

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**DİCKKOPF-1 (DKK-1) PROTEİNİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI VE AKUT
KORONER SENDROM İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emir VOLİNA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emine GAZİ

Çanakkale 2023

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**DİCKKOPF-1 (DKK-1) PROTEİNİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI VE AKUT
KORONER SENDROM İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emir VOLİNA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emine GAZİ

Çanakkale 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen tez danışman hocam Prof.Dr.Emine GAZİ'ye,ve uzmanlık eğitimime katkısı olan diğer tüm anabilim dalı hocalarımıza,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, anjiografi teknikerleri, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatımın en büyük destekçilerinden biri olan uzmanlık eğitimim sürecindeki tüm stresi benimle birlikte yaşayan, aynı zamanda sevgi ve saygısını benden esirgemeyen, ve şu anda hamile olan eşim Nihal VOLİNA'ya,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni destekleyen ve bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım aileme şükranlarımı sunarım.

Dr.Emir VOLİNA

ÖZET

Dickkopf-1 (Dkk-1) Proteininin Koroner Arter Hastalığı Ve Akut Koroner Sendrom İle İlişkisi

Amaç: Ateroskleroz ile ilişkisi bulunan Dickkopf-1 (DKK-1) proteininin, koroner arter hastalığı (KAH)'nın erken tanısındaki önemi, KAH'nın yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisini araştırmak ve hastalığa spesifik bir biyobelirteci ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine ve Acil servisine başvurmuş 18 yaşından büyük koroner anjiyografi (KAG) endikasyonu ile KAG yapılmış olan toplam 185 hasta dahil edildi. KAH olan 119 hasta, kontrol grubu 51 hasta değerlendirildi ve 5 hastanın DKK-1 için saklanan kanlarının hemoliz olması nedeniyle değerlendirilemedi ve çalışmadan çıkarıldı. 10 hastanın sürekli değişken verilerinde istatistik programı tarafından saptanan uç değerler çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan yatışı sırasında KAG laboratuvarında hastaların mevcut damar yolundan biyokimya tüpüne kan alındı. Ardından santrifüj yapıp eppendorflara örnekler alınarak -80 C'de saklandı. Örnekler çalışma günü soğuk zincir kurallarına uygun olarak taşındı ve toplu olarak çalışıldı.

Bulgular: KAH grubunda erkek cinsiyet fazlaydı. KAH olanlar daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerine sahipti ve laboratuvar değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlendi. DKK-1 düzeyleri KAH'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Akut koroner sendrom (AKS), Stabil anjina pektoris (SAP) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında erkek cinsiyet AKS ve SAP gruplarında fazlaydı. Hipertansiyon (HT) oranları her üç grup arasında istatistiksel olarak farklıydı. Serum DKK-1 düzeyi AKS ve SAP

hastalarında benzer olup, kontrol hastalarından yüksek bulundu. KAH olan hastalar alt gruplar olarak ayrı ayrı incelendiğinde erkek ve kadın cinsiyette farklar izlendi. Serum DKK-1 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Syntax skoru ve troponin düzeyleri ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda DKK-1 proteininin koroner arter hastlarında olmayanlara göre yüksek olması, ancak AKS hastalarında yükselmemiş olması nedeniyle, KAH tanısında kullanılabileceğini ancak hastalığın ciddiyetini yansıtmayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Koroner arter hastalığı, DKK-1, WNT sinyal yolağı

ABSTRACT

The Relationship Of Dickkopf-1 (Dkk-1) Protein With Coronary Artery Disease And Acute Coronary Syndrome

Objective: The aim of this study is to investigate the Dickkopf-1 (DKK-1) protein, which is associated with atherosclerosis, the importance of the prevalence and complexity of the coronary artery disease (CAD), and to reveal a disease-specific biomarker that can be considered for early diagnosis of CAD by examining blood levels.

Materials and Methods: A total of 185 patients who were older than 18 years of age and who had undergone coronary angiography (CAG) with the indication of CAD were included in the study. 119 patients with CAD and 51 patients in the Control group were evaluated, and 5 patients were excluded from the study because their blood stored for DKK-1 was hemolysis. Outliers determined by the statistical program in the continuous variable data of 10 patients were excluded from the study. Blood was taken from the existing vascular access to the biochemistry tube in the CAG laboratory from all patients during their hospitalization. Afterwards, serum samples were taken from eppendorfs by centrifugation and stored at -80C. The samples were transported in accordance with the cold chain rules on the working day and analysed all at the same time.

Results: The male gender was more frequent in the CAD group. Patients with CAD had lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and statistically significant differences were observed in laboratory values. DKK-1 level were higher in CAD patients than the control group. When the acute coronary syndrome (ACS), stable angina pectoris (SAP) and Control groups were compared, male gender was

more frequent in the ACS and SAP groups. Hypertension (HT) frequency were significantly different between all three groups. Serum DKK-1 level was similar in ACS and SAP patients and was higher than in Control patients. When patients with CAD were examined separately as subgroups, differences were observed in male and female genders. There was no statistically significant difference between the groups in serum DKK-1 level. There was no any correlation between the syntax score and troponin with DKK-1 protein.

Conclusion: We concluded that DKK-1 protein can be used in the diagnosis of CAD because of it's higher in patients with CAD but not in patients with ACS and it is not reflect the severity of the disease.

Keywords: Atherosclerosis, Coronary artery disease, DKK-1, WNT signaling pathway

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ATEROSKLEROZ.....	3
2.1.1 Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	6
2.1.2Ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun yeri.....	7
2.2 Ateroskleroz Gelişiminde Belirteçler.....	9
2.2.1 C-Reaktif Protein (CRP).....	9
2.2.2 Interleukin-6 (IL).....	9
2.3 Adezyon Molekülleri.....	10

2.3.1 Selektin ailesi.....	11
2.3.2 İmmüoglobulin süper ailesi(IgSF).....	11
2.3.3 İntegrin ailesi.....	12
2.4 Matriks metalloproteinazlar (MMP).....	13
2.5 Aterosklerozla İlişkili Sinyal Yolakları.....	14
2.5.1 Toll benzeri reseptör 4 (TLR4).....	14
2.5.2 Nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolağı.....	15
2.5.3 Janus Kinaz (JAK)-Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) Sinyali.....	15
2.6 Wnt Sinyal Yolağı.....	16
2.6.1 Wnt proteinleri.....	16
2.6.2 Wnt/β-katenin/kanonik sinyal yolağı.....	17
2.6.2.1 Aktif Wnt sinyal yolağı.....	18
2.6.2.2 İnaktif Wnt sinyal yolağı.....	19
2.7 Dickkopf proteinleri.....	21
2.7.1 Dickkopf-1.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.İSTATİKSEL ANALİZ.....	27

4.BULGULAR VE SONUÇ.....	28
5.TARTIŞMA.....	41
6. KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR LİSTESİ

DKK-Dickkopf

KAG-Koroner anjiyografi

AKS-Akut koroner sendrom

KAH-Koroner arter hastalığı

LVEF-Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SAP-Stabil anjina pektoris

HT-Hipertansiyon

AP-Anjina pektoris

AMİ-Akut miyokard infarktüsü

USAP-Unstabil anjina pektoris

STEMI-ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

NSTEMI-ST segment yükselmez miyokard infarktüsü

EH-Endotel hücresi

İL-İnterlökin

İCAM-Intercellular adhesion molecule

VCAM-Vascular adhesion molecule

DH-Dentritik hücreler

TNF-Tümör nekroz faktörü

LDL-Düşük yoğunluklu lipoprotein

OxLDL-Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein

MMP-Matriks metalloproteinazlar

CRP-C Reaktif Protein

İgSF-İmmüoglobulin süper ailesi

TLR-Toll benzeri reseptör

NF KB-Nükleer faktör kappa B

JAK/STAT-Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

ER-Endoplazmik retikulum

FZD-Frizzled

LRP-Lipoprotein receptor-related protein

DVL-Dishevelled

CK-Kazein kinaz

APC-Adenomatöz poliposis koli

TCF/LEF-T hücresi faktörü/lenfoid artırıcı faktör

CRD-Cystein-rich domain

CAD-Coronary artery disease

CAG-Coronary angiography

ACS-Acute coronary syndrome

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Ateroskleroz'un oluşumu ve erken lezyondan ilerlemiş lezyona kadar geçen süreç.....	8
Şekil 2: Wnt/ β -katenin sinyal yolağı. Sol panel, sinyal yolağı inaktif; Sağ panel, sinyal yolağı aktif.....	20
Şekil 3: Wnt sinyal yolağının DKK-1 proteini tarafından inhibisyonu	23
Şekil 4: Serum DKK-1 düzeylerinin KAH ve Normal gruplarında dağılım grafiğı...31	
Şekil 5: KAH için DKK-1 protein ROC eğrisi.....	32
Şekil 6: Serum DKK-1 düzeylerinin AKS, SAP ve Normal gruplarında dağılım grafiğı.....	36
Şekil 7: Syntax skoru ile DKK-1 düzeylerinin korelasyon grafiğı.....	39
Şekil 8: Troponin ile DKK-1 düzeylerinin korelasyon grafiğı.....	40

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri.....	4
Tablo 2: KAH ve normal grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 3: AKS, SAP ve NORMAL grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4: STEMI, NSTEMI, USAP, SAP ve NORMAL grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) küresel insan nüfusunu etkileyen başlıca kardiyovasküler hastalıklardan biridir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin major nedenlerinden biri olduğu kanıtlanmıştır.(1) KAH epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize, obstrüktif veya obstrüktif olmayan patolojik bir süreç olup, bu süreç yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik tedaviler ve invaziv girişimlerle değiştirilebilir. Hastalık uzun süre stabil kalabilir ancak plak rüptürü veya erozyonundan kaynaklanan tipik olarak akut aterotrombotik bir olaya bağlı olarak herhangi bir zamanda unstabil hale dönüşebilir.(2) Koroner kan akışını kısıtlayan epikardiyal koroner arter darlıkları miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasında bir dengesizliğe neden olabilir. Böyle bir dengesizlik sıklıkla anjina pectoris (AP) ile kendini gösterir ve akut miyokard infarktüsü (AMİ) ile sonuçlanabilir. AP terimi miyokardiyal iskemi sonucu oluşan göğüste rahatsızlık kavramını tanımlamak için kullanılmaktadır. Klinik olarak anjina;tipik olarak sternuma yakın bir yerde bulunur ancak epigastrium ile mandibula arasında herhangi bir yerde veya her iki kolda da görülebilir. Olası ilişkili semptomlar; nefes darlığı, mide bulantısı veya terlemeyi içerir. Semptomlar mevcut özelliklerin sayısına ve karakterlerine bağlı olarak tipik anjina, atipik anjina veya kardiyak olmayan göğüs ağrısı olarak tanımlanabilir. Anjina ayrıca SAP ve unstabil anjina pectoris (USAP) olarak sınıflandırılabilir.(3) SAP semptomları miyokardiyal oksijen tüketimi, emosyonel stres ve ortam sıcaklığına bağlı olarak zaman zaman dalgalanma gösterebilir. Genel olarak SAP'in klinik tanımlaması aterosklerotik plağın kararlılığı veya sessizliği ile koreledir ve azalmış klinik riskle ilişkilidir. Semptom karakteri belirgin bir oksijen tüketiminde artış olmadan aniden kötüleşirse, semptom sıklığında ve süresinde artma meydana gelirse anjina USAP olarak adlandırılır.(4,5) AKS'lar koroner arter kan akımının azalması sonucu miyokard iskemisinin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Akut miyokard iskemisi sonucu gelişen USAP, ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST segment yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMİ) veya

ani kardiyak ölümden oluşan klinik tablo AKS olarak tanımlanır. Çoğu hastada koroner plak rüptürü AMİ başlatan olay olarak kabul edilmektedir. AKS sonrası mortalite ve morbidite oranı yüksek olup AKS gelişmeden önce KAH erken tanısını koyabilmek büyük önem arz etmektedir.(6,7) KAH tanısında doğruluğu kanıtlanmış yöntemler arasında elektrokardiyografi,ekokardiyografi,efor testi, öykü ve fizik muayene gibi noninvaziv testlerin yanında miyokard perfüzyon sintigrafisi, koroner BT anjiyografi ile KAG gibi invaziv yöntemler kullanılmaktadır.(8) Miyokard hasarını saptamadaki yüksek duyarlılığa sahip olan kardiyak troponin T ve I testleri AKS'un tanısında ve yönetiminde büyük öneme sahiptir. Özellikle tanıda kullanılan yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin miyokard hasarını erken ve doğru biçimde saptama kabiliyetini artırmıştır. Miyokard hasarını gösteren diğer biyobelirteçler ise kreatinin kinaz, kreatinin kinaz miyokard-bandı ve miyogloblin olup bu testler AKS tanısında yüksek duyarlılıklı kardiyak troponine göre daha az öneme sahiptirler.(9,10) Literatürde ateroskleroz ile ilişkisi kanıtlanmış olan DKK-1 proteininin KAH ve AKS'un erken tanısında kullanılabilirliği ve hastalık ile ilişkisinin olup olmadığını değerlendiren az çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada bu proteinin KAH'ın ve AKS'un erken tanısındaki önemi, KAH'nın yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkisini araştırmak ve kan düzeylerinin inceleyerek spesifik bir gösterge sayılabilecek bir biyobelirteci ortaya çıkarmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, lipid ve diğler metabolik değişikliklerle ilişkili, kronik inflamasyonun rol aldığı multifaktöriyel, progresif, kronik bir arterial hastalık olup dünya genelinde önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların ana nedenidir.(11) Kronik inflamasyona bağlı arteriyel duvarlardaki yağlı çizgiler yavaş yavaş aterom ve karakteristik plaklara dönüşür. Bu ateromatöz plakların akut rüptürü, etkilenen arterin kısmen veya tamamen tıkanmasına yol açan lokal tromboza neden olur. Bu plakların klinik sonuçları buldukları yere ve aterosklerotik darlığın derecesine ve hızına bağlıdır. Başlıca klinik belirtileri arasında iskemik kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığı yer alır.(12) Aterosklerotik hastalıklarla ilgili birçok genetik ve çevresel risk faktörü bulunmaktadır.

Tablo 1. Aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri:

1. Dislipidemi

- Hiperkolesterolemi
- HDL kolesterol düşüklüğü

2. Hipertansiyon

3. Sigara

4. Diabetes Mellitus

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri :

1. Yaş

2. Cinsiyet

3. Kalıtım

Minör Risk Faktörleri:

- 1. Hipertrigliseridemi**
- 2. Fiziksel aktivite azlığı**
- 3. Obezite**
- 4. Stresli kişilik yapısı**

Yeni Risk Faktörleri:

1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler

- Fibrinojen
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- Hiperhomosisteinemi
- Lipoprotein (a) yüksekliği
- F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği

2. İnflamasyon göstergeleri

(Fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF- α)(13)

2.1.1 Ateroskleroz Patofizyolojisi

Uzun yıllar boyunca patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemeler ışığında üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir. Bunlar; yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklardır (8).

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreleri). Lipid damlacıkları spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan okside olmuş veya toplanmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Yağlı çizgilenmeler kan akımını etkilemezler. (9)

Fibröz plaklarda lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde bulunurlar. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken düz kas hücreleri ve matriks subendotelyal bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir şapka oluştururlar. İnce fibröz şapkası, lipid ve enflamatuar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir.

Komplike lezyonlar lipid, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır.

2.1.2 Ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun yeri

İnflamasyonun aterosklerotik plağın oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Aterosklerozun erken evresinde endotel hasarı, anormal lipid metabolizması ve hemodinamik hasar ana nedenler olup bu sürece endotel hücrelerinde (EH) akış aracılı inflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği düşünülmektedir.(14)

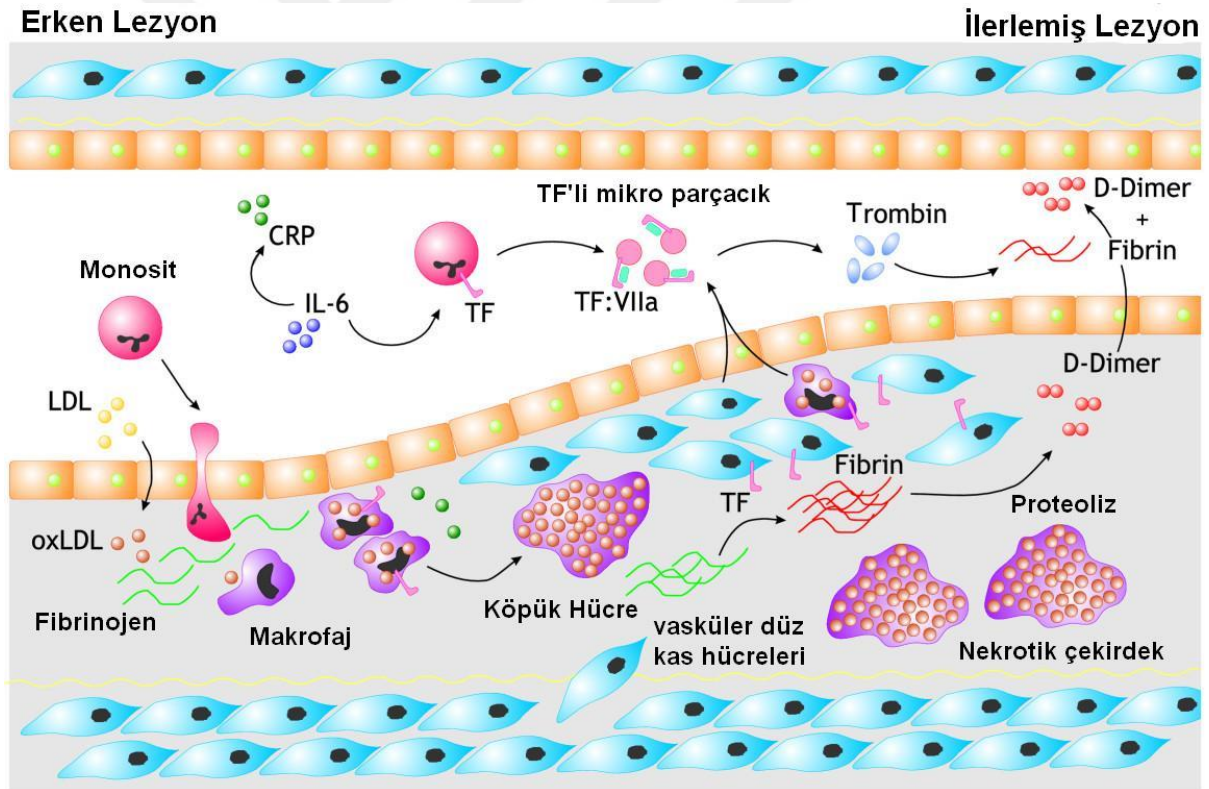
EH'ler aktive edildiğinde, monosit kemoatraktan protein-1, interlökin (IL)-8, interlökin (IL)-6, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selektin, P-selektin ve diğer inflamatuvar faktörler, endotele bağlanan ve arter duvarına sızan lenfositleri ve monositleri hücre içine çeker ve inflamasyon oluşmaya başlar.(15) Bu süreçte makrofajlar, lenfositler (T ve B hücreleri), dendritik hücreler (DH), EH'ler, vasküler düz kas hücreleri, IL'ler, adezyon molekülleri ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi birçok hücre ve sitokin yer alır.(16)

Çok sayıda LDL, oksitlenmiş LDL'ye (oxLDL) dönüştürülür ve vasküler iç duvarda birikir ve aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunur. Monositler, oxLDL birikintilerini yutan ve köpük hücrelere dönüşen makrofajlara farklılaşır.(17) Yüksek seviyelerde Ly6C veya Gr-1 ekspresine eden proinflamatuvar monositler, tercihen aterosklerotik plakları biriktirir ve in vitro olarak sitokinle uyarılan endotel hücrelerine yapışır. DH'ler, T hücreleri, B hücreleri ve nötrofiller gibi diğer bağışıklık hücreleri türleri intraplak inflamasyonda katılır. Miyeloid hücreler ise aterosklerotik lezyonlarda proliferasyonda yer almaktadır.(18)

Geç evre aterosklerozda, çok sayıda makrofaj ve diğer inflamatuvar sitokinler damar duvarına sızarak, matriks metalloproteinazları (MMP) salgılamak ve plağın hücre dışı matriksindeki kollajen liflerini bozarak plak rüptürü, kanama ve trombozla sonuçlanır.(19)

Sızan mast hücreleri, proinflamatuvar ortama katkıda bulunur. Aktivasyon üzerine, bu hücrelerde, aterosklerotik lezyonu derinden etkileyebilecek bir dizi mediatörler ve enzimler salınır. Aterosklerotik plakta faaliyet gösteren tüm proinflamatuvar sinyallerin uyumlu eylemi, yalnızca inflamasyonu artırmakla kalmaz, aynı zamanda inflamasyonlu dokunun mekanik stabilitesini destekleyen yapısal elemanların yenilenmesini de engeller.(20)

Çeşitli proinflamatuvar haberciler, inflamasyonu ve aterosklerotik lezyonların gelişimini koruyan ve artıran sitokinler, kemokinler, biyoaktif lipid bileşikleri ve adezyon molekülleri immün ve vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanır.(15)



Şekil 1: Ateroskleroz'un oluşumu ve erken lezyondan ilerlemiş lezyona kadar geçen süreç

2.2 Ateroskleroz Gelişiminde Belirteçler

2.2.1 C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktif Protein (CRP) esas olarak karaciğerde IL-6, IL-1 β ve TNF- α uyarımı ile üretilir. Doku hasar gördüğünde inflamatuvar yanıt sistemi devreye girer, makrofajlar hasarlı dokuda birikir ve karaciğerden büyük miktarlarda CRP sentezlemesine neden olan IL-6 ve TNF- α salgılanır. Yağ dokusu gibi diğer dokular, proinflamatuvar uyarılar altında CRP'yi sentezleyebilir. CRP vasküler endotel hücre hasarına yol açarak bu hücrelerin onarımını ve çoğalmasını önleyebilir. (21) Ayrıca anjiyogenez ve trombozda kompleman kaskadını aktive ederek doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alır. (22)

CRP seviyeleri sıklıkla aterosklerozlu hastaların teşhisi, tedavisi ve izlenmesi için yararlı bilgiler sağlayabilir ve çeşitli uyarıcı faktörlere karşı hasta yanıtını gösterebilir. (23) CRP sağlıklı damar duvarında mevcut değildir, ancak aterosklerozun ilerlemesi sırasında aterogenezin erken evrelerinde saptanabilir hale gelir ve birikir. CRP gelecekteki kardiyovasküler olayların bir göstergesi olarak kabul edilir. (24) Bu nedenle CRP, inflamasyonun ana belirteçlerinden olup aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir.

2.2.2 Interleukin-6 (IL)

IL-6, monositler, makrofajlar dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri, immün yardımcı hücreler, EH, vasküler düz kas hücreleri ve iskemik kardiomyositleri gibi adipositler ve kardiyovasküler sistem bileşenleri tarafından üretilip hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliği olan pleiotropik bir sitokindir. Bu

sitokinin regülasyonunun bozulması kronik inflamasyon ve çok faktörlü oto-immun bozukluklar ile ilişkilidir.(16)

IL-6'nın salınımını, çok işlevli bir inflamatuvar sitokin olan TNF- α uyarmaktadır. IL-6 için iki tip reseptör vardır; glikoprotein 130 (gp130) ile bir kompleks oluşturan düşük afiniteli hücre zarı IL-6 reseptörü (IL-6R) ve IL-6 ile bağlanan çözünebilir bir IL-6 reseptörü (soluble IL-6R). IL-6'nın sinyal iletimi, Janus kinaz (JAK) tirozin kinaz ailesi üyelerinin aktivasyonunu içerir. Bu kinazların aktivasyonu sırayla tirozin fosforilasyonuna ve sinyal dönüştürücünün ve transkripsiyon aktivatörünün (STAT3) aktivasyonuna yol açar. IL-6-JAK-STAT3 yolu, hücre büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasının indüklenmesine yol açan birkaç genin ekspresyonunu düzenler. (25,26)

IL-6 ateroskleroz süreci ile ilişkisi kanıtlanmış olup, KAH'nda sağlıklı kişilere göre kan örneklerinde yüksek saptanmıştır. Hastalık ne kadar ciddi olursa, inflamatuvar indeks o kadar yüksek olup kanda IL-6 seviyeleri özellikle plak rüptürü vakalarında önemli ölçüde artmaktadır. Bu nedenle IL-6, aterosklerotik plakların tanısında potansiyel bir belirteç olabilir.

2.3 Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler, karşılık gelen ligandlarla etkileşimlere aracılık ederek; hücreler arası haberleşme, hücre tanıma, aktivasyon, sinyal iletimi, proliferasyon, farklılaşma ve metastazda yer alırlar. Bu fonksiyonların yanısıra; allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez, yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı, şok, ateroskleroz, gibi birçok olayda da rol oynarlar.

Adezyon molekülleri aterosklerotik plakların gelişiminde önemli bir rol oynar.(27) Ateroskleroz ile ilişkili adezyon molekülleri, selektin ailesi, İmmünoglobulin süper ailesi (IgSF) ve integrin ailesidir.

2.3.1 Selektin Ailesi

Selektin ailesi, esas olarak lökositlerin yuvarlanma adezyonuna katılan transmembran glikoproteinlerdir. Üç tip vardır: endotel selektin (E-selektin), trombosit selektin (P-selektin) ve lökosit selektin (L-selektin). P-selektin, aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynar ve ligand etkileşimi yoluyla endotel hücrelerinin bağlanması yanı sıra lökositlerin aktivasyonu, kümelenmesi ve bağlanmasında yer alır. Klinik araştırmalar, P-selektin ekspresyon seviyesinin, aterosklerotik lezyonların ve plakların derecesi ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bulmuştur. P-selektin, aynı zamanda akut serebral enfarktüs geçiren hastaların önemli bir göstergesi olup patogenezinde yer alır.(28)(16).

2.3.2 İmmünoglobulin süper ailesi (IgSF)

Bu gruptaki adezyon moleküllerinin ortak özelliği bir ya da daha fazla sayıda İmmünoglobulin (Ig) domain'i içermeleridir. Çoğu plazma membran proteini olup; ekstraselüler, transmembranöz ve intrasitoplazmik kısımları bulunur. İmmün sistemin antijeni tanınmasında doğrudan ya da dolaylı rol oynayan pek çok molekül bu ailenin elemanıdır. İmmünoglobülinler, T lenfosit reseptörü (TCR), klas I ve II major histokompatibilite kompleks antijenleri (MHC klas I ve II), CD2, LFA-2 (Lymphocyte function associated molecule-2), LFA-3, CD4 ve CD8, bu aileye ait moleküllerdir. ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3, VCAM-1, Platelet kökenli büyüme faktör reseptörü (PDGFR), Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM), ve Mukozal adresin MadCAM-1 bu ailenin diğer elemanlarıdır.(29)

VCAM-1 ve ICAM-1, IgSF'nin önemli üyeleri olup aterosklerozla ilişkileri kanıtlanmıştır. ICAM-1 inflamasyonun olmadığı durumda B lenfosit ve bazı monositler gibi birkaç tip hücre üzerinde bulunurlar. İstirahat halindeki endotelde çok zayıf olarak eksprese edilir. İnflamatuvar sitokinlerin etkisiyle endotel üzerinde hızla artar, fibroblast ve epitel hücreleri üzerinde de eksprese olur. ICAM-1 ekspresyonu immün sistem aktivasyonunun ve immün cevabın erken bir göstergesidir.(30) Bu ailenin bir diğer üyesi VCAM-1 de lökosit-endotel etkileşiminde önemli rol oynayan bir adezyon molekülüdür. Dinlenme halindeki endotel üzerinde gösterilemez. Endotel; IL-1, TNF α ve endotoksin etkisi ile aktive olduğunda eksprese olur. Doğal ligandı integrin ailesinden olan VLA-4 'dür.

