

# Kompleman Sisteminin Aterosklerozdaki Rolü

Prof. Dr. Gülay HERGENÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul

## Özet

*Kronik inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerozda kompleman sisteminin de rolü olması doğaldır. Kompleman sistemi plazmada inaktif olarak bulunan enzimlerin kademeli aktivasyonu ile inflamatuvar peptidlerin, opsoninlerin ve hücre zarı saldırı kompleksinin oluştuğu bir yoldur. Kompleman sistemi, pıhtılaşma, kinin ve fibrinolitik sistem birbirileri ile ve bazı hücre zarı proteinleri ile etkileşim halindedir. Hemostaz sisteminde yer alan bir çok protein ve reseptörü kompleman aktivasyonu, bağışıklık cevabı, sitokin salınımından etkilenmektedir. Kompleman sisteminin aktivasyonunun da, koagülasyon sistemi, fibrinoliz, kininogenez, anjiyogenez sistemleri gibi, kontak sistem tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Komplemana bağlanmış immunkompleksler trombosit agregasyonu ve tromboza sebep olmaktadır. Kompleman C<sub>3</sub> (C3) düzeyleri bir çok lipid parametresi ile anlamlı ilişki sergilemektedir. Son yıllarda asilasyon uyarıcı protein (ASP) isimli proteinin C3'ten faktör B ve faktör D varlığından oluştuğu, lipoprotein ve trigliserid metabolizmasında ve glikoz taşınmasında çok önemli rolü olduğu gösterilmiştir. HDL'in antiaterojen fonksiyonları arasında, kompleman aktivasyonunun baskılanması da yer almaktadır. HDL'nin majör apolipoproteini olan apo AI, kompleman sistemi terminal kompleksinin oluşmasını inhibe eder ve kompleman sistemi düzenleyici proteinlerine etki eder. Modifiye ve okside lipoproteinlerin kompleman faktörlerin üretilmesine ve aktivasyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir. Kompleman kaskadından salınan başlıca inflamatuvar faktör olan C5a, nötrofiller için çok kuvvetli bir kemoatraktandır ve damara nötrofillerin infiltrasyonuna sebep olur. Köpük hücresinin aterosklerotik lezyon haline çevrilme sürecinde de kompleman sisteminin rolü bulunmaktadır. C3 düzeylerinin önceden iskemik bir olay yaşamamış erkeklerde MI'nin kuvvetli ve bağımsız bir belirteci olduğu saptanmıştır. Miyokard iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, kardiyak cerrahi girişimler kompleman sisteminin aktive etmektedir. Kompleman sisteminin bazı komponentleri ateroskleroz öngörmede, erken miyokard infarktüsünün ayırıcı tanısında ve inflamasyonu kontrol altına almada faydalı belirteç olmaya adaydır; doku ve kanda kantitatif ve kalitatif ölçümleri yapılmaktadır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 28-37)*

**Anahtar kelimeler:** Asilasyonu uyarıcı protein, ateroskleroz, C3, inflamasyon, kompleman sistemi

## Summary

### Role of Complement System in Atherosclerosis

*It is not unexpected that complement system has a role in atherosclerosis which is a chronic inflammatory disease. Complement system is a pathway in which inflammatory peptides, opsonins and membrane attack complex are produced by stepwise activation of inactive plasma proteins. Complement system, coagulation, kinin and fibrinolytic pathways are in close interaction. Immuno-complexes bound to complement cause platelet aggregation and thrombosis. Many proteins of the hemostatic system and their receptors are affected by complement activation, immune response and cytokine release. Activation of the complement system like coagulation system, fibrinolysis, kininogenesis and angiogenesis, is triggered by the contact system. Serum complement C<sub>3</sub> (C3) levels show significant associations with several lipid parameters. Acylation stimulating protein formed from three different complement factors in adipose tissue has been shown to play a very important role in lipoprotein and triglyceride metabolism and glucose transport. Suppression of the complement activation is among the antiatherogenic functions of HDL. Apo AI, the major apolipoprotein of HDL, inhibits the formation of the terminal complement complex and has effects on the regulatory proteins of the complement system. Modified and oxidized lipoproteins have been shown to induce production and oxidation of complement factors. C5a, the major inflammatory factor released by the complement system, is a very powerful chemoattractant for neutrophils. Complement system has a role in the conversion of foam cells to atherosclerotic lesions. C3 level was found to be an independent predictor of myocardial infarction in men with no previous ischemic event. Measurement of various components of the complement system may be promising in prediction of atherosclerosis, differentiation of an early MI from a reversible ischemic event and in the control of an inflammatory response in post-MI reperfusion. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 28-37)*

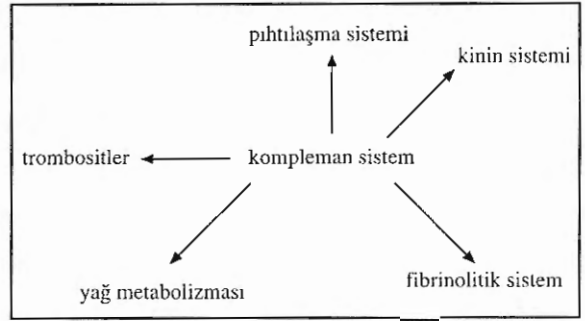
**Key words:** Acylation stimulating protein, atherosclerosis, C3, complement system, inflammation

Ateroskleroz basit bir lipid birikimi hastalığı değildir, sistemik bir inflamasyon boyutu bulunmaktadır (1). Sistemik inflamasyon ve dolaşımdaki antikorlar, immunkompleksler ve kompleman aktivasyon ürünleri endotelin proadhezif ve prokoagulan yüzeye dönüşmesine etki eden ve damar patolojisini hızlandıran faktörler olarak düşünülmektedir (2). Aterogeneizde inflamatuvar mekanizmaların dislipidemiye eşlik ettiği ve aterosklerozun geç komplikasyonu olan tromboza da yol açtığı bilinmektedir (3). Son yıllarda yoğun çalışmalara konu olan C-reaktif protein (CRP), arterde hücre hasarına yol açan kompleman aktivasyonunda rol almaktadır (4). C5a'nın ise CRP salınımını uyararak IL6 salınımına yol açması kısır bir döngü oluşturabilir (5). Bu yazıda kompleman sisteminin kan yağları, obezite, pıhtılaşma sistemi ve ateroskleroz ile olan ilişkileri üzerinde durulacaktır (Şekil 1).

Konağı istila eden patojenlere karşı konağı savunmada antikorları tamamlayıcı, komplementer, fonksiyon gösteren kompleman sistemi (KS) ani ve spesifik olmayan cevap oluşturmakta ve konak defans mekanizmasının humoral ve doğal kısmını temsil etmekte, immün ve inflamatuvar reaksiyonlara katılarak bu reaksiyonları güçlendirmektedirler. KS, fagositozu güçlendirme, B hücrelerinin antijen duyarlılığını artırma, immunkompleksleri dolaşımdan uzaklaştırma, büyük ve çözünmez immün agregatların oluşumunu önleme gibi işlevlere sahiptir (6).

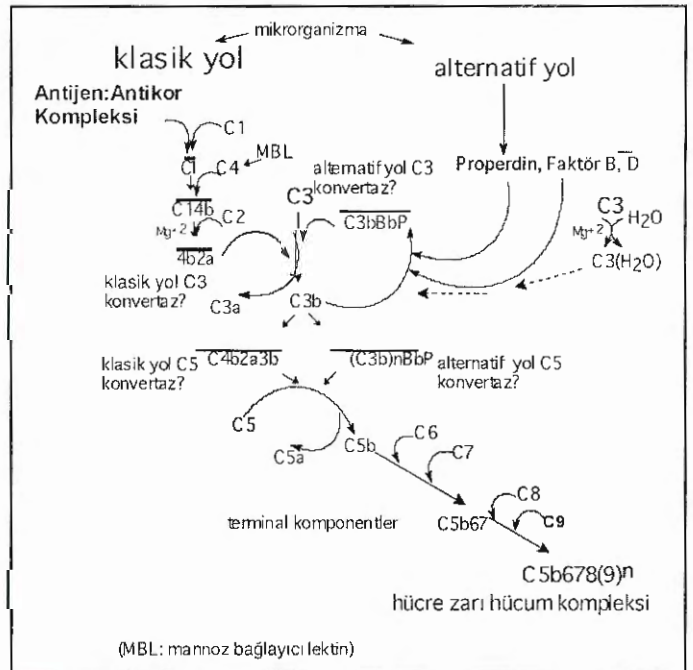
### Kompleman sistemine kısa bir bakış

Kompleks kompleman sisteminin etki mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (7). KS plazmada inaktif olarak bulunan enzimlerin kademeli aktivasyonu ile inflamatuvar peptidlerin, opsoninlerin ve hücre zarı saldırı kompleksinin oluştuğu bir yoldur. Bu yolda oluşan proteinler anafilatoksi, inflamasyon bölgelerinde vazodilatasyon, vasküler permeabiliteyi artıran (C3a, C4a, C5a) ve fagositlerin endotele yapış-



Şekil 1. Kompleman sisteminin diğer sistemlerle ilişkisi

masını uyararak etkiler gösterirler. Kompleman sistemi klasik ve alternatif yol (properdin yolu) ve bu iki yolun birleşerek terminal yol ve sonucunda oluşan hücre zarı saldırı kompleksini kapsamaktadır (Şekil 2). Mannoza bağlayıcı lektinin (MBL) rol aldığı lektin yolu da klasik yolla birleşmektedir (8). Kompleman Sistemi bir dizi plazma proteini ve hücre zarı reseptöründen oluşmaktadır. Hepatositler, monositler, makrofajlar, böbreğin tübül ve glomerül hücreleri kompleman komponentlerinin sentez yerlerinden bazılarıdır. Kompleman sistemi proteinleri, serum total proteinin %10'unu oluşturur, beyin omurilik sıvısında ise kompleman düzeyleri çok düşüktür.



Şekil 2. Kompleman sistemi: Klasik, alternatif yol ve terminal komponentler

Aktivasyon sırasında kompleman komponentlerinin çoğu enzimatik olarak, biri daha büyük olmak üzere, 2 parçaya ayrılır. Küçük parça anafilatoksik, kemotaksik ve vasküler geçirgenliği artırıcı özellikler gösterirken, büyük fragman bakteri zarları veya immunkompleks gibi farklı yüzeylere bağlanma ve bir sonraki komponenti aktive eden enzimatik bölgeye sahiptirler.

