

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Enflamasyonun Rolü: Patofizyolojiden Tedaviye Uzman Uzlaşısı Raporu

The Role of Inflammation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: From Pathophysiology to Treatment Expert Consensus Report

ÖZET

Ateroskleroz, damar duvarında kolesterol birikimiyle başlayan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamasyonun tamir edici yönü, enfeksiyonlara karşı korunmadaki rolü ve patofizyolojisinin karmaşıklığı nedeniyle, uzun yıllar boyunca bu süreci hedefleyen etkin bir tedavi geliştirilememiştir. Günümüzde modern farmakolojik tedavilerin birincil ve ikincil korumada aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini azalttığı bilinmekle birlikte tekrarlayan kardiyovasküler olayların sıklığı halen yüksektir. Bu rezidü riskin en önemli belirleyicilerinden biri enflamasyondur. Enflamazomun keşfi ve steril enflamasyonla olan ilişkisinin ortaya konmasıyla birlikte enflamasyonu hedef alan ajanların kardiyovasküler olaylara karşı da etkili olabileceği gündeme gelmiştir. Bir interlökin-1 β blokeri olan canakinumab, büyük ölçekli randomize kontrollü bir çalışmada etkinliğini göstermiştir, ancak maliyet ve yan etki profili nedeniyle klinik kullanıma girememiştir. Buna karşılık, enflamazomu baskılayıcı özelliği olan ve uzun süredir enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan kolşisin, maliyet ve etkinlik açısından daha uygulanabilir bir seçenek olarak ASKVH'nin anti-enflamatuvar tedavisinde öne çıkmıştır. Kolşisinin, standart tedaviye eklendiğinde tekrarlayan majör kardiyovasküler olayları anlamlı şekilde azalttığı birçok randomize çalışmada gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak kolşisin tedavisi tekrarlayan kardiyovasküler olayları azaltmak için tedavi kılavuzlarıncı önerilmiş ve bu endikasyonla hem Türkiye'de hem de dünyada kullanım onayı almıştır. Ancak, bu tedavi henüz kardiyoloji pratiğine yeterince entegre olamamıştır ve enflamasyona bağlı rezidü risk kontrolü hâlâ yetersizdir. Bu uzman görüşünde, ASKVH patofizyolojisinde enflamasyonun rolü, anti-enflamatuvar tedavilerin mekanizmaları ve kolşisinin bu bağlamdaki yeri ile güncel klinik kanıtlar ve görüntüleme çalışmaları ışığında bir özet sunulmuştur. Ülkemizde kardiyoloji pratiğinde kolşisini nasıl konumlandırabileceğimize dair uzlaşısı önerileri verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, enflamasyon, antienflamatuvar tedavi, kolşisin, kardiyovasküler olay, koroner arter hastalığı

ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE ENFLAMASYON

Enflamasyon, vücudu bakteri, virüs, toksinler ve enfeksiyonlardan koruyan, bağışıklık ve bağışıklık dışı hücrelerin aktivasyonu ile karakterize edilen, evrimsel olarak korunan bir süreçtir.¹ Enfeksiyonlar ve toksinler, iskemik olaylar, doku hasarı, otoimmünite gibi tehditler enflamasyonu tetikler. Enflamatuvar yanıtın temel amacı, patojenleri ortadan kaldırmak, doku onarımını ve iyileşmesini sağlamaktır. Normal koşullarda enflamatuvar yanıt, bir tehdit mevcut olduğunda ortaya çıkar ve tehdit geçtikten sonra yatışır. Ancak belirli çevresel ve biyolojik faktörlerin varlığı, akut enflamasyonun çözülmesini önleyerek düşük dereceli, "steril" sistemik kronik enflamasyonun devam etmesini sağlar. Kronik düşük dereceli enflamasyon, başta kardiyovasküler (KV) hastalıklar olmak üzere kanser, kronik böbrek hastalığı, artritler, enflamatuvar barsak sendromu, yağlı karaciğer, akciğer ve deri hastalığı gibi birçok kronik hastalığın gelişmesine katkıda bulunur. Bu hastalıkların tedavisinde enflamatuvar yanıtı baskılamak cazip bir hedef olsa da, yanıtın tümünü baskılamak enfeksiyona karşı savunma yanıtı ve doku onarımı gibi yararlı etkileri de yok edeceğinden, tedavi kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. Tüm enflamatuvar yanıtı baskılayan steroid