VCAM-1 ve ICAM-1'in yüksek ekspresyonu, makrofaj proliferasyonunu teşvik ederek aterosklerotik plakta çok sayıda makrofajın birikmesine neden olarak plak instabilitesini artırır. Çalışmalar, VCAM-1 ve ICAM-1'in anjiyogenez ile yakından ilişkili olduğunu bulmuştur. Bir aterosklerotik plakta, VCAM-1 ve ICAM-1'in yüksek ekspresyonu, çoğunlukla olgunlaşmamış, oldukça geçirgen, kırılğan damarlar ile karakterize edilen neovaskülarizasyonu teşvik eder. ICAM-1 ekspresyonu, aterosklerotik lezyonlarda daha erken eksprese edilirken, VCAM-1 muhtemelen daha sonraki bir aşamada eksprese edilir.(29,31)

2.3.3 İntegrin ailesi

İntegrinler birçok hücre yüzeyinde yaygın olarak bulunan bir glikoprotein ailesi olup hücre iskeletini hücre yüzeyi ve ekstrasellüler ortam ile entegre eden reseptörlerdir. Bu aile hücre ve çevresinde iki yönlü sinyal iletimi kurarak hücrenin çoğalma, göç, hayatta kalma, doku invazyonu ve doğal bağışıklık davranışında katkıda bulunurlar.(32)

Heterodimeri oluşturan alfa ve beta polipeptid zincirleri birbirine kovalan olmayan bağlarla bağlanmıştır. Polipeptid zincirleri; ekstrasellüler, transmembranöz ve sitoplazmik kısımlardan oluşur. İntegrinlerin sitoplazmik kısımları vinkulin, talin,

aktin, alfa-aktinin, tropomiyozin gibi hücre içi iskelet yapılarıyla etkileşir. İntegrin grubu adezyon moleküllerinin ligandlarıyla birleşmesi, hücre içi iskeletinin yeniden şekillenmesine yol açar. Böylece hücre hareketi sağlanır. Heterodimeri oluşturan beta zincirinin tipine göre 3 integrin alt sınıfı tanımlanmıştır. Beta1 integrinler, Beta2 integrinler ve Beta3 integrinler. Beta zincirleri farklı olan alfa zincirleri ile birleşir. $\beta 1$ yapısı taşıyan integrinlere genel olarak VLA (very late activation) molekülleri denir. $\beta 2$ zinciri taşıyan integrinler (LFA-1, Mac-1 ve p150,95) lökosit adezyonunda görevlidirler. $\beta 3$ taşıyan integrinler endotel, trombosit gibi başlıca non lenfoid hücreler üzerinde bulunur.

Bu moleküllerin başlıca görevi lökositlerin endotele ve ekstraselüler matrikse bağlanmalarını sağlamaktır. Özellikle VLA-4 lenfosit trafiği ve lenfositlerin dokuya geçişlerinde önemli rol oynamaktadır. VLA-4 hem endotel üzerindeki immünoglobulin süper ailesine ait adezyon molekülü olan VCAM-1'le hem de ekstraselüler matriks proteini olan fibronektinle etkileşime girebilir. İntegrin sinyali, en erken inflamasyon indüksiyonundan ileri fibrotik plakların gelişimine kadar aterosklerozun birçok yönünü etkileyebilir.(33,34) Aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayan integrinler ilerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimini engellemek için potansiyel terapötik hedef olarak görülmektedir.

2.4 Matriks metalloproteinazlar (MMP)

MMP'lar ekstraselüler matrikste yer alan, çoklu rollere sahip; doku yeniden şekillenmesinde ve parçalanmasında, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücreleri invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alan aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir.(35)

MMP'lar, makrofajlar dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından salgılanır. Bu enzimlerin stabil aterosklerotik lezyonların stabil olmayan aterosklerotik lezyonlara ilerlemesine aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu enzim

ailesinde birçok enzim mevcut olup özellikle MMP-9 ve MMP-2, ateroskleroz plaklarının stabilitesi ile yakından ilişkili olan MMP ailesinin üyeleridir. Gelatinaz B olarak da bilinen matris metalloproteinaz-9, esas olarak aktive edilmiş makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından üretilir.(36)

Klinik çalışmalar, ateroskleroza duyarlı plaklardaki MMP-9 düzeylerinin, stabil plak ve normal kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu ve ateroskleroz plak oluşumunda MMP-9'un pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir.(36,37) MMP-2 vasküler remodeling'de yer alan anahtar enzimlerden biri olup ateroskleroz endoteli hasar gördüğünde monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından salgılanır. Plak oluşumundan sonra düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü teşvik eder. Aterosklerozun erken evresinde endotel hücrelerin bazal membranına hasar verip savunmasını bozabilir ve LDL'nin intima tabakasına geçişine yön sağlar.(38)

2.5 Aterosklerozla İlişkili Sinyal Yolakları

2.5.1 Toll benzeri reseptör 4 (TLR4)

TLR4 proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan, transkripsiyon faktörleri nükleer faktör- κ B'yi (NF- κ B) aktive edebilen, doğal immün yanıtlardaki tanıma reseptörlerinin tipik bir temsilcisidir. (39)(40) TLR4, inflamasyona ve hücreli lipid birikimine aracılık eden anahtar bir gen olan ABCG1'i düzenler.(41) TLR 4 peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR γ)/karaciğer X reseptörü alfa (LXR α) sinyal yoluyla ABCG1 ekspresyonunu azaltarak düz kas hücrelerinde iltihaplanma ve lipid birikimini indükler.(42) Aterosklerotik plak oluşumu ile ilgili inflamasyon aşamalarında lipid birikiminin aktivasyonunda TLR4 önemli bir rol oynamaktadır.

2.5.2 Nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolağı

NF-κB sinyal yolağı doğal bağıışıklık ve inflamasyonda yer alan genellikle tüm hücrelerde bulununan önemli bir transkripsiyon faktörüdür.Bu yolağın aktivasyonu gen kodlama, proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, kemokinler, büyüme faktörleri ve endotele bağlanan monositler tarafından uyarılıp inflamasyonda merkezi bir rol üstlenmektedir.(43) Nükleer faktör-κB transkripsiyon faktörleri, ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun ve hücre ölümünün anahtar düzenleyicileridir.TLR4/NF-κB sinyal yolağının aktivasyonu ve proinflamatuvar yanıtların azalmasının tetiklenmesi aterosklerotik plakların büyümesini ve instabilitesini artırmaktadır.(44)

2.5.3 Janus Kinaz (JAK)-Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü (STAT) Sinyali

Janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT), hücre farklılaşması,hücre çoğalması,hücre göçü, apoptoz gibi birçok hücre sel sürecin yönetilmesinde rolü vardır. STAT, JAK enzimi tarafından fosforize edilir, dimerize olur ve sonra ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlemek için hücre çekirdeğine çekirdek membranından geçerek girer. Bu yolak için ikincil mesajcı gerekmez. JAK/STAT aynı zamanda IL-6 sinyal ileti yolağı olarak da bilinmektedir.(73)

JAK-STAT sinyali aterosklerozun başlamasını ve ilerlemesini düzenleyen önemli bir sinyal yolu olup, aterosklerotik lezyonlarda da bulunan JAK kinazlar (JAK1, JAK2, JAK3) ve tirozin kinaz 2 tarafından sitokinler ile aktive edilir.(74)

2.6 Wnt Sinyal Yolağı

2.6.1 Wnt proteinleri

Wnt geni ilk kez fare meme tümöründe yapılan çalışmalarda protoonkogen olarak keşfedilmiş ve Int-1 geni adını almıştır. Yapılan alışmalarda Drosophila'daki segment polaritesinde rol alan Wingless geni ile benzerlikler saptanması üzerine bu iki genin isminin kombinasyonu olarak Wnt terimi türetilmiştir.(45) Günümüze kadar insanda tanımlanmış Wnt gen ailesine ait birbirine temel yapı olarak benzeyen 19 adet protein vardır.(46)

Wnt proteinleri glikoprotein yapıda olup hücre büyümesini,hücre adezyonunu,hücre hareketini, hücre polaritesi ve farklılaşmasını düzenler, kök hücrelerinin özelleşmesinde ve değişimlerinde, pek çok dokunun embriyonik gelişiminde önemli rol oynarlar.(45)(47)

350 aminoasit uzunluğunda ve 36-40 kDa ağırlığındaki Wnt proteinleri sistein rezidüsüne sahiptir ve birçok hücre, doku ve organlarda bulunan erişkin kök hücreler tarafından sentez edilir. (47,48)

Wnt polipeptid zinciri oluştuktan sonra, N-terminalinde bulunan hidrofobik sinyal sekansları ile endoplazmik reticulum (ER)'a yönlendirilir. Son şeklini almamış olan Wnt,ER'de çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar geçirerek Wnt sinyal yolunda görev alacak hale gelir. Post-translasyonel (glikolizasyon ve lipid modifikasyon) işlemi sonrası hidrofobik yapı kazanan Wnt proteinleri sentezlendiği hücre içinde ER'den golgi'ye, golgi'den sitoplazmaya doğru etki edeceği bölgeye doğru olgun Wnt'ler olarak Wntless proteini aracılığıyla golgi cisimciğinden plazma membranına taşınır.(49)

Wnt sinyali klasik olarak hücre içi iki tür yola ayrılmıştır bunlar; Wnt/ β -katenin/kanonik sinyal yolağı ve Wnt kanonik olmayan β -katenin'den bağımsız sinyal yolakları.(50) Yapılan çalışmalarda her iki sinyal yolağı'nın aktivasyonu ve

inhibasyon çeşitli hastalıklarla ilişkileri olduğu, özellikle Wnt/ β -katenin/kanonik sinyal yolağı'nın inhibasyonu aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır.(49)

Wnt/ β -katenin yolağını aşırı aktivitesinin kolon kanseri başta olmak üzere çok sayıda kanser türü, Wnt sinyali hipoaktivitesinin ise çok sayıda nörodejeneratif hastalık ve kemik malformasyonları ile ilişkili oluşu gösterilmiştir.(51) Bu nedenle Wnt/ β -katenin yolağının komponentlerini hedef alan çok sayıda inhibitör ve aktivatör molekül geliştirilmiştir ve halen geliştirilmeye devam edilmektedir.

2.6.2 Wnt/ β -katenin/kanonik sinyal yolağı

Wnt sentezlendikten sonra ekzositozla hücreler arası boşluklara verilir ve hedef hücre zarına ulaşır. Aktivasyon için hedef hücre zarında bulunan Frizzled (FZD) ve Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP5/6) reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. FZD ve LRP5/6 transmembran proteinlerdir. Wnt/ β -katenin sinyal yolağı; FZD reseptörü, koreseptör olan LRP-5/6 ve Wnt proteinlerini içermektedir.(52)

FDZ reseptörleri G protein ailesinin üyesi olup hücre dışında bulunan alandaki N-terminal ucunda 10 adet sisteince zengin (cystein-rich domain (CRD)) rezidü içermektedir. Wnt proteinleri FZD reseptörünün sistein rezidüsünden zengin CRD bölgesine yüksek afinite ile bağlanır. İntraselüler alandaki C-terminal ucu ise sitoplazmik proteinlerle etkileşme bölgesidir. Günümüze kadar memelilerde 10 adet FZD geni tanımlanmıştır.(53)

LRP5/6 reseptörleri,Wnt/ β -katenin sinyal yolunda Wnt-FZD ikilisinin koreseptörü olarak görev almaktadır. Yaklaşık 1600 aminoasit uzunluğunda ve 180 kDa ağırlığında olan LRP5/6 reseptörlerinin intraselüler kısmının fosforilasyonu Wnt/ β -katenin sinyalinin transdüksiyonunda oldukça önemlidir.(52) Bu protein düşük yoğunluklu lipoprotein ailesinin üyesi olup, Wnt-FZD-LRP5/6'nin birleşimi

Wnt sinyal mekanizmasının başatılması için gerekmektedir. Wnt sinyal mekanizması aktif veya inaktif durumda olabilir.(54)

2.6.2.1 Aktif Wnt sinyal yolağı

İlk aşama Wnt proteininin hedef hücre zarına ulaşım, orada bulunan FZD ve LRP5/6 reseptörlerine bağlanması ile gerçekleşmektedir. Bu etkileşme sonucunda hücre zarında başlayan sinyalin sitozole aktarılması gerekmektedir.(55) Bu aktarım iki basamakta gerçekleşir. İlki Dishevelled(Dvl) proteininin fosforillenmesi, ikincisi LRP5/6 reseptörünün hücre içi kısmının fosforillenmesidir. Hücre zarından sitoplazmaya aktarılan bu sinyalin hedefi sitozolde bulunan yıkıcı komplekstir.(53,54)

LRP5/6'nın sitozol içinde kalan kısmının fosforillenmesi, glikojen sentaz kinaz (GSK3 β) ve kazein kinaz(CK) enzimleri tarafından yapılmaktadır. LRP5/6'nın fosforillenmesi sitozol içinde bulunan;Axin,GSK3 β , kazein kinaz 1 (CK) ve adenomatöz poliposis koli (APC) yıkıcı kompleksini etkiler. Bu fosforillenmenin etkisi sonucu bu kompleksi bir arada tutan Axin ile ona bağlı bulunan GSK3 β bu kompleksten ayrılarak, LRP5/6'nın sitozol içindeki fosforillenmiş kısmına bağlanır. β -kateninproteininin yıkılmasından sorumlu olan bu kompleks, Wnt sinyalinin başlaması ile inaktif hale gelir.(56,57)

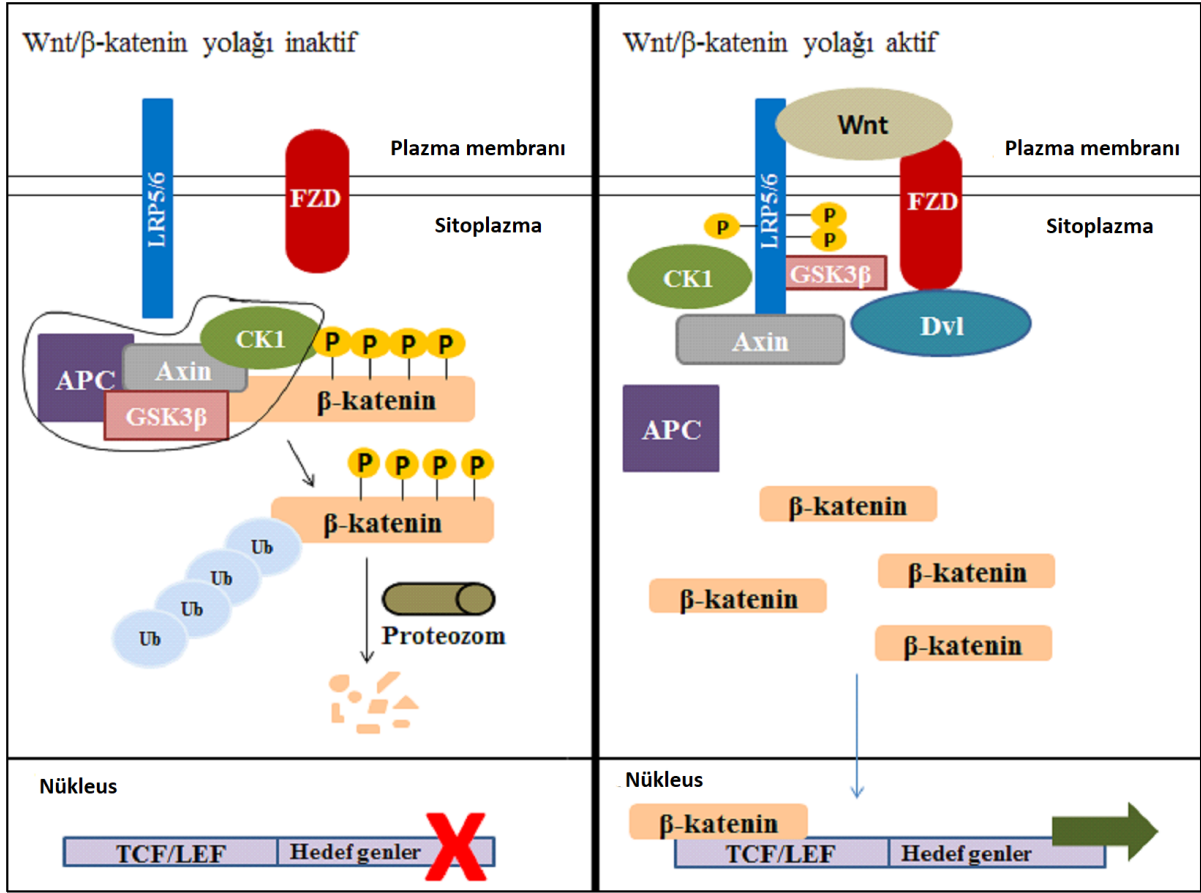
Dvl proteinin fosforillenmesi sitozolde bulunan CK1,CK2 ve par-1 enzimleri tarafından yapılmaktadır. Dvl'nin bir ucu FZD'nin hücre içi kısmına bağlanırken diğer ucu ile fosforillenmiş LRP5/6'ya bağlı halde bulunan Axin'e bağlanır ve GSK3 β 'nin Axin'den ayrılmasını sağlar. Ayrılan GSK3 β proteini Frat-1 (frequently rearranged in advanced T-cell lymphoma-1) tarafından inhibe edilir ve bu sayede GSK3 β 'nin β -katenini fosforilleme etkisi ortadan kaldırılmış olur.(57)

Fosforillenmeyen β -katenin aktif hale dönüşür,proteozomlarda parçalanamaz ve sitozolde birikir. Burdan çekirdeğe girerek T hücresi

faktörü/lenfoid artırıcı faktör (TCF/LEF) bağımlı, Wnt sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Bu sayede hücre proliferasyonunda, hücre siklusunda, hücre farklılaşmasında önemli rol oynayan birçok genin transkripsiyonunun kontrolü sağlanmış olur.(58)

2.6.2.2 İnaktif Wnt sinyal yolağı

Sinyal inaktifken Wnt proteini hücre zarında bulunan reseptörlere bağlanamaz ve Dvl proteini ile LRP5/6, kinazlar tarafından fosforillenemez. Bu proteinlerin fosforillenmemesi durumunda yıkıcı kompleks aktif kalır. APC-Axin-GSK3 β -CK1 biyomoleküllerinden oluşan aktif durumdaki yıkıcı kompleks β -katenin proteinine bağlanır ve β -katenin aktif halde bulunan GSK3 β tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme sonucu, β -katenin kendisini yıkılmak üzere proteozomlara götüreceği olan enzime (β -TrCP) tanıtılmış olur ve β -katenin proteozomlara götürülüp parçalanır. Sonuçta β -katenin ortamda olmadığından sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyon işlemi gerçekleşmez ve sinyal yolu inhibe olmuş olur.(59,60)



Şekil 2: Wnt/β-katenin sinyal yolağı. Sol panel, sinyal yolağı inaktif.; Sağ panel, sinyal yolağı aktif

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Wnt/β-katenin yolağında koreseptör olarak görev yapan LRP5/6 proteinlerinin, DKK protein ailesinden DKK-1 tarafından antagonize edilmesi, ateroskleroz ile ilişkilendirilmiş ve KAH'nın gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir protein olarak yerini almıştır.(49)

2.7 Dickkopf proteinleri

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insanlarda ve diğer omurgalılarda tanımlanmış dört DKK proteini ve bir DKK benzeri protein bulunmaktadır. Bu proteinler 255-350 amino asitten oluşan glikoproteinlerdir. Dickkopf kelimesi Almanca kökenli bir kelime olup "inatçı kafa" anlamına gelmektedir. DKK proteinleri, transmembran proteinler olan kremen-1 ve kremen-2'ye ligand olarak yüksek afinite ile bağlanırlar ve Wnt sinyal yolu koreseptörleri olan LRP5 ve LRP6'yı inhibe ederler.(61,62)

DKK-1, -2 ve -4 yüksek yapısal benzerliği olan,proteinlere potansiyel bağlanma yerlerinde amino asit farklılıkları bulunan ve protein-protein etkileşimlerinde yer alan iki korunmuş CRD'yi paylaşan glikoproteinlerdir. DKK-3,iki CRD'ye ek olarak bir N-terminal bölge alanı içermesi bakımından diğer DKK'lardan farklıdır.(63,64)

DKK proteinlerinin etkileri genel olarak inhibe edicidir, ancak DKK-2'nin Wnt sinyalini aktive edebildiğine dair kanıtlar vardır. Wnt sinyalinin düzenlenmesinin ötesinde, DKK proteinlerinin diğer sinyal kaskadlarını da modüle ettiği düşünülmektedir.(65)

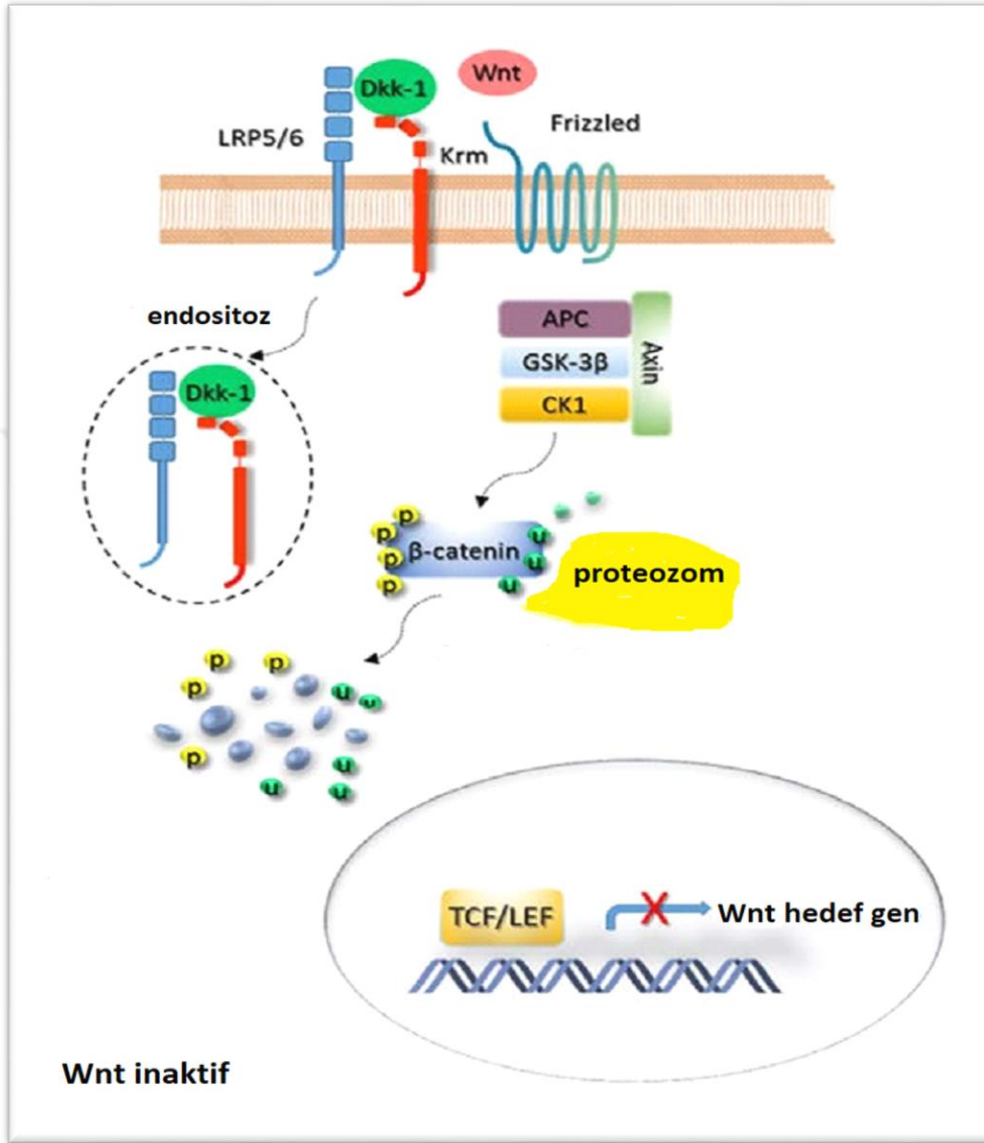
DKK proteinlerinin ilk olarak kanser, kemik ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojilerinde olmak üzere birçok hastalıkla ilişkileri kanıtlanmış olup,özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda Dkk1 ve dkk3'n vasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol aldıkları ve aterosklerozun gelişiminde önemli bir glikoprotein ailesi oldukları kanıtlanmıştır.

2.7.1 Dickkopf-1

DKK-1, DKK ailesinin literatüre bakıldığında en fazla araştırılmış glikoproteini olup, Wnt/ β -katenin/kanonik sinyal yolağını antagonize eden en önemli proteinlerdendir. DKK-1, LRP5/6'nın Wnt ile etkileşimini rekabetçi bir şekilde inhibe ederek ve LRP5/6 reseptörünün endositozunu ve parçalanmasını destekleyen transmembran proteini, Kremen ile üçlü bir kompleks oluşturarak kanonik Wnt sinyalini antagonize eder.(62,66)

Kremen-1 geni Wnt/beta-katenin sinyalini bloke etmek için DKK-1 ile işlevsel olarak işbirliği yapan yüksek afiniteli bir DKK homolog 1 transmembran reseptörünü kodlar. Kodlanmış protein, LRP5/6 reseptörü yoluyla kanonik Wnt sinyalini modüle eden bir zar kompleksinin bir bileşenidir. Kremen-1 ayrıca apoptoz ile hücre ölümünün uyarılmasında da rol almaktadır. (62,67)

Aktif olmayan Wnt/ β -katenin sinyali, sitoplazmik β -katenin'in β -katenin yıkım kompleksi tarafından fosforilasyonuna, ardından fosforile β -katenin'in ubiquitin-proteazom sistemi aracılığıyla parçalanmasına yol açar. β -katenin'in parçalanması sonucunda çekirdekdeki translokasyon engellenir ve böylece Wnt hedef gen ekspresyonu baskılanır.(62,68)



Şekil 3: Wnt sinyal yolağının DKK-1 proteini tarafından inhibisyonu

Yapılan bir çalışmada DKK-1'in karotis arter hastalığında ve koroner arter hastalığında hem serumda hemde aterosklerotik lezyon içinde düzeylerinin arttığını ve de bu proteinin ekspresyonunun ilerlemiş ve stabil olmayan aterosklerotik hastalıkta daha yüksek olduğunu özellikle semptomatik karotis plakların endotelyumunun yanı sıra plak rüptürü bölgesindeki trombositlerde güçlü DKK-1 immünoreaktivitesi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.(66,69)

Ayrıca, hem endotelial hem de trombosit kaynaklı DKK-1'in, kanonik β -katenin bağımlı Wnt yolunun inhibisyonu ve nükleer faktör- κ B'nin aktivasyonu yoluyla trombositler ve EH'ler arasındaki enflamatuvar etkileşime katkıda bulunduğunu gösteren laboratuvar kanıtlarda mevcuttur.(69)

Bu gözlemler sonucunda aterosklerotik plağın inflamatuvar mikro ortamı içinde aktive edilmiş trombositler tarafından artan DKK-1 salınımının EH'lerde Wnt/ β -katenin yolunu inhibe edebileceği ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği ve DKK-1'in aterosklerotik sürece katılan trombosit kaynaklı molekül olduğunu düşündürmektedir.(67)

Yapılan başka bir prospektif çalışmada 40 yaşın altında alınan AKS ve kontrol grubunda Wnt ve antagonisti Dkk-1'in serum düzeylerine bakılmış, akut dönemde AKS'de kontrollere kıyasla Wnt seviyelerinde önemli düzeyde azalma gözlenirken DKK-1 seviyelerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Bir yıllık takip sonrasında Wnt seviyeleri zaman içinde sabit kalırken DKK-1 seviyelerinde önemli düzeyde artış izlenmiştir.(70)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2022 – Mart 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine ve Acil servisine başvurmuş 18 yaşından büyük KAG endikasyonu ile KAG yapılmış olan toplam 185 hasta dahil edildi. KAH olan 119 hasta, kontrol grubu 51 hasta değerlendirildi ve 5 hastanın DKK-1 için saklanan kanlarının hemoliz olması nedeniyle değerlendirilemedi ve çalışmadan çıkarıldı. 10 hastanın sürekli değişken verilerinde istatistik programı tarafından saptanan uç değerler çalışma dışı bırakıldı.