### **Kompleman sisteminin klasik yolu**

Antijen-antikor immun kompleksler, CRP, fibronektin ve fibrinojen klasik yolun aktivatörleridir. E. coli ve Salmonella gibi düşük virulanslı bazı bakteriler, gram negatif bakteriler, parainfluenza virüs gibi virüsler C1q ile direkt olarak etkileşime girerek klasik yolu antikor yokluğunda aktive edebilir (9-10-14). Klasik yolun immunolojik olmayan aktivatörleri de bulunmaktadır. Ürat kristalleri, denatüre DNA, RNA tümör virusleri, bakteri endotoksini, bazı polyanionlar, eş-molar heparin:protamin klasik yolu dolaysız olarak aktive edebilirler (7). IgG ve alt grupları, IgM grubu immunoglobulinler de klasik yolu aktive edebilir. Bir tek IgM veya iki IgG'nin bakteri veya virüsle enfekte olmuş host hücresi yüzeyine bağlanması, aktivasyon için yeterlidir. Çözünür antijenler ise ancak büyük multimoleküler antijen-antikor kompleksleri (immunkompleks) halinde kompleman sistemini aktifleştirirler (Şekil 2).

**Lektin Yolu:** Doğal bağışıklıkta, henüz kazanılmış immun cevap oluşmadan önceki devrede, önemli rol üstlenir. Mikroorganizmaların yüzeylerindeki mannoz ve N-asetilglukozamin gibi karbonhidratları tanıyan kollektin ailesinin bir üyesi olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) de klasik kompleman yolu aktive edebilmektedir (10).

### **Kompleman sisteminin alternatif yolu**

E.coli, tripanozoma, diğere parazitler, virüsle enfekte olmuş hücreler, maya hücre duvarı, kobra venom faktörü, nefritik faktör, dekstran sülfat,

polivinil sülfat, nöraminidaz ile muamele edilmiş eritrositler, insanda diğere memelilerin eritrositleri, antijen-antikor kompleksleri, Ig A ve klasik yolu aktive eden immunoglobulinler, lipopolisakkarid ve diğere bakteri ürünleri kompleman sistemini alternatif yol aracılığı ile aktive ederler. Alternatif yol bakteri hücumunda ön safta yer alır ve henüz konağın antikor üretimi için yeterli zaman bulamadığı dönemde devreye girer (7). Klasik yolun etkinleştirilmesi sonucunda aktifleşen C3 de, alternatif yolu aktifleştirebilmektedir. C3 klasik ve alternatif yolun birleştiği noktada yer alır ve kompleman sisteminin en önemli üyelerinden biridir. Dolaşımda C3 proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H ile sürekli olarak inaktif ve edilerek düşük düzeyde tutulmaktadır. Patojen mikroorganizmaların polisakkarid ve lipopolisakkaridleri varlığında bu denge bozulduğunda C3b, faktör B ve D ile etkileşime girer. Dolaşımda devamlı olarak hidrolize uğrayarak farklı bir konformasyona çevrilen C3, faktör B'ye, bu ikiliye de faktör D bağlanır ve sonuçta faktör B kırılır. Geride kalan kompleks, alternatif yol C3 konvertazdır. Properdin, bu konvertaza bağlanır ve onu stabilize eder ve kompleman kaskadının devamını sağlar. Faktör D, plazmada aktif halde bulunan bir proteazdır.

### **Kompleman sisteminin ortak yolu - terminal yol**

C5'in alternatif veya klasik yol C5 konvertazına (C4b2a3b ve, C3bBb veya C3bPBb) bağlanıp kırılması ile ortak yol başlar. Son ürün olan hücre zarı saldırı kompleksi transmembran silindirik bir kanaldır. Bu kanal sayesinde su moleküllerinin hücre içine girmesi sonucunda, hücre ozmotik ve kimyasal dengesini sürdüremez.

### **Kompleman sisteminin kontrolü, düzenleyici moleküller ve reseptörleri**

Klasik yol farklı aşamalarda düzenlenmektedir: Evrim sırasında kompleman sisteminin konak

Tablo 1. Kompleman sisteminin etki mekanizmaları

Konağı istila eden bazı mikroorganizmaların (hücre, bakteri ve kapsüllü virüsler) ve konak için yabancı hücrelerin lizisi
Opsonizasyon ile yabancı hücre, bakteri, virüs ve mantarların fagositoza hazırlanmasına katkı
Yabancı partiküllerin özgün kompleman fragmanları ile kaplanarak fagositik hücrelerin üzerindeki reseptörler tarafından bağlanmaları
İnflamasyon ve bağışıklık cevaplarının özelliklerini düzenleyen fragmanların oluşturulması, vasküler geçirgenliğin artırılması, fagositik lökositlerin antijenin bulunduğu bölgelere çekme işlevleri, immün komplekslerin temizlenmesi, antikor üretiminin yanı sıra nötrofil ve monosit aktiviteilerinin düzenlenmesi, virus nötralizasyonu, makrofajların dağılımı ve adezanı, kemik iliğinden lökositlerin mobilizasyonu

dokularına zarar vermesini önleyebilmek amacı ile bir çok kontrol proteini ortaya çıkmıştır (7,11). Kompleman reseptörleri eritrosit, monosit, makrofaj, nötrofil, B ve T lenfosit, eozinofil, NK, düz kas, epitel ve Langerhans gibi bir çok hücre üzerinde bulunmaktadır. Kompleman sisteminde görev alan reseptörler, ligandları ve fonksiyonları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Kompleks metabolik donanımları olan bazı hücreler ise, kompleman komplekslerini içlerine alarak etkisiz hale getirdikten sonra veziküller halinde hücre zarından atarak kendilerini savunabilmektedir.

### Kompleman sistemi - lipid metabolizması

Adipöz doku alternatif yol faktörlerinden adiposin'in ana kaynağı olmanın yanısıra, faktör B ve C3 de üretmektedir (12). Adipsinin kompleman faktör D ile aynı protein olduğu gösterilmiştir. ADN, kompleman faktör D, C3 konvertaz aktivatör, properdin aktivatör D adiposinin diğer isimlendiriliş şekilleridir. Adipsin tarafından kırılan faktör B, faktör C3b ile kompleks oluşturur. Bu kompleks alternatif yolun C3 konvertazıdır (13). Asilasyon uyarıcı protein (ASP) bu üç faktörden adipöz dokuda üretilmektedir. ASP sentezinde hız kısıtlayıcı basamak faktör B üretimidir. Trigliserid sentezinin bugüne kadar bilinen en kuvvetli uyarıcısı olan ASP'nin (14) se-

kans analizi ile, C3a'nın aktif olmayan parçası olan C3adesArg ile aynı molekül olduğunu gösterilmiştir. ASP'nin salınımı insülin tarafından düzenlenmektedir (15). ASP adipositlerde yağ asidi asilasyonunun kuvvetli bir uyarıcısıdır. Adipsinin barsaktaki üretiminin de, şilomikronlardan adipositlerin lipid alımı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir

Adipsin eksikliği birçok hayvan obezite modelinde gözlenmiştir. Genetik ve deneysel olarak indüklenmiş bazı obezite modellerinde, adiposin kan düzeyleri ile adipositlerdeki mRNA düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Adipsin düzeylerindeki azalmanın, obezite gelişme nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Şilomikronlar, adipositlerde C3 üretimini uyarılmaktadır (15,16). Açlık C3 düzeylerinin önemli belirteci bel çevresi iken, postprandiyal C3 düzeylerinin postprandiyal lipidemi ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir.

Kompleman aktivasyonu çok sıkı düzenlenen bir olaydır, ancak adipöz dokudaki kompleman aktivasyonu henüz bilinmemektedir (17). Alternatif yolun pozitif düzenleyicisi properdin adipöz dokuda bulunmuştur (18). Adipositlerin C3 reseptöründen ayrı olarak ASP-C3adesArg reseptörü de eksprese ettiklerine dair bulgular ASP'nin adipositteki otokrin etkisi ve metabolizmasındaki merkezi rolü hakkında bir fikir verebilmektedir.

Kompleman faktör C1q'ya yapısal benzerliği bulunan Acrp30'a (30 kDa - adiposit kompleman ilişkili protein) AdipoQ, APMI, adiponektin, "gelatin bağlayıcı protein" veya "adipositin en yaygın gen transkripti" gibi isimler de verilmiştir. Adipsin gibi Acrp30 salınımı da adiposit farklılaşmasında 10 kat kadar artmaktadır. Obez kişilerde plazma düzeylerinin insülin rezistansı ile ilişkili olarak azalmış olduğu saptanmıştır (19). Acrp30'un proteolitik olarak kırılması ile elde edilen globüler parça, yüksek yağ ve şeker içerikli bir diyete tabi tutulan farelere verildiğinde anlamlı bir kilo kaybı, plazma



Tablo 2. Kompleman reseptörleri ve kompleman sistemini düzenleyici moleküller (2,5,7)

Reseptör/protein	Ligand	Kromozom	Yapı/Mol ağırlık	Lokalizasyon	Fonksiyon
Clq reseptörü	Clq		1 zincir 65000	Nötrofil, monosit, B lenfositlerinin çoğu	Hücrelerde fagositoz ve oksidatif metabolizma
CR1 CD35	C4b/C3b, iC3b	1q31	1 zincir 165 000- 240 000	Eritrosit, B hücresi, eozinofil, Langerhans hücreleri, glomerüler podosit	Fagositoz Faktör I'n C3b'yi C3dg'ye çevirmesinde kofaktör İmmunkomplekslerin eritrositlere bağlanması CR 1 gibi Hücrelerin yüzeylere yapışması
CR3 CD11b/ CD18	iC3b	16p11.2 (a zinciri)	2 zincir a: 170 000, β: 96 000	Monosit, nötrofil, makrofaj NK hücreleri	Fagositoz iC3b, fibrinojen, Faktör X, ICAM1 bağlanma
CR2-CD21	C3d,C3dg	1q31	1 zincir 140 000	B ve bazı T lenfositler, epitel hücreler, foliküler dandritik hücreler	C3d ve C3 dg bağlanma B lenfosit differansiasyonu, fagositoz EBV ve IFNγ için reseptör
CR4- P150/95	iC3b,C3dg		2 zincir a: 150 000, β: 96 000	NK hücreleri Monosit, nötrofil, makrofaj Kupffer hücreler	C3d, C3 dg, fibrinojen bağlama
C3aR	C3a,C4a		?	Nötrofiller, T hücreleri, düz kas, mast hücreleri, monosit, eozinofiller	İmmunregülasyon anafilatoksin
C5A R			1 zincir 45 000		
C3eR	C3a		?	nötrofiller	PMN hücrelerin depolarından salınması
Homolog restriksiyon faktörü-HRF Decay accelerating faktör-DAF- CD55	C8 C9 Patojenik org CD97	1q31	1 zincir 70 000	T ve B hücreleri, monosit, granülosit, makrofaj, NK hücresi	Hücre yıkım kompleksinin tamamlanması ve zara girmesini engelleme C3 konvertazın yıkımını hızlandırma C4b/C3b yıkımında Faktör I kofaktörü Kızamık virüsü için reseptör
MIRL CD59 protektin	C8	1p13	1 zincir 18 000- 25 000	T ve B hücreleri, monosit, granülosit makrofaj, NK hücresi, tomboosit	C5b-9 kompleksinin oluşmasını ve kompleman aracılı lizisi engelleme
Membran kofaktör proteini MCP-CD46	C3b C2b C4b	1q31	45 000- 70 000	Eritrositler hariç bir çok kan hücresi	C3b'nin iC3b'ye Faktör I tarafından dönüştürülmesinde kofaktör
Faktör I	C3b	1q32			C3b inaktivasyonu
Faktör H	C3b	4q25			iC3b inaktivasyonu
CI INB	Clr, Cls Plazmin, kalikrein trombin	11q11-q13.1			iC1r, Cls, plazmin, kalikrein FXIa, FXIIa inhibitörü

trigliserid ve kan şekeri düşüşüne sebep olmaktadır (20).