EXPERT OPINION UZMAN GÖRÜŞÜ

Barış Güngör¹

Özcan Başaran²

Meral Kayıkcıoğlu³

Ahmet Temizhan⁴

Mehmet Birhan Yılmaz⁵

Aytekin Oğuz⁶

Dilek Ural⁷

Lale Tokgözoğlu⁸

¹Kardiyoloji Bölümü, Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
²Kardiyoloji Anabilim Dalı, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye

³Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

⁴Kardiyoloji Bölümü, Ankara Şehir Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

⁵Kardiyoloji Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

⁶Kardiyometabolik Sağlık Vakfı, Kadıköy, İstanbul, Türkiye

⁷Kardiyoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Corresponding author:

Özcan Başaran

✉ basaran_ozcan@yahoo.com

Atıf: Güngör B, Başaran Ö, Kayıkcıoğlu M, et al. Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Enflamasyonun Rolü: Patofizyolojiden Tedaviye Uzman Uzlaşısı Raporu. Updates Cardiol. 2025;6(1):1-18.

DOI: 10.5543/ucard.2025.57441



Copyright@Author(s)

Available online at

<https://updatesincardiology.com>

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

gibi tedavilerin yarar değil, zarara yol açtığı uzun süredir bilinmektedir. Son yıllarda KV enflamasyona yol açan spesifik yolları hedefleyen anti-enflamatuvar tedavilerin geliştirilmesine yönelik çabalar başlamıştır.

Enflamasyon, aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynar. Kronik düşük dereceli enflamasyon, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), sigara, hipertansiyon gibi risk faktörleri tarafından tetiklenir. Tetikleyicilere yanıt olarak önce doğuştan gelen bağışıklık, ardından kazanılmış bağışıklık sistemleri devreye girer.² Dolaşımdaki T hücreleri, LDL'nin içindeki apolipoprotein B'yi antijen olarak algılayıp aktive olurlar. Tetikleyicilere yanıt olarak uyarılan sitokinlerden tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), IL-18 ve IL-8'in pro-enflamatuvar etkisi vardır.³ IL-6 ise ilaveten fibroze yol açar. Onarıma yönelik salınan IL-10 ve IL-33 ise anti-enflamatuvar etki gösterir. Enflamasyon, sadece plak gelişiminde değil, plağın stabilitesinin bozulup rüptüre olmasında da rol oynar. İkincil korunma hastalarında lipid riski kontrol altına alındığında, rezidü (kalıntı) risk olarak enflamasyon tekrarlayan KV olaylar için en önemli role sahiptir.⁴ C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α gibi temel enflamatuvar belirteçler, artmış KV risk ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.⁵ Özellikle yüksek duyarlıklı CRP'nin (hsCRP) >2 mg/L olması artmış riski gösterir.⁴ Ayrıca nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) benzeri reseptör proteini 3 (NLRP-3), IL-1, IL-18, IL-6, CRP yolağının aterosklerozdaki enflamasyonda özellikle önemli rol aldığı gösterilmiştir.⁶ Güncel kılavuzlarda, hsCRP'ye ek olarak fibrinojenin de enflamatuvar riskin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir.⁷ Bunlar haricinde ürik asit, lipoprotein(a) (Lp(a)), modifiye LDL, mikro RNA, IL-25, pentraksin, adrenomedullin, sistatin C, lipoprotein ilişkili fosfolipaz ve matriks metalloproteinazları da enflamatuvar riski belirlemede kullanılabilir.⁸⁻¹⁰ Ancak, hsCRP dışındaki biyobelirteçlerin klinik pratikte kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır.