KAH grubuna; 20 STEMI, 38 NSTEMI, 15 USAP ve 46 SAP hastası alındı. Tüm hastalardan yatışı sırasında KAG laboratuvarında mevcut damar yolundan biyokimya tüpüne kan alındı. Ardından santrifüj yapıp serum örnekleri eppendorflara alınarak -80C de saklandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında rutin DKK-1 bakılmadığından bu konuda daha önce çalışmış (Opakgen laboratuvarı, İstanbul) dış merkezde çalışması yapıldı. Örnekler çalışma günü soğuk zincir kurallarına göre taşınımı olup teslim edildi ve toplu olarak çalışıldı.

Çalışmada kullanılacak Human Dickkopf-1 ELISA kitleri BT-Lab markası olarak belirlendi. Tüm analizler Biotek marka Mikroplaka Elisa okuyucu DAR 800TS ve Mikroplaka Elisa yıkayıcı DAW 50 TS cihazlarda gerçekleştirildi.

Hastalar öncelikle KAH ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldı. Ardından AKS, Stabil KAH ve kontrol grubu karşılaştırmaları yapıldı. Son olarak AKS alt grupları değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

Çalışmadan Dışlanma kriterleri :

Bilinen koroner arter hastalığı,

Periferik arter hastalığı,

Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30ml/kg/1.73m²),

Kalp yetmezliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40),

Aktif enfeksiyonu olanlar,

Malignite tanısı olanlar,

Kronik pulmoner embolisi olanlar,

Pulmoner hipertansiyon tanısı olanlar,

Düzenli alkol kullanımı (>20 gr/gün),

Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı olanlar,

Kalıcı kalp pili olanlar,

Orta ciddi kalp kapağı hastalığı olanlar,

Kronik inflamatar hastalığı

18 yaşından küçük olanlar

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics Version 22.0 ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) olarak ifade edildi. SPSS kullanılarak DKK-1 protein değerleri için tanımlayıcı istatistik yapılarak Z-statistic verileri hesaplandı, normal dağılım histogramı oluşturulduktan sonra belirtilen uç değerler ayıklandı. Hastalar öncelikle KAH ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldı. Ardından AKS, Stabil KAH ve kontrol grubu karşılaştırmaları yapıldı. Son olarak AKS alt grupları değerlendirildi. Grupların değerlerinin karşılaştırılması için normal dağılım histogram, Q-Q grafiği ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra sürekli değişkenler, bağımsız iki grup arasında Mann-Whitney U, ikiden fazla grup arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişken ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin ilişkisi Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirildi. DKK-1 proteinin KAH öngördürücü değeri için ROC (Receiving Operative Curve) eğrisi oluşturuldu. $p < 0.05$ değeri istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR VE SONUÇ

Çalışmaya toplam 185 hasta alındı. 5 hastanın DKK-1 için saklanan kanlarının hemoliz olması nedeniyle değerlendirilemedi ve çalışmadan çıkarıldı. 10 hastanın sürekli değişken verilerinde istatistik programı tarafından saptanan uç değerler çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 170 hastanın verileri değerlendirildi.

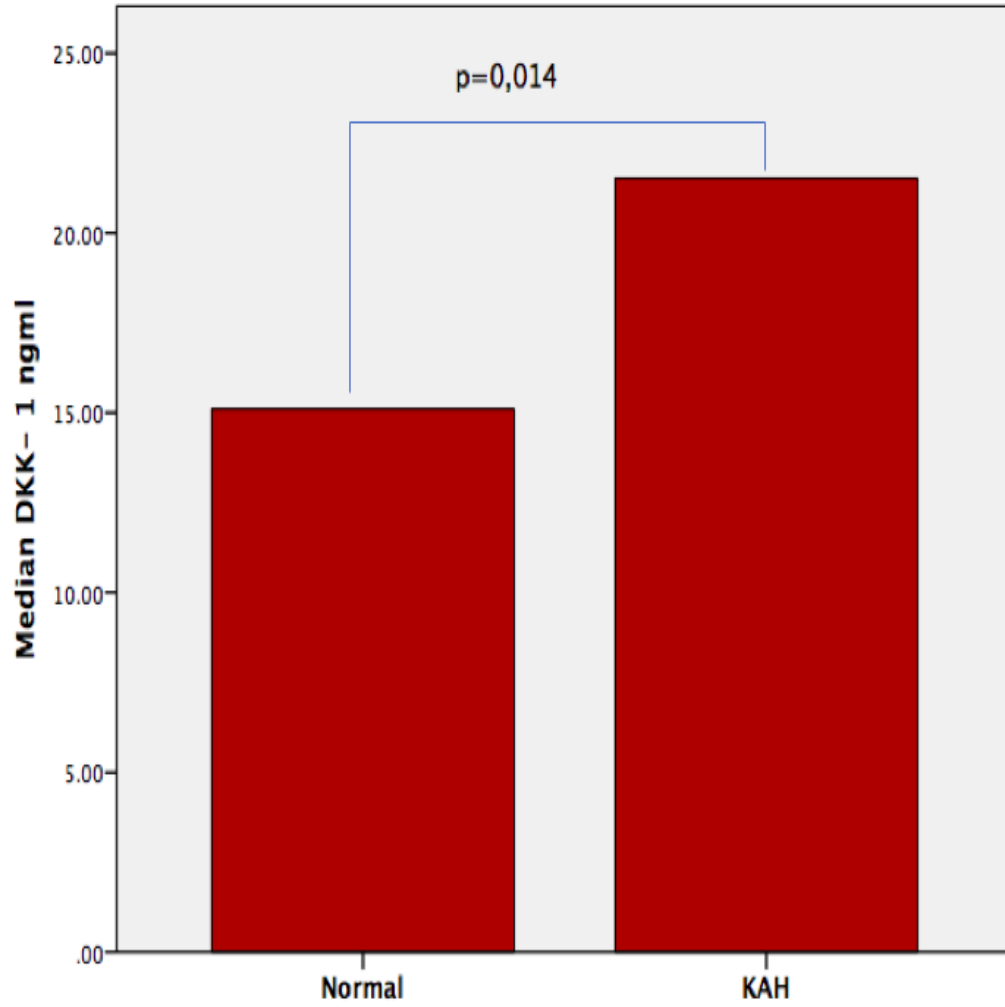
Çalışma popülasyonunda KAH olan 119 hastanın yaş ortanca değeri 60,8 (24-83), kontrol grubundaki 51 hastanın yaş ortanca değeri 60,4 (24-83) olup aralarında istatistiksel fark yoktu ($p=0,249$). KAH olanların %73,9'u ($n=88$) kontrol grubundakilerin ise %35,3'ü ($n=18$) erkek olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Bu iki grup arasında diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri benzer bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	KAH (n=119)	Normal (n=51)	p
Yaş,median (min-max)	60.818 (24-83)	59.5 (27-78)	0.249
VKİ (kg/m ²)	27.71 (20.46-44.98)	28.53 (20.8-38.28)	0.55
Nb (median)	76 (45-135)	74.14 (46-111)	0.20
Ef (median)	54.89 (20-65)	58.04 (20-65)	0.002
<u>Cinsiyet: % (n)</u>			
Erkek	88 (%73.9)	18 (%35.3)	<0.001
Kadın	31 (%26.1)	33 (%64.7)	<0.001
<u>KAH risk faktörleri, % (n)</u>			
HT	64 (%53.8)	29 (%56.9)	0.421
DM	42 (%35.3)	18 (%35.3)	0.567
Aile öyküsü	36 (%30.3)	13 (%25.5)	0.332
Sigara	59 (%49.6)	17 (%33.3)	0.036
HL	57 (%50.0)	19 (%38.0)	0.106
<u>Lab. değerleri,median (min-max)</u>			
Glukoz	107 (58-387)	98 (72-205)	0.006
Üre	31.5 (18-70)	29.714 (11-69)	0.240
Kreatinin	0.88 (0.4-1.7)	0.78 (0.47-1.5)	0.003
Ürik asit	5.2 (1.5-9.2)	4.7 (2-8.4)	0.360
Total kolesterol	173.3 (89-314)	192 (82-257)	0.185
HDL	45 (22-85)	53.25 (22-83)	<0.001
LDL	109.33 (27-218)	108 (37-206)	0.910
Trigliserid	146 (52-513)	113.3 (48-885)	0.024
Troponin	498 (16-10000)	-	-
HGB	13.6 (10.5-17.8)	13.1 (7.8-16.5)	0.358
WBC	9.25 (4.5-21)	6.87 (4.57-13.7)	<0.001
PLT	231.6 (114-458)	239 (80-442)	0.137
CRP	0.68 (0.06-105)	0.32 (0.08-6.5)	0.187
ALT	17.4 (5-271)	16.16 (6-52)	0.373
AST	18.87 (10-412)	18.2 (6-41)	0.047
DKK-1	21.52 (7.7-61.79)	15.1 (9.54-32.8)	0.014
Syntax	17.25 (5-49)	-	-

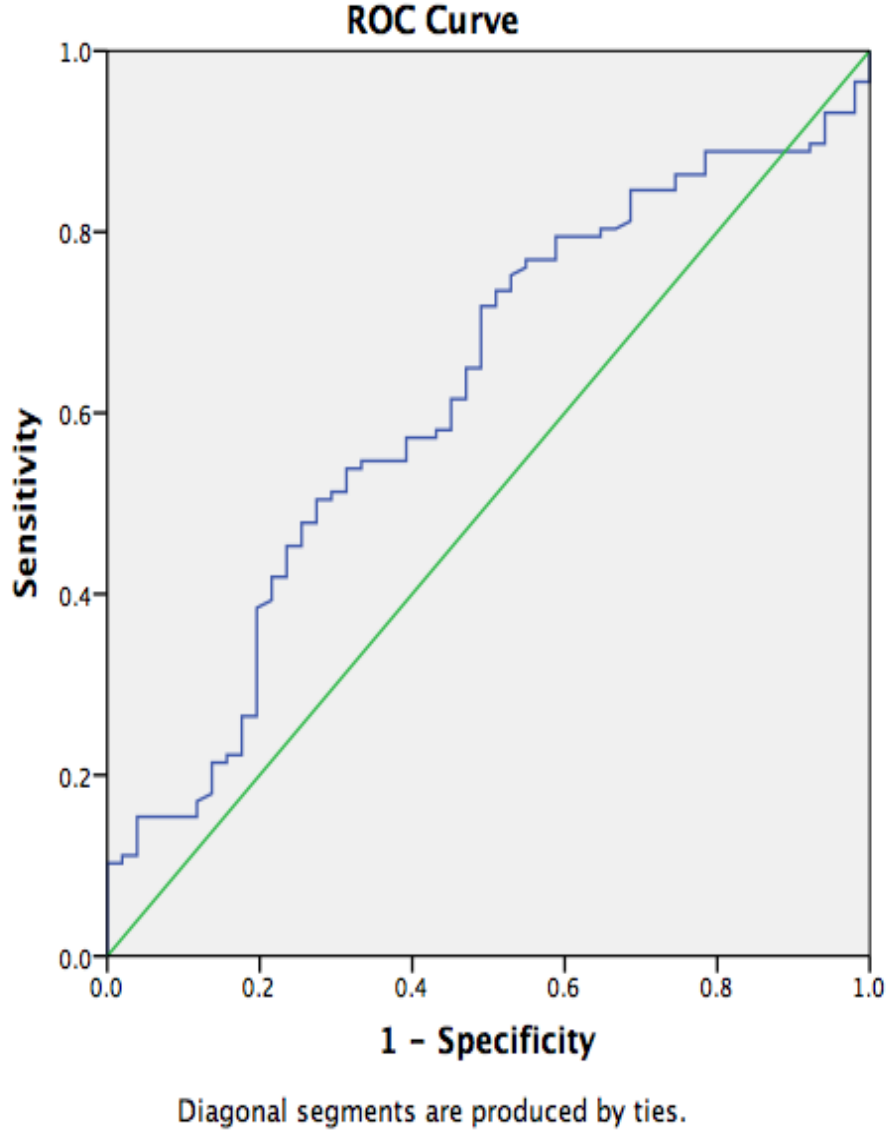
p: <0,05 n, hasta sayısı; VKİ, vücut kitle indeksi; Nb, nabız; Ef, ejeksiyon fraksiyon; KAH, koroner arter hastalığı; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; Lab., laboratuvar; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HGB, hemoglobin; WBC, white blood cell; PLT, platelet; CRP, c-reaktif protein; ALT alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; DKK, dickkopf;

KAH ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; BMI, nabız sayısı, serum üre, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, hemoglobin, trombosit sayısı, ALT değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. KAH olanların kan şekeri 107 mg/dl (58-387), kontrol grubunun ise 98 mg/dl (72-205); $p=0,006$ bulundu. KAH olanlar daha düşük LVEF değerinde sahipti %54,8 (20-65) karşın %58,0 (20-65), $p=0.002$. KAH ve kontrol grubunun sırasıyla serum kreatinin değeri 0,88 mg/dl (0,40-1,70) ve 0,78 mg/dl (0,47-1,50), trigliserid düzeyi 146 mg/dl (52-513) ve 113 mg/dl (48-885), AST değeri 18,8 IU/ml (10-412) ve 18,2 IU/ml (6-41), Lökosit sayısı $9,08 \times 10^3/\text{ml}$ (4,5-21) ve $6,87 \times 10^3/\text{ml}$ (4,5-13,7) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. DKK-1 protein düzeyleri ise KAH grubunda 21,52 ng/ml (7,70-61,79) kontrol grubunda 15,10 ng/ml (9,54-32,80) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, $p=0,014$ (Tablo 2, Şekil 4).



Şekil 4: Serum DKK-1 düzeylerinin KAH ve Normal grubunda dağılım grafiği

KAH için DKK-1 proteinin öngördürücü değerini belirlemek için ROC eğrisi oluşturuldu. Area under the curve 0,619 ve $p=0,046$ bulundu (Şekil 5.)



Şekil 5: KAH için DKK-1 protein ROC eğrisi

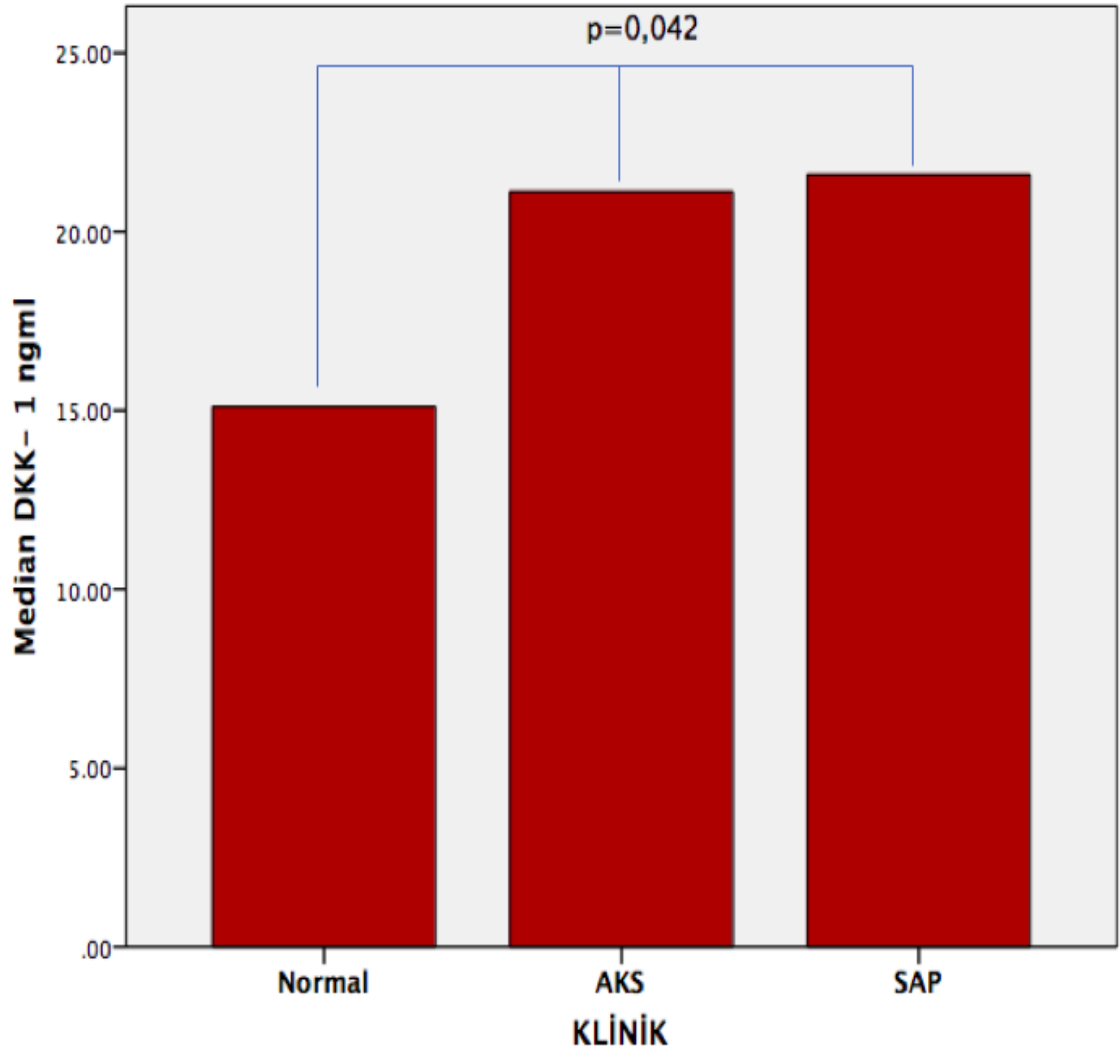
Çalışma popülasyonundaki KAH olanlar SAP (n=46) ve AKS (n=73) olarak kontrol grubu (n=51) ile karşılaştırıldı. Üç grubun karşılaştırılması sonucunda; üç grubun yaş ortanca değerleri benzer bulundu. Cinsiyet karşılaştırmasında erkek hastalar AKS grubunda %83,6 (n=61), SAP grubunda %58,7 (n=27), kontrol grubunda %35,3 (n=18) olup her üç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). HT oranları AKS grubunda %42,5 (n=31),SAP grubunda %71,7 (n=33),kontrol grubunda %56,9 (n=29) olup her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı ($p=0,007$). DM, HL, sigara ve aile öyksesü benzer olarak sonuçlandı (Table 3).

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	AKS(n=73)	SAP(n=46)	Normal(n=51)	p
Yaş,median (min-max)	59.5 (24-83)	62.5 (43-76)	59.5 (27-78)	0.352
VKİ (kg/m ²)	27.44 (15.2-39.2)	28.59 (20.4-44.9)	28.5 (20.8-38.2)	0.151
Nb (median)	78 (45-135)**	72 (45-95)*	74.1 (46-111) #	0.007
Ef (median)	51.2 (20-60) **	58.42 (20-65)*	58.04 (20-65) #	<0.001
<u>Cinsiyet: % (n)</u>				
Erkek	61 (%83.6)*	27 (%58.7)*	18 (%35.3)*	<0.001
Kadın	12 (%16.4)*	19 (%41.3)*	33 (%64.7)*	<0.001
<u>KAH risk faktörleri, % (n)</u>				
HT	31 (%42.5)*	33 (%71.7)*	29 (%56.9)*	0.007
DM	25 (%34.2)	17 (%37.0)	18 (%35.3)	0.956
Aile öyküsü	24 (%32.9)	12 (%26.1)	13 (%25.5)	0.598
Sigara	39 (%53.4)	20 (%43.5)	17 (%33.3)	0.085
HL	37 (%53.6)	20 (%44.4)	19 (%38.0)	0.230
<u>Lab. değerleri,median (min-max)</u>				
Glukoz	112.5 (58-387)**	100.6 (68-265) #	98 (72-205)*	0.002
Üre	31.6 (18-70)	31.25 (18-63)	29.714 (11-69)	0.487
Kreatinin	0.88 (0.48-1.7)*	0.88 (0.4-1.4) #	0.78 (0.47-1.5)* #	0.013
Ürik asit	4.8 (1.5-9.2)	5.7 (3.3-8.5)	4.7 (2-8.4)	0.085
Total kolesterol	174.3 (89-314)	166.5 (108-312)	192 (82-257)	0.416
HDL	41.4 (22-84)*	46.571 (28-85) #	53.25 (22-83)* #	<0.001
LDL	108.5 (29-218)	113 (27-206)	108 (37-206)	0.954
Trigliserid	155 (57-513)*	141.5 (52-391)	113.3 (48-885)*	0.026
Troponin	498 (16-10000)	-	-	-
HGB	13.81 (10.5-17.8)	13.36 (7.05-16.2)	13.1 (7.8-16.5)	0.384
WBC	10.73 (4.5-21)*	7.82 (5.1-16.6)*	6.87 (4.57-13.7)*	<0.001
PLT	233 (131-384)	220 (114-458)	239 (80-442)	0.253
CRP	0.7 (0.1-105)	0.6 (0.06-5)	0.32 (0.08-6.5)	0.185
ALT	18 (5-271)	16 (7-60)	16.16 (6-52)	0.087
AST	23 (10-412)* #	17.25 (10-85) #	18.2 (6-41)*	0.001
DKK-1	21.12 (9.14-61.79)	21.6 (7.7-50.24)*	15.1 (9.54-32.8)*	0.042
Syntax	19.75 (7-49)	13.25 (5-27)	-	<0.001

n, hasta sayısı; VKİ, vücut kitle indeksi; Nb, nabız; Ef, ejeksiyon fraksiyon; KAH, koroner arter hastalığı; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; Lab., laboratuvar; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HGB, hemoglobin; WBC, white blood cell; PLT, platelet; CRP, c-reaktif protein; ALT alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; DKK, dickkopf; * ; # , İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı p<0.05

AKS, SAP ve Kontrol grubu hastalarının klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında BMI, serum üre, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, hemoglobin, trombosit sayısı, ALT değerleri arasında istatistiksel anlamı fark yoktu (Table 3). AKS hastalarında kalp hızı SAP ve kontrol hastalarına göre daha yüksekti; sırasıyla 78/dk (45-135), 72/dk (45-95) ve 74/dk (46-111) ($p=0,007$). AKS hastalarının LVEF değeri SAP ve kontrol grubundan daha düşüktü; sırasıyla %51.2 (20-60), %58.4 (20-65) ve %58 (20-65) ($p<0,001$). AKS hastalarının SYNTAX skoru 19,75 (7-49) olup SAP hastalarından istatistiksel olarak daha fazlaydı 13,25 (5-27), $p<0,001$. Serum DKK-1 düzeyi AKS ve SAP hastalarında benzer olup ($p=0,69$) kontrol hastalarından yüksek bulundu; sırasıyla 21,12 ng/ml (9,14-61,79), 21,60 (7,70-50,24) ve 15,10 ng/ml (9,54-32,80), $p <0,042$. (Tablo 3, Şekil 6).



Şekil 6: Serum DKK-1 düzeylerinin AKS,SAP ve Normal grublarında dağılım grafiği

STEMI (n=20), NSTEMI (n=38), USAP (n=15), SAP (n=46) ve normal (n=51) gruplar ayrı ayrı incelendiğinde elde edilen veriler Tablo 4'de sunulmuştur. Beş grubun karşılaştırılması sonucunda, beş grubun yaş ortanca değerlerinde (p=0,028) ve cinsiyet karşılaştırmasında;erkek hastalarda (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. KAH risk faktörlerinde ise sadece HT oranlarında anlamlı fark izlendi (p=0,003), DM, HL, sigara ve aile öyksüsü benzer olarak sonuçlandı. Laboratuvar değerlerinde; Glukoz (p=0,001),HDL (p<0,001), HGB (p=0,008), WBC (p<0,001), AST (p<0,001),SYNTAX (p<0,001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup, DKK-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,109). (Tablo 4)

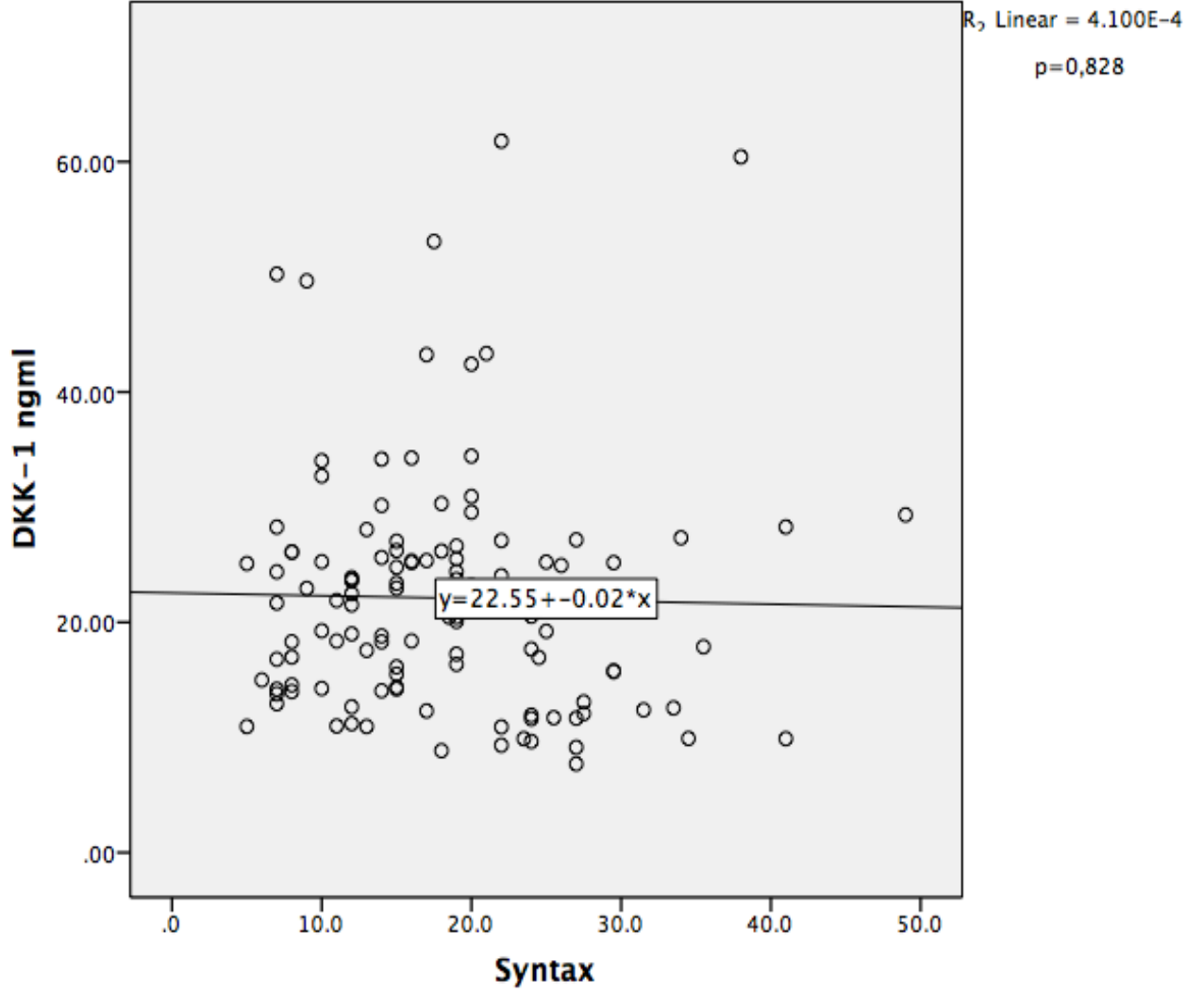
Tablo 4. Grupların demografik özellikleri, risk faktörleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	STEMI(n=20)	NSTEMI(n=38)	USAP(n=15)	SAP(n=46)	Normal(n=51)	p
Yaş,med. (min-max)	56.2 (32-83)*#	62.6 (24-79)*	59 (45-79)	62.2 (43-76) #	59.5 (27-78)	0.028
VKİ (kg/m ²)	26.2 (22.4-32.2)	27.5 (15.2-38.7)	29.7 (20.2-39.2)	28.5 (20.4-44.9)	28.5 (20.8-38.2)	0.189
Nb (median)	87.3 (40-135)*&	79.2 (45-104) #s@	70 (64-109) +s	72 (45-95)&@	74.1 (46-111)*#	0.001
Ef (median)	46 (25-60)*& \$	51.16 (30-60) # @**	55.5 (35-60)&**b	58.42 (20-65) s@b	58.04 (20-65)*#	<0.001
Cinsiyet: % (n)						
Erkek	18 (%90)*	30 (%78.9)*	13 (%86.7)*	27 (%58.7)*	18 (%35.3)*	<0.001
Kadın	2 (%10)*	8 (%21.1)*	2 (%13.3)	19 (%41.3)*	33 (%64.7)*	<0.001
KAH risk fak. % (n)						
HT	4 (%20)	18 (%47.4)	9 (%60)	33 (%71.7)	29 (%56.9)	0.003
DM	3 (%15)	16 (%42.1)	6 (%40)	17 (%37)	18 (%35.3)	0.333
Aile öyküsü	7 (%35)	9 (%23.7)	8 (%53.3)	12 (%26.1)	13 (%25.5)	0.223
Sigara	13 (%65)	17 (%44.7)	9 (%60)	20 (%43.5)	17 (%33.3)	0.114
HL	9 (%47.4)	21 (%58.3)	7 (%50)	20 (%44.4)	19 (%38.0)	0.458
Lab.değ.med.(min-max)						
Glukoz	131 (93-387)*\$&	113.5 (58-248) #	102 (82-143) s	100.6 (68-265)&	98 (72-205)*#	0.001
Üre	30.5 (18-55)	32.85 (23-70)	30 (19-60)	31.25 (18-63)	29.714 (11-69)	0.487
Kreatinin	0.91 (0.6-1.46)	0.86 (0.48-1.68)	0.89 (0.59-1.7)	0.88 (0.4-1.4)	0.78 (0.47-1.5)	0.055
Ürik asit	4.85 (1.5-7.1)	4.67 (2.4-8.1)	5.3 (3-9.2)	5.7 (3.3-8.5)	4.7 (2-8.4)	0.214
Total kolesterol	163 (108-235)	189 (89-314)	154 (122-232)	166.5 (108-312)	192 (82-257)	0.068
HDL	36.6 (22-47)*\$&@	43 (29-66) #s	47 (36-84)&	46.57 (28-85) @	53.25 (22-83)*#	<0.001
LDL	108 (61-159)	116 (29-218)	95 (52-171)	113 (27-206)	108 (37-206)	0.120
Trigliserid	172 (58-312)	155 (57-513)	126 (81-270)	141.5 (52-391)	113.3 (48-885)	0.084
Troponin	1561 (131-10000)	216 (16-3307)	-	-	-	<0.001
HGB	14.5 (11.5-17.8)*#s&	13.7 (9.8-15.8) #	13 (10.5-14.1) s	13.3 (7.05-16.2)&	13.1 (7.8-16.5)*	0.008
WBC	14.4 (7.7-21)*&@**	10.6 (6.5-17)&b	8.99 (4.5-11.5) @	7.8 (5.1-16.6) s**b	6.87 (4.57-13.7)*#s	<0.001
PLT	229.5 (169-384)	246.3 (147-375)	212 (131-340)	220 (114-458)	239 (80-442)	0.144
CRP	0.8 (0.1-5.9)	0.65 (0.1-105)	0.75 (0.34-1.4)	0.6 (0.06-5)	0.32 (0.08-6.5)	0.492
ALT	37 (9-271)*	16.6 (5-92)	16.3 (5.7-30)	16 (7-60)	16.16 (6-52)	0.005
AST	55.5 (14-412)*	21 (10-245)	17.5 (10-28)	17.2 (10-85)	18.2 (6-41)	<0.001
DKK-1	19.49 (9.89-53.07)	18.82 (9.32-61.79)	23.26 (9.14-60.42)	21.6 (7.7-50.24)	15.1 (9.54-32.8)	0.109
Syntax	26.16 (9-49)*#	19.75 (8-41)*	15.5 (7-38)#	13.25 (5-27)*	-	<0.001

n, hasta sayısı; med., median; VKİ, vücut kitle indeksi; Nb, nabız; Ef, ejeksiyon fraksiyon; KAH, koroner arter hastalığı; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; Lab.değ.med., laboratuvar değerleri,median; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HGB, hemoglobin; WBC, white blood cell; PLT, platelet; CRP, c-reaktif protein; ALT alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; DKK, dickkopf;

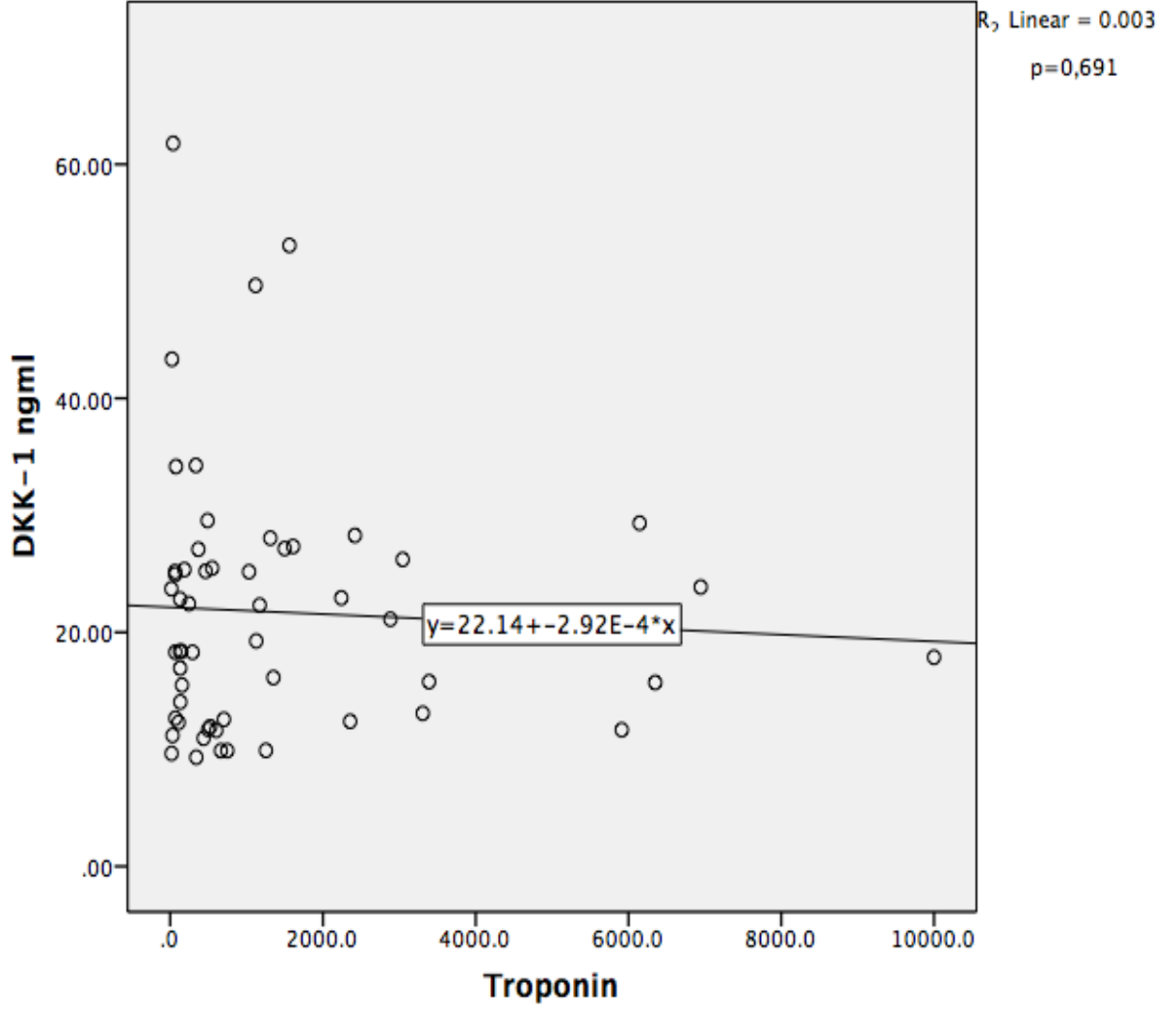
* ; # ; \$; & ; @ ; b ; ** , İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı p<0.05

Hesaplanan Syntax skorları ve DKK-1 değerlerine bakıldığında aralarında anlamlı korelasyon görülmedi.



Şekil 7: Syntax skoru ile DKK-1 düzeylerinin korelasyon grafiği

Troponin değerleri ve DKK-1 düzeylerine bakıldığında aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı.



Şekil 8: Troponin ile DKK-1 düzeylerinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

KAH günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de halen hem morbidite hem de mortalite nedeni olarak ilk sırayı almaktadır. Risk faktörlerinin azaltılması, KAH'nın neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için en önemli yaklaşımdır. Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozdur. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimi ile ilişkilidir. Genetik eğilimi olan bireylerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara, yüksek kolesterol, HT, DM, gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir.

AKS tanım itibariyle koroner arter kan akımının ani azalması sonucu miyokard iskemisinin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Miyokard kan akımındaki ani bozulma sonucu gelişebilen AMİ, USAP ve ani kardiyak ölüm bu klinik spektrumun farklı uçlarında yer almaktadır. AMİ ile USAP ayrımını keskin sınırlar ile yapmak her zaman mümkün olamamakla birlikte, miyokard nekrozunun varlığını kanıtlayan enzimler bu konuda yardımcıdır.

Ateroskleroz ve onunla ilişkili komplikasyonlar temel patogenetik süreç olup temel etyoloji henüz aydınlatılamamıştır. DKK aterosklerozla ilişkisi gösterilmiş önemli bir protein olup 4 tipi mevcuttur. Özellikle DKK-1 arteriyel duvarda aterosklerozla ilişkisi gösterilmiş ek olarak koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. DKK ailesinin temel özelliği, Wnt sinyal yolağını modüle etme yeteneğidir. Ailenin kurucu üyesi olan DKK-1, Wnt sinyalini inhibe etme özelliği ile keşfedilmiştir.(61) Wnt sinyal yolu, inflamasyon ve aterosklerozda yer almaktadır, ayrıca vasküler kalsifikasyon sırasında Wnt sinyalinin rolü kanıtlanmıştır. Yapılan bir çalışmada vasküler kalsifikasyonda önemli rol oynayan osteoklast farklılaşma faktörü RANKL'ın DKK-1 tarafından indüklendiği gösterilmiştir.(71,72)

Yapılan başka bir çalışmada DKK-1 proteininin karotis plaklı hastalarda arttığını ve bu proteinin trombosit aracılı endotel hücre aktivasyonunda yeni bir mediator olabileceği araştırılmıştır. SAP, USAP hastaları, karotis arter hastalığı olan hastalarda serum ve plazma örneklerinde, deneysel ateroskleroz modeli oluşturulmuş farelerin doku örneklerinde DKK-1 ve ilişkili moleküllerin değerlendirildiği bu çalışmada, SAP hastalarında Serum DKK-1 düzeyi kontrol grubundan daha yüksek, USAP hastalarında ise SAP hastalarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak Plazma örneklerinde ise her üç grupta düzeyler benzer saptanmıştı. Bu nedenle yazarlar DKK-1 proteininin platelet aktivasyonu ile plak rüptürü sonrası erken dönemde salındığını, bu nedenle de antikoagülanla nötralize edilmiş olan plazmada yüksek saptanmadığını ancak doku örneklerinde ise yine yüksek saptandığını öne sürmüşlerdir.(66) Bu çalışmada kan örneklerinin son antikoagülan uygulamasından en az 12 saat sonra alınmış olması bizim çalışmamızda ise antikoagülan kullanımından bağımsız örnek toplanmış olması, AKS hastalarında anlamlı fark çıkamamasının nedeni olabilir. Yapılan başka bir çalışmada 40 yaş altı alınan AMİ hastaları ve kontrol gruplarında akut dönemde WNT düzeylerinde azalma saptanırken DKK-1 düzeylerinde anlamlı fark izlenmemiş olup bir yıllık takip sonucunda WNT düzeyleri stabil seyrederken DKK-1 düzeylerinde artış izlenmiştir.(70)Bu çalışmada serum örnekleri AMİ sonrası ortalama 3. günde alınmış ve hangi medikal tedaviler altında oldukları çalışmada belirtilmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde AMİ hastalarında diğer KAH olanlarla benzer bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda KAG eşliğinde, KAH tanısı konulan ve normal olarak sonuçlanan toplam 185 hastadan 170 hastanın bakılan serum DKK-1 protein düzeylerinde KAH tanısı konulan ve normal olarak sonuçlanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,014$). Yapılan ikincil karşılaştırmada serum DKK-1 protein düzeyi AKS ve SAP hastalarında benzer olup ($p=0,69$) kontrol hastalarından yüksek bulundu. STEMI, NSTEMI, USAP , SAP ve Normal gruplar ayrı ayrı incelendiğinde DKK-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi

(p=0,109). Syntax skoru ve Troponin değerleri ile DKK-1 düzeylerine bakıldığında aralarında anlamlı korelasyon izlenmedi. KAH olanlarda kontrol grubuna kıyasla erkek cinsiyette istatistiksel anlamlı fark izlenmiş olup, yaş ve KAH risk faktörlerinde sigara kullananlar dışında her iki grupta anlamlı istatistiksel fark izlenmedi. DKK-1 düzeyleri KAH'da kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Ayrıca serum DKK-1 düzeyi AKS ve SAP hastalarında benzer olup kontrol hastalarında yüksek bulundu. Çalışmamız ve benzer çalışmalar değerlendirildiğinde sonuçlar, DKK-1 proteininin AKS hastalarında hangi dönemde arttığı ve hangi faktörlerden etkilendiği, akut faz reaktanı olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda net sonuçlar vermemektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

DKK-1 proteininin kronik inflamatuvar süreçte ve inflamasyonda rol aldığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu protein syntax skoru ile korelasyon göstermemiş olması KAH'nın ciddiyeti ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Vasküler kalsifikasyon ile DKK-1 düzeyinde artışı gösteren vede 40 yaş altı AMİ geçiren hastaların DKK-1 düzeyinde akut döneme kıyasla bir yıllık takiplerinde bu protein düzeylerinde artış izlenmesini destekleyen çalışmaların olması, AKS'de plakların genel olarak yumuşak natürde olduğundan DKK-1 düzeylerinin kronik koroner sendrom'da AKS'ye kıyasla arttığını desteklemektedir. Ancak bu sürecin net olarak aydınlatılması için daha fazla büyük ölçekli popülasyona dayalı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, bu çalışmanın tek merkezli yürütülmesi, hasta sayısının küçük bir grup olması ve genel popülasyonu yansıtmayabilecek hasta sayısı olması, inflamasyonu değerlendiren CRP, IL-6, Wnt diğer parametrelerin bakılmamış olması olarak sıralanabilmektedir. Ayrıca serum DKK-1 düzeyini etkileyebilecek antiplatelet ve antikoagülan kullanımına bakılmaksızın kan örnekleri toplanmıştır, sadece tek bir ölçüm yapılmış ve takiplerde değişimin olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bulguların prospektif büyük ölçekli popülasyona dayalı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Vol. 234, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 16812–23.
2. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 407–77.
3. Menees DS, Bates ER. Evaluation of patients with suspected coronary artery disease. Vol. 21, *Coronary Artery Disease*. 2010. p. 386–90.
4. Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. Vol. 16, *Current Atherosclerosis Reports*. Current Medicine Group LLC; 2014.
5. Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: A re-assessment. Vol. 167, *International Journal of Cardiology*. 2013. p. 2387–90.
6. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: An evidence-based update. Vol. 28, *Journal of the American Board of Family Medicine*. American Board of Family Medicine; 2015. p. 283–93.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231–64.
8. Joloudari JH, Joloudari EH, Saadatfar H, Ghasemigol M, Razavi SM, Mosavi A, et al. Coronary artery disease diagnosis; ranking the significant features using a random trees model. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Feb 1;17(3).
9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in

patients presenting without persistent ST-segment elevation. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 1289–367.

10. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Vol. 12, Internal and Emergency Medicine. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2017. p. 147–55.

11. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 46, Archives of Medical Research. Elsevier Inc.; 2015. p. 328–38.

12. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):535–46.

13. DEĞİRMENCİ U, YILDIRIM M, YALIN S. Ateroskleroz patofizyolojisinde Kruppel Benzeri Faktör 14'ün rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020 Aug 31;13(2):241–8.

14. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. Vol. 209, *Journal of Cell Biology.* Rockefeller University Press; 2015. p. 13–22.

15. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko A V., Myasoedova VA, Orekhov AN. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. Vol. 104, *Experimental and Molecular Pathology.* Academic Press Inc.; 2018. p. 114–24.

16. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. Vol. 8, *Biomolecules.* MDPI AG; 2018.

17. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. Vol. 2013, *Mediators of Inflammation.* 2013.

18. Swirski FK, Nahrendorf M, Libby P. Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug 12;4(4).
19. Liu Y, Yu H, Zhang Y, Zhao Y. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):314–6.
20. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. Vol. 278, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 483–93.
21. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: Linking obesity to vascular inflammation [1]. Vol. 46, *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. p. 1112–3.
22. Molins B, Peña E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Dec;28(12):2239–46.
23. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL, Steinberg D. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids [Internet]. Available from: www.pnas.org.
24. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
25. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. Vol. 28, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. Elsevier Ltd; 2020.
26. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.

27. Price DT, Loscalzo J. Cellular Adhesion Molecules and Atherogenesis
CLASSES OF CELLULAR ADHESION MOLECULES BASED ON THEIR
STRUCTURE AND FUNCTION.
28. Pasquali A, Trabetti E, Romanelli MG, Galavotti R, Martinelli N, Girelli D, et al. Detection of a large deletion in the P-selectin (SELP) gene. *Mol Cell Probes*. 2010 Jun;24(3):161–5.
29. Odales J, Guzman Valle J, Martínez-Cortés F, Manoutcharian K. Immunogenic properties of immunoglobulin superfamily members within complex biological networks. Vol. 358, *Cellular Immunology*. Academic Press Inc.; 2020.
30. Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. In: *Pharmacological Reports*. Polish Academy of Sciences; 2009. p. 22–32.
31. Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: A question of balance. Vol. 29, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. p. 1419–23.
32. Finney AC, Stokes KY, Pattillo CB, Orr AW. Integrin signaling in atherosclerosis. Vol. 74, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG; 2017. p. 2263–82.
33. Koivisto L, Bi J, Häkkinen L, Larjava H. Integrin $\alpha\beta6$: Structure, function and role in health and disease. Vol. 99, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 186–96.
34. Ross TD, Coon BG, Yun S, Baeyens N, Tanaka K, Ouyang M, et al. Integrins in mechanotransduction. Vol. 25, *Current Opinion in Cell Biology*. 2013. p. 613–8.
35. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: Influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. Vol. 5, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007. p. 265–82.

36. Konstantino Y, Nguyen TT, Wolk R, Aiello RJ, Terra SG, Fryburg DA. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. Vol. 14, Biomarkers. 2009. p. 118–29.
37. Rašić S, Rebić D, Hasić S, Rašić I, Šarac MD. Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome. Mediators Inflamm. 2015;2015.
38. Johnson JL, Baker AH, Oka K, Chan L, Newby AC, Jackson CL, et al. Suppression of atherosclerotic plaque progression and instability by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: Involvement of macrophage migration and apoptosis. Circulation. 2006 May;113(20):2435–44.
39. medzhitov2001. Toll-like receptors and innate of immunity, 2001 Macmillan Magazines Ltd-IMMUNOLOGY
40. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. Vol. 180, Cell. Cell Press; 2020. p. 1044–66.
41. Cao X, Zhang L, Chen C, Wang Q, Guo L, Ma Q, et al. The critical role of ABCG1 and PPAR γ /LXR α signaling in TLR4 mediates inflammatory responses and lipid accumulation in vascular smooth muscle cells. Cell Tissue Res. 2017 Apr 1;368(1):145–57.
42. Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, Ranalletta M, Lamkanfi M, Han S, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: Free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. Circulation. 2008 Oct 28;118(18):1837–47.
43. Gwon WG, Joung EJ, Kwon MS, Lim SJ, Utsuki T, Kim HR. Sargachromenol protects against vascular inflammation by preventing TNF- α -

induced monocyte adhesion to primary endothelial cells via inhibition of NF- κ B activation. *Int Immunopharmacol*. 2017 Jan 1;42:81–9.

44. Zeng X, Guo R, Dong M, Zheng J, Lin H, Lu H. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression. *J Transl Med*. 2018 Apr 19;16(1).

45. Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. Vol. 99, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 141–9.

46. Foulquier S, Daskalopoulos EP, Lluri G, Hermans KCM, Deb A, Blankestijn WM. WNT signaling in cardiac and vascular disease. *Pharmacol Rev*. 2018 Jan 1;70(1):68–141.

47. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. Vol. 169, *Cell*. Cell Press; 2017. p. 985–99.

48. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. Vol. 17, *Developmental Cell*. 2009. p. 9–26.

49. Matthijs Blankestijn W, Hermans KCM. Wnt signaling in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763:122–30.

50. Buechling T, Boutros M. Wnt Signaling. Signaling at and Above the Receptor Level. In: *Current Topics in Developmental Biology*. Academic Press Inc.; 2011. p. 21–53.

51. Rudnicki MA, Williams BO. Wnt signaling in bone and muscle. Vol. 80, *Bone*. Elsevier Inc.; 2015. p. 60–6.

52. Vincan E, editor. *Wnt Signaling* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. (Methods in Molecular Biology; vol. 468). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-249-6>

53. Rosenbluh J, Wang X, Hahn WC. Genomic insights into WNT/ β -catenin signaling. Vol. 35, *Trends in Pharmacological Sciences*. 2014. p. 103–9.

54. Moon RT, Gough NR. Beyond canonical: The Wnt and β -catenin story. Vol. 9, Science Signaling. American Association for the Advancement of Science; 2016.
55. tipbil29-5-36. Dr.Hanife Güler TANIR,Dr. Şayeste DEMİREZEN,Wnt sinyal yolunun biyolojisi ve bu yolda görev alan biyomoleküller-Türkiye Klinikleri j med sci 2009;29(5):1297-7
56. Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. Metabolic reprogramming in atherosclerosis: Opposed interplay between the canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ . Vol. 133, Journal of Molecular and Cellular Cardiology. Academic Press; 2019. p. 36–46.
57. Anthony CC, Robbins DJ, Ahmed Y, Lee E. Nuclear regulation of Wnt/ β -catenin signaling: It's a complex situation. Vol. 11, Genes. MDPI AG; 2020. p. 1–11.
58. Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert JL, Vallée A. Multiple Targets of the Canonical WNT/ β -Catenin Signaling in Cancers. Vol. 9, Frontiers in Oncology. Frontiers Media S.A.; 2019.
59. Kofahl B, Wolf J. Mathematical modelling of Wnt/ β -catenin signalling. Vol. 38, Biochemical Society Transactions. 2010. p. 1281–5.
60. Güler DÖNMEZ H, Demirezen Ş, Sinan BEKSAÇ M, Üniversitesi H, Fakültesi F, Bölümü B, et al. Derleme WNT/Beta-Katenin Sinyal Yolunun Sitoplazmik Biyomolekülleri CYTOPLASMIC BIOMOLECULES OF WNT/BETA-CATENIN SIGNALING PATHWAY. Vol. 25, CİLT. 2011.
61. Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. Vol. 25, Oncogene. 2006. p. 7469–81.
62. Baetta R, Banfi C. Dkk (Dickkopf) proteins emerging new players in atherosclerosis. Vol. 39, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1330–42.

63. Bao MW, Cai Z, Zhang XJ, Li L, Liu X, Wan N, et al. Dickkopf-3 protects against cardiac dysfunction and ventricular remodelling following myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2015 May 1;110(3).
64. Piek A, Smit L, Suthahar N, Bakker SJL, de Boer RA, Silljé HHW. The emerging plasma biomarker Dickkopf-3 (DKK3) and its association with renal and cardiovascular disease in the general population. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
65. Baetta R, Banfi C. Dkk (Dickkopf) proteins emerging new players in atherosclerosis. Vol. 39, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1330–42.
66. Ueland T, Otterdal K, Lekva T, Halvorsen B, Gabrielsen A, Sandberg WJ, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Aug;29(8):1228–34.
67. Kim K II, Park KU, Chun EJ, Choi S II, Cho YS, Youn TJ, et al. A novel biomarker of coronary atherosclerosis: Serum DKK1 concentration correlates with coronary artery calcification and atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci*. 2011 Sep;26(9):1178–84.
68. Wang L, Hu XB, Zhang W, Wu L Di, Liu YS, Hu B, et al. Dickkopf-1 as a Novel Predictor Is Associated with Risk Stratification by GRACE Risk Scores for Predictive Value in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Research. *PLoS One*. 2013 Jan 30;8(1).
69. Ueland T, Åkerblom A, Ghukasyan T, Michelsen AE, Becker RC, Bertilsson M, et al. Admission Levels of DKK1 (Dickkopf-1) Are Associated with Future Cardiovascular Death in Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the PLATO Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Feb 1;39(2):294–302.

70. Goliash G, Wiesbauer F, Kastl SP, Katsaros KM, Blessberger H, Maurer G, et al. Premature myocardial infarction is associated with low serum levels of Wnt-1. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):251–6.
71. Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. 1998.
72. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a rank-bmp4-dependent pathway. *Circ Res*. 2009 May 8;104(9):1041–8.
73. Grote K, Luchtefeld M, Schieffer B. JANUS under stress - Role of JAK/STAT signaling pathway in vascular diseases, *Vascular Pharmacology (2005) 43(5) 357-363*
74. Ortiz-Muñoz G, Martin-Ventura J, Gomez-Guerrero C. Suppressors of cytokine signaling modulate JAK/STAT-mediated cell responses during atherosclerosis, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (2009) 29(4) 525-531*