Kompleman aktivasyonu bir çok lipid bozukluğuna eşlik etmekte ve diğer faktörlerin de rol aldığı dislipidemik durumlarda daha da önem kazanmaktadır (21). HDL partiküllerinin CD 59 (protektin) taşıdığına ilişkin bulgular mevcuttur (22). Hipertrigliseridemi endotel ve fibrinolitik bozukluklar ve HDL düzeylerinin azalması ile ilişkilidir; bu durum HDL ile taşınan düzenleyici proteinlerin etkisizleşmesine yol açabilir (23). HDL'in antiaterojen fonksiyonları arasında, kompleman aktivasyonunun baskılanması da yer almaktadır (24).

Yüksek total kolesterol ve düşük HDL kolesterol düzeyine sahip 30 hiperkolesterolemik hasta, klinik olarak ateroskleroz tanısı almış 30 normolipemik hasta ve 30 normal kişide yapılan çalışma sonuçları dislipidemik bireylerde kompleman aktivasyonunun artmış immun kompleksler tarafından indüklenebileceğini düşündürmektedir. Hiperkolesterolemik hastalarda anlamlı bir biçimde artmış C5p-9 düzeyleri saptanmıştır (25).

Kompleman sistemi çözünür hücre hücum kompleksinin (SMAC, SC5b-9) lipidler ve apo AI içerdiği gösterilmiştir (26). Aktif kompleman etkisine maruz kalmış endotel hücrelerine HDL, apoAI ve AII'nin artmış bağlanma gösterdiği saptanmıştır (27). Bu apolipoproteinler aynı zamanda C9 polimerizasyonunun inhibitörleridir. Vitamin K bağımlı koagülasyon ve antikoagülasyon proteinlerinin yanı sıra C4BP, trigliserid zengin lipoproteinlerle (TZL) özellikle postprandiyal durumda ilişik bulunmuştur (28).

Malondialdehid ile modifiye LDL (MDA-LDL) ve daha az bir düzeyde MDA-HDL'nin, başlıca alternatif yol aracılığı ile olmak üzere C3a ve SC5b-9 üretimine sebep olduğu gösterilmiştir (29). Ayrıca aterosklerotik lezyonlarda MDA modifiye ve okside lipoproteinlerin kompleman aktivasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir (30).

Hiperapobetalipoproteinemide adipöz doku ASP'nin etken olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Adipsin-ASP sistemi fonksiyonundaki azalma, artmış serbest yağ asidi ve trigliserid zengin şilomikron artıklarının karaciğere taşınması sonucunda artmış VLDL ve hiperapo B'ye neden olabilmektedir (31).

### Koagülasyon sistemi ile ilişki

Kompleman sistemi koagülasyon sistemi ile benzerlikler göstermektedir:

1. Kompleman sistemi klasik ve alternatif yol olarak iki koldan başlar ve birleşerek terminal yol olarak devam eder
2. Kompleman yolundaki proteinler inaktif halde bulunmakta, her biri bir sonrakini aktif hale çevirmektedir.
3. Küçük bir uyarı, kaskad (çağlayan) sistemiyle çoğalarak etki göstermektedir. Kısıtlı sayıdaki antijen antikör kompleksi, çok sayıda kompleman molekülünü aktive etmektedir.
4. Bir çok aşamada divalan katyon ( $Mg^{+2}$ ) gerekmektedir

Hemostaz sisteminde yer alan bir çok protein ve bu proteinlerin hücre reseptörleri kompleman aktivasyonu, bağışıklık cevabı, sitokin salınımı, hücre proliferasyonu, büyüme ve farklılaşma gibi diğer sistemlerden etkilenmektedir (32). Kontak sisteminin, koagülasyon sisteminin yanı sıra fibrinoliz, kininogenez, kompleman ve anjiyogenez sistemleri gibi diğer kan plazma proteolitik sistemlerinin aktivasyonunu da tetiklediğini göstermek üzere araştırmalar mevcuttur (33).

C1s ve C2b enzimatik aktivitesi pıhtılaşma, fibrinolitik ve kinin sistemlerini ve trombositleri aktive etmektedir. C5b6, C7, C8 ve C9'un karıştırılıp saflaştırılması ile elde edilen inaktif terminal kompleksin (iTCC) etkisine maruz kalmış endotel hücrelerin, proinflamatuvar ve prokoagülan etki [doku faktörünün (TF) artışı ve FXa formasyonu] yarattığı gözlenmiştir (34).

C5a tarafından endotel hücrelerinde TF indüklenmesi, inflamasyon ile koagülasyon arasındaki muhtemel ilişkiye örnek gösterilebilir (35).

C1 INB kompleman ve koagülasyon yolundaki serin proteazları inhibe etmektedir (36). Sağlıklı insan trombositlerinin alfa granülleri C1 INB içermektedir. C1 INB'ün trombosit aktivitesindeki düzenleyici rolü, eksikliğinin artmış trombosit kümeleşmesi, FXIIa ve protrombin fragman F1.2'ye yol açması ile izah edilebilir (37).

C1q globüler bölgesini tanıyan hücresel protein/reseptör (gC1qR) aynı zamanda endotel hücrelerinde Faktör XII, yüksek molekül ağırlıklı kininogen, vitronektin ve trombin bağlama bölgesini oluşturmada ve intrinsik koagülasyon ve kinin yollarını aktive etmektedir (38).

Protein C'nin antikoagülan etkisini güçlendiren protein S'in %60'ı C4bBP'e bağlı bulunmaktadır, ancak serbest fraksiyonu biyolojik etkiye sahiptir (28).

### Aterogenez ve kompleman sistemi

Ross ve Glomset aterogenez, intimanın hasara immun-inflamatuar veya tamir edici cevabı olarak tanımlamışlardır (39). Endotel hücreleri kardiyovasküler sistemin lümenini tek bir tabaka halinde kesintisiz kaplamakta ve dolaşımdaki hücrelerle dokular arasında biyolojik bir bariyer tabakası oluşturmaktadır. Endotel antiadeziv, vazorelaksan, antiagregan, antitrombotik, antikoagulan, fibrinolitik fonksiyonları olan bir organdır. Non-trombojenik ve vazorelaksan etkilerinin kaybolması veya değişmesi endotel disfonksiyonunun ilk belirtileridir. Endotel hasarı meydana getiren faktörler arasında lipidler, sigara, hipertansiyon, hiperinsülinemi, diyabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, azalmış shear stress, koagülan durum, büyüme faktörleri, bakteriyel-viral ajanlar sayılabilir. Aterogenezde rol alan hücrelerden bazıları ise lenfositler, monositler, nötrofiller, makrofajlar, trombositler, mast hücreleridir. Ayrıca aterogenezde yüzlerce

büyüme faktörü, sitokin, kemokin ve diğer moleküller rol almaktadır (40).

Nötrofiller için çok kuvvetli bir kemoatraktan olan C5a, kompleman kaskadından salınan başlıca inflamatuvar faktördür. Damar duvarındaki veya civarındaki immunkompleksler kompleman sistemini aktive ettiği zaman C5a salınarak damara nötrofillerin infiltrasyonuna sebep olur. Nötrofiller immunkompleksleri fagosite ederlerken, lizozomal enzim ve toksik oksijen metabolitleri salgılayarak damar duvarında hasara neden olurlar. Endotel proliferer olur, trombositler lumende kümeleşir, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile fibrin depositleri oluşur. Hasarın ilerlemesi ile makrofajlar ve lenfositlerin infiltrasyonu başlar.

Köpük hücrelerinin aterosklerotik lezyon haline çevrilme sürecinde kompleman sisteminin rolü bulunmaktadır (41). Bulgular aterosklerotik plaklarda kompleman aktivasyonun, alternatif değil de klasik yol ile olduğu ve bu aktivasyonda kompleman inhibitör düzeylerinin düşük, kompleman faktörlerinin ise yüksek olduğu gözlemlenmiştir (42).

Klasik yol üzerinden kompleman sistemini aktive eden CRP, endotelin hemen altında tek başına bulunabildiği gibi yaygın bir şekilde fibroblastik tabakada ve intimanın fibromusküler tabakasında terminal kompleman kompleksi ile birlikte de saptanmıştır. CRP'nin aterosklerotik lezyon oluşumuna kompleman sistemini aktifleştirerek sebep olduğu düşünülmektedir (43). Aynı şekilde serbest radikallerin de çeşitli kompleman faktörlerini lokal olarak aktifleştirerek doku hasarına neden olması muhtemeldir (44).

Sigara dumanı ekstresinin insan bronşiyal epitel hücrelerinde protein kinaz C alfa'yı aktive ederek C5a tarafından uyarılan IL8 salınmasına neden olduğu gösterilmiştir (45).

Kompleman sistemini aktive eden hsp60 otoantikorlarının, yüksek düzeylerinin, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak,

koroner kalp hastalığı için yeni bir risk faktörü ailesini oluşturdukları düşünülmektedir (46).

Miyokard iskemisini ve reperfüzyonu takip eden inflamatuvar cevabın hücrel ve moleküler mekanizmalarının araştırılması sonucunda, miyokard nekrozunun kompleman aktivasyonu ve serbest radikal üretimini indükleyerek tümör nekroz faktörü-alfa salınımı ile sitokin kaskadını başlattığı saptanmıştır (47-51). Yüksek CRP düzeylerine sahip unstabil anginalı hastalarda akut fazda, terminal kompleman kompleksinin plak destabilizasyona sebep olduğu saptanmıştır (52). Kardiyopulmoner baypas gibi kardiyak girişimler bifazik kompleman aktivasyonuna sebep olmaktadır (53).

Akut miyokard infarktüsünü (MI) takiben C4BP ve Lp(a), CRP, haptoglobulin, siyalik asit ile birlikte, artış göstermektedir. CRP 3. gün, siyalik asit ve haptoglobulin 7. gün, C4BP ve Lp(a) 14. gün en yüksek düzeylerine çıkmaktadır (54).

C3 düzeyleri önceden iskemik bir olay yaşamış erkeklerde MI'nin kuvvetli ve bağımsız bir belirteçidir (55). C3\*F allelinin KKH'larında artmış miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğu ve kompleman C3-FS alleleline sahip hastaların C3-SS alleleline sahip olanlara göre tedaviye (gemfibrozil ve diyet kombinasyonu) daha iyi cevap verdikleri göstermiştir (56,57).

Kardiyak tamir olaylarından sorumlu düzenleyici mekanizmalar ve karmaşık etkileşimlerin açıklanması miyokard infarktüsü tedavisinde inflamasyon ile ilişkili etkili girişimlerin bulunmasına sebep olacaktır. Asetil salisilik asidin insan makrofajlarında in vivo C1q üretimini azalttığı saptanmıştır (58). Statinlerin kompleman düzenleyici protein düzeylerine etkileri aracılığı ile, ateroskleroz morbidite ve mortalitesini azaltıcı faydalı pleotropik etki gösterdikleri bulunmuştur (59). Sonuç olarak aterosklerozda rol alan birçok risk faktörünün, kompleman sistemi ile ilişkili olması antilipidemik ve anti-inflamatuvar ajanların ateroskleroz

riskini azaltıcı etkilerini açıklamada yardımcı olabilir.

## Sonuç

Bağışıklık sisteminin bir ögesi olup, kan ve vücut yağları, pıhtılaşma, kinin ve fibrinolitik sistemlerle ilişkili, son derece karmaşık ve sıkı düzenlenen bir sistem olan kompleman sisteminin aterosklerozdaki rolü, yakın bir gelecekte yoğun çalışmalara konu olacaktır. Kompleman sisteminin bazı komponentlerin ölçümü aterosklerozu öngörmede, erken miyokard infarktüsünün tersinir iskemiden ayırıcı tanısında ve MI sonrasındaki reperfüzyonun inflamatuvar boyutunun kontrolünde faydalı belirteç olmaya adaydır.

## KAYNAKLAR

1. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74
2. Meroni PL, Luzzana C, Ventura D: Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 263-77
3. Pasqui AL, Puccetti L, Bova G, et al: Relationship between serum complement and different lipid disorders. *Clin Exp Med* 2002; 2: 33-8
4. Heilbronn LK, Clifton PM: C-reactive protein and coronary artery disease: influence of obesity, caloric restriction and weight loss. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 316-21
5. Mack C, Jungermann K, Gotze O, Schieferdecker HL: Anaphylatoxin C5a actions in rat liver: synergistic enhancement by C5a of lipopolysaccharide-dependent alpha(2)-macroglobulin gene expression in hepatocytes via IL-6 release from Kupffer cells. *J Immunol* 2001; 167: 3972-9
6. Kılıçturgay K: *Immunoloji*. 2. Baskı. Kompleman Sistemi İstanbul, Adilna Sanovel, 2000
7. Frank MM: Complement and Kinin. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). *Basic and Clinical Immunology*. Beirut, Appleton and Lange, 1999; 124-33
8. Roos A, Bouwman LH, Munoz J, et al: Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum. *Mol Immunol* 2003; 39: 655-68
9. Frank MM: Complement deficiencies. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). *Basic and Clinical Immunology*. Beirut, Appleton and Lange, 1999; 309-11
10. Dahl MR, Thiel S, Matsushita M, et al: MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-bin-



- ding lectin complement activation pathway. *Immunity* 2001; 15: 127-35
11. Podor TJ, Campbell S, Chindemi P, et al: Incorporation of vitronectin into fibrin clots. Evidence for a binding interaction between vitronectin and gamma A/gamma' fibrinogen. *J Biol Chem* 2002; 277: 7520-8
  12. Miner JL, Hahn KJ, Spurlock ME, Staten NR: Expression and complement D activity of porcine adiponectin. *Protein Expr Purif* 2001; 23: 14-21
  13. Cianflone K, Roncari DA, Maslowska M, Baldo A, Forden J, Sniderman AD: Adiponectin/acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry* 1994; 33: 9489-95
  14. Murray I, Sniderman AD, Cianflone K: Mice lacking acylation stimulating protein (ASP) have delayed postprandial triglyceride clearance. *J Lipid Res* 1999; 40: 1671-6
  15. Koistinen HA, Vidal H, Karonen SL, et al: Plasma acylation stimulating protein concentration and subcutaneous adipose tissue mRNA expression in nondiabetic and type 2 diabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1034-9
  16. Halkes CJ, van Dijk H, de Jaegere PP, et al: Postprandial increase of complement 3 in normolipemic patients with coronary artery disease: effects of expanded-dose simvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1526-30
  17. Choy LN, Spiegelman BM: Regulation of alternative pathway activation and C3a production by adipose cells. *Obes Res* 1996; 4: 521-32
  18. Cianflone K, Maslowska M: Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 817-25
  19. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J: ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 213-21
  20. Ukkola O, Santaniemi M: Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80: 696-702
  21. Pasqui AL, Puccetti L, Bova G, et al: Relationship between serum complement and different lipid disorders. *Clin Exp Med* 2002; 2: 33-8
  22. Vakeva A, Jauhiainen M, Ehnholm C, Lehto T, Meri S: High-density lipoproteins can act as carriers of glycoposphoinositol lipid-anchored CD59 in human plasma. *Immunology* 1994; 82: 28-33
  23. Ylitalo K, Pajukanta P, Meri S, et al: Serum C3 but not plasma acylation-stimulating protein is elevated in Finnish patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 838-43
  24. Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A: HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1-16
  25. Pasqui AL, Bova G, Puccetti L, Bruni F, Pompella G, Auteri A: Complement activation in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 137-42
  26. Choi-Miura NH, Sakamoto T, Tobe T, Nakano Y, Tomita M: The role of HDL consisting of SP-40, apo A-I, and lipids in the formation of SMAC of complement. *J Biochem (Tokyo)* 1993; 113: 484-7
  27. Hamilton KK, Zhao J, Sims PJ: Interaction between apolipoproteins A-I and A-II and the membrane attack complex of complement. Affinity of the apoproteins for polymeric C9. *J Biol Chem* 1993; 268: 3632-8
  28. Xu N, Dahlback B, Ohlin AK, Nilsson A: Association of vitamin K-dependent coagulation proteins and C4b binding protein with triglyceride-rich lipoproteins of human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 33-9
  29. Sorace JM, Rollins S, Anigolou JU, et al: Role of atheroma liposomes and malondialdehyde-modified low-density lipoproteins in complement activation. *Pathobiology* 1996; 64: 73-8
  30. Wieland E, Dorweiler B, Bonitz U, Lieser S, Walev I, Bhakdi S: Complement activation by oxidatively modified low-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 835-41
  31. Kildsgaard J, Zsigmond E, Chan L, Wetsel RA: A critical evaluation of the putative role of C3adesArg (ASP) in lipid metabolism and hyperapobetalipoproteinemia. *Mol Immunol* 1999; 36: 869-76
  32. Furlan M: Sticky and promiscuous plasma proteins maintain the equilibrium between bleeding and thrombosis. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 181-9
  33. Yarovaya GA, Blokhina TB, Neshkova EA: Contact system. New concepts on activation mechanisms and bioregulatory functions. *Biochemistry (Mosc)* 2002; 67: 13-24
  34. Tedesco F, Pausa M, Nardon E, Introna M, Mantovani A, Dobrina A: The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity. *J Exp Med* 1997; 185: 1619-27
  35. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y: C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997; 77: 394-8
  36. Bos IG, Hack CE, Abrahams JP: Structural and functional aspects of C1-inhibitor. *Immunobiology* 2002; 205: 518-33
  37. Coppola L, Guastafierro S, Verrazzo G, Coppola A, De Lucia D, Tirelli A: C1 inhibitor infusion modifies platelet activity in hereditary angioedema patients. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 842-5
  38. Peerschke EI, Jesty J, Reid KB, Ghebrehiwet B: The soluble recombinant form of a binding protein/receptor for the globular domain of C1q (gC1qR) enhances blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 29-37
  39. Ross R, Glomset JA: The Pathogenesis Of Atherosclerosis. *New Engl J Med* 1976; 295: 369-77
  40. Seidel D: Significance of risk factors. In: Gotto AM Jr, Paoletti R (Eds). *Atherosclerosis Reviews: Atherosclerosis*

Cellular Interactions, Growth Factors, and Lipids, Raven Press, 1993

41. Buono C, Come CE, Witztum JL, et al: Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 3025-31

42. Yasojima K, Schwab C, Mc Geer EG, Mc Geer PL: Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1214-9

43. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-92

44. Tanhehco EJ, Yasojima K, McGeer PL, Washington RA, Lucchesi BR: Free radicals upregulate complement expression in rabbit isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H195-201

45. Kashyap R, Floreani AA, Heires AJ, Sanderson SD, Wyatt TA: Protein kinase C-alpha mediates cigarette smoke extract- and complement factor 5a-stimulated interleukin-8 release in human bronchial epithelial cells. *J Investig Med* 2002; 50: 46-53

46. Veres A, Szamosi T, Ablonczy M, et al: Complement activating antibodies against the human 60 kDa heat shock protein as a new independent family risk factor of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 405-10

47. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002; 53: 31-47

48. Latini R, Masson S, Bertini R, Maggioni AP, Ghezzi P, Calvillo L: Cardiac protection by pharmacological modulation of inflammation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10: 1913-24

49. Chakraborti T, Mandal A, Mandal M, Das S, Chakraborti S: Complement activation in heart diseases. Role of oxidants. *Cell Signal.* 2000; 12: 607-17

50. Ito BR, Del Balzo U: Effect of platelet depletion and

inhibition of platelet cyclooxygenase on C5a-mediated myocardial ischemia. *Am J Physiol.* 1994; 267: H1288-94

51. Robert-Offerman SR, Leers MP, van Suylen RJ, Nap M, Daemen MJ, Theunissen PH: Evaluation of the membrane attack complex of complement for the detection of a recent myocardial infarction in man. *J Pathol.* 2000; 191: 48-53

52. Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E, et al: Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 909-12

53. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997; 96: 3542-8

54. Sonoda M, Sakamoto K, Miyauchi T, et al: Changes in serum lipoprotein (a) and C4b-binding protein levels after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1214-20

55. Muscari A, Bozzoli C, Puddu GM, et al: Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med* 1995; 98: 357-64

56. Csaszar A, Duba J, Melegh B, et al: Increased frequency of the C3\*F allele and the Leiden mutation of coagulation factor V in patients with severe coronary heart disease who survived myocardial infarction. *Exp Clin Immunogenet* 2001; 18: 206-12

57. Nemeth A, Szakmary K, Kramer J, et al: Apolipoprotein E and complement C3 polymorphism and their role in the response to gemfibrozil and low fat low cholesterol therapy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 799-804

58. Faust D, Akoglu B, Zgouras D, Scheuermann EH, Milovic V, Stein J: Anti-inflammatory drugs modulate C1q secretion in human peritoneal macrophages in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2002; 64: 457-62

59. Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R, et al: Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* 2002; 91: 696-703