ENFLAMASYONDA NLRP3 - IL-6 YOLAĞI

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi (innate immunity), vücudumuzdaki savunma mekanizmasının ilk hattıdır ve kalıp tanıma reseptörleri (germline-encoded pattern-recognition receptors, patern tanıma reseptörleri; PRR'ler) aracılığıyla, istilacı patojenler, ölü hücreler veya çevresel tahriş edici maddeler gibi zararlı uyarılara yanıt olarak aktifleşir.¹¹ Normal fizyolojik koşullarda, bu PRR yapıları kendinden olan ile yabancı olanı çok iyi derecede ayırt edecek biçimde özelleşmiştir; bunun bozulması ise otoimmün hastalıklara yol açar.¹² PRR'ler, esas olarak monositler, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi immün ve enflamatuvar hücrelerde ekspresyon gösterir. NOD benzeri lörinden zengin tekrar bölgeleri (leucine-rich repeat, LRR) içeren reseptörler (tek bir kısaltma ile NLR'ler), membran bağlı veya sitoplazmik PRR reseptörleridir.¹² İnflamazom oluşturduğu doğrulanmış beş PRR üyesi vardır ve NLR ailesi bunlardan birisidir.

NLRP3 enflamazomu, bağışıklık sistemi hücrelerine ulaşan spesifik sinyalleri tanıyıp, IL-1 β ile IL-18 aracılığıyla enflamatuvar yanıtların aktivasyonuna aracılık eden sitozolik sinyal kompleksidir.¹² NLRP3 enflamazomu, mikrobiyal enfeksiyon ve hücre hasara yanıt olarak kaspaz-1 aktivasyonuna ve pro-enflamatuvar sitokin IL-1 β / IL-18 salgılanmasına aracılık eden doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kritik bir bileşenidir.

ANTI-ENFLAMATUVAR ETKİ GÖSTEREN TEDAVİLER

Anti-enflamatuvar tedaviler, asıl istenen etkinin enflamasyonun baskılanması veya diğer etkilerin yanı sıra, anti-enflamatuvar etkinin de sağlanması açısından ikiye ayrılabilir.

Pleiotropik (İndirekt) Anti-Enflamatuvar Etki

KV hastalıklarının tedavisinde farklı amaçlarla kullandığımız bazı ilaçların sınırlı miktarda da olsa anti-enflamatuvar etkileri vardır. Lipid düşürücü tedavide kullanılan statinler hem sistemik hem de vasküler enflamasyonu azaltır.¹³ Özellikle yüksek dozda kullanıldığında statinlerin anti-enflamatuvar ve pleiotropik etkileri belirginleşir.^{14,15} Statinler, vücuttaki bazı enflamatuvar moleküllerin (sitokinler ve kemokinler gibi) üretimini azaltarak enflamasyonu kısmen baskılayabilir ve endotel hücrelerinin fonksiyonunu iyileştirebilir. Makrofajlar ve T hücrelerinin aktivitesini modüle ederler ve oksidatif stresi azaltarak hücre hasarını ve enflamasyonu önleyebilirler. Plak enflamasyonunu azaltıp plak stabilizasyonu sağlarlar. Ancak enflamatuvar riskin tümünü ortadan kaldıramazlar. hsCRP düzeyinde, doza ve kullanılan statine bağımlı %20 civarında azalma sağlarlar.¹⁶ Statinlerin yanı sıra, bazı diğer lipid düşürücü tedavilerin de anti-enflamatuvar etkileri vardır. Bugüne dek yapılan 53 randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'dan elde edilen ve 171.668 olguyu kapsayan bir meta-analizde bempedoik asit, ezetimib ve omega-3 yağ asitlerinin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak serum CRP konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir.¹⁶ Bempedoik asit, %20; ezetimib, %3; ve omega-3 yağ asitleri, %13 oranında CRP düzeyinde azalma sağlamıştır. Genelde başlangıç CRP düzeyleri yüksek olan bireylerde bu lipid düşürücü tedavilerle CRP azalması daha fazla görülmüştür. Buna karşın fibratlar, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri ve kolesterol ester transfer proteini (CETP) inhibitörleri, CRP'yi anlamlı olarak düşürmez. PCSK9 inhibitörlerinin (PCSK9i) sadece plak düzeyinde anti-enflamatuvar etkileri gösterilmiştir. Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) de CRP düzeyini düşürür. SGLT-2 inhibitörleri, CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerini HbA1c'deki iyileşmeden bağımsız olarak düşürür.^{17,18} GLP-1 reseptör agonistleri, plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıç beden kitle indeksi, vücut ağırlığı ve glisemik durumdan bağımsız olarak CRP düzeyini azaltır.¹⁹ Bu ikincil tedavilerin hiçbirisi, hedefli birincil anti-enflamatuvar tedaviler kadar CRP'yi düşürmez ve enflamatuvar yükü yeterince ortadan kaldırmaz.

Hedefli Anti-Enflamatuvar Tedaviler ve Etki Mekanizmaları

Ateroskleroz, kronik enflamatuvar bir hastalıktır ve romatizmal hastalıklardaki gibi akut alevlenmelerle seyreder. Bu nedenle KV risk faktörlerini düzenleyen tedavilerin hemen hepsinde aterosklerotik plaktaki enflamasyon ve bunun göstergelerinde bir azalma olmaktadır. Ancak bu tedaviler doğrudan enflamatuvar yolu baskılamadıkları için rezidü risk devam etmektedir. Hedefli anti-enflamatuvar tedavilerin amacı, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bu riski azaltmaktır. Bu konuda en çok enflamazom, IL-1, IL-6, hsCRP yolağı çalışılmıştır.

Tersten başlayacak olursak, Mendeliyen randomizasyon çalışmalarında da gösterildiği üzere hsCRP'nin, aterosklerozun bir nedeninden çok enflamasyonun sonucu olarak arttığı düşünülmektedir.²⁰ Bu nedenle tedavi hedefi olarak düşünülmemektedir. Bir üst basamakta yer alan IL-6'nın ise ateroskleroz ile nedensellik ilişkisi gösterilmiştir ve dolayısıyla daha uygun bir hedef gibi görünmek-

tedir. Bir IL-6 inhibitörü olan tosilizumab ile yapılan çalışmada enflamasyon belirteçlerinde gerileme gösterilmiştir.²¹ Tamamen insan kaynaklı bir IL-6 monoklonal antikoru olan ziltivekimabın, koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda hsCRP'yi düşürdüğü gösterilmiştir.²² Çift kör, randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışması olarak planlanan ZEUS, aterosklerotik KV hastalığı (ASKVH) ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ziltivekimabın KV olaylar üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlayan önemli bir çalışmadır.²³ ZEUS çalışmasının sonuçları, aterosklerozda anti-enflamatuvar tedavinin rolü ile ilgili önemli bilgiler sağlayacaktır.

Bir önceki basamakta yer alan IL-1 ile ilgili olarak canakinumab, anakinra, rilonocet ve govokizumab tedavi seçenekleri olarak bulunmaktadır. Canakinumab, bir IL-1 beta antagonisti monoklonal antikordur. CANTOS çalışmasında, KAH olup kılavuza uygun tedavi edilen, hedef lipid değerlerine ulaşılan hastalarda, canakinumab ile IL-1β baskılanmasının koroner olay sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir.²⁴ Böylece ASKVH tedavisinde, ilk kez yalnızca enflamasyonu baskılayarak KV sonuçlarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Bu çalışmaya özellikle hsCRP yüksek (>2 mg/L) olan hastalar dahil edilmiştir ve hsCRP'de belirgin düşüş sağlananlarda daha fazla fayda elde edilmiştir. Ancak, canakinumab hem maliyet hem de yan etki (ölümcül enfeksiyonlarda bir miktar artış) nedeniyle klinikte kullanım yeri bulamamıştır. Anakinra, IL-1 alfa ve beta reseptör blokeridir. Anakinra ile yapılan çalışmada, akut koroner sendrom (AKS) hastalarının hsCRP düzeylerinde azalma gösterilmiştir.^{25,26} Diğer IL-1 antagonistleri ile ateroskleroz alanında yapılmış çalışma mevcut değildir.

Metotreksat, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir anti-enflamatuvar ajandır ve gözlemsel çalışmalarda KV risk azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak CIRT çalışmasında koroner olayları engellemede başarılı olamamıştır.²⁷ Bu çalışmaya miyokart enfarktüsü (MI) geçirmiş veya çok damar hastalığı ile diyabeti olan 4786 hasta alınmış ve metotreksat tedavisi ile plaseboya kıyasla majör olumsuz kardiyak olay (MACE) oranlarında anlamlı bir azalma sağlanamamıştır. Çalışmaya katılanlarda IL-1, IL-6 ve CRP düzeylerinde de anlamlı bir azalma saptanamamıştır. Metotreksatın tam etki mekanizması anlaşılamasa da bir antimetabolit olarak adenosin yolağı üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. CIRT çalışmasının sonuçlarının nötr olması, enflamasyon yolağının baskılanamaması nedeniyle etkili sonuç alınamadığını düşündürmektedir.²⁷ Son olarak hedefli anti-enflamatuvar tedavi seçeneklerinden biri olan kolşisin ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmış ve klinik pratikte kullanım imkânı olmuştur. Bu nedenle kolşisin, bu yazının ilerleyen bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

BESLENME, YAŞAM TARZI VE ENFLAMASYON

Kronik düşük dereceli enflamasyonu tetikleyen faktörlerden biri de yaşam tarzındaki bozukluklardır. Yaşam tarzı kavramı içinde yer alan beslenme, fiziksel aktivite, uyku düzeni, psikolojik durum, alışkanlıklar ve diğer çevresel faktörler, organizmanın enflamasyon cevabını şiddetlendirici veya hafifletici etki gösterebilir.²⁸

Beslenme ve Enflamasyon

Beslenme, enflamasyonu modüle etmede önemli bir rol oynar. Farklı beslenme düzenleri, enflamatuvar süreçleri şiddetlendirebilir ya da baskılayabilir. Bir diyetin enflamatuvar veya anti-enflamatuvar potansiyelini değerlendiren bilimsel bir ölçek olarak 2009 yılında

ilk Diyet Enflamatuvar İndeksi (Dİİ) tanımlaması yapılmıştır.²⁹ Enflamasyon seviyelerini olumlu veya olumsuz etkilediği düşünülen her yiyecek ve bileşen için bir puan belirlenmiştir. Dİİ'nin bu ilk versiyonunda enflamatuvar belirteçler olarak "IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α ve CRP" alınmış ve bunlar üzerindeki etkilerine göre her bir yiyecek ve bileşenin puanı belirlenmiştir. Bu ilk versiyondaki kısıtlılıkları gideren ikinci versiyonla küresel geçerliliği kabul edilen bir Dİİ tanımlanmış ve diyet-enflamasyon ilişkisini araştırarak pek çok epidemiyolojik araştırma bu versiyonu kullanarak yapılmıştır.³⁰

Yüksek Dİİ skorları, pro-enflamatuvar diyet alışkanlıklarını; düşük Dİİ skorları ise anti-enflamatuvar beslenmeyi gösterir. Çeşitli kohort çalışmalarında, yüksek Dİİ skorlarının ASKVH, kanser ve kontrolsüz diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{31,32} Geniş bir kohorttan metabolik sendromlu (MS) hastaların alındığı bir başka çalışmada, enflamatuvar indeksi yüksek beslenme alışkanlıklarının hem KV hem de toplam mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir.³³

ASKVH üzerine etkileri araştırılmış olan Akdeniz diyeti veya "Dietary Approaches to Stop Hypertension" (DASH) diyeti de anti-enflamatuvar diyetler olarak kabul edilir.³⁴ Dİİ, yaygın kullanım alanı bulmuş olan bir ölçek olmasına rağmen bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Belirtilen gibi, Dİİ skoru yalnızca belirli enflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkilere göre belirlenmiş olduğundan, diğer enflamatuvar süreçleri tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca, besinlerin ve besin bileşenlerinin enflamatuvar etkileri bireyler arasında farklılık gösterebilir (Ek Tablo 1).^{35,36}

Beslenmenin enflamasyona etkilerini tartışırken obezite ve MS'in zaten kendi başına enflamatuvar bir durum oluşturduğunu göz ardı etmemek gerekir. Yağ dokusu, özellikle visseral yağ, sadece aşırı enerji için bir depo değil, aynı zamanda TNF-α ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organdır. Obez bireylerde IL-6 ve TNF-α artarken, anti-enflamatuvar bir adipokin olan adiponektin seviyeleri azalmıştır.³⁷

Diyet alışkanlıkları incelenirken açlık ve enflamasyon ilişkisini de değerlendirmek gerekir. Açlığın enflamasyonu baskıladığı, laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda gösterