerleri : Bitlis I No'lu Sağlık Ocağı 1998-2000
Kışla-Köprülü Sağlık Ocağı 2000-2005

Dernek üyelikleri :

Alınan Burslar :

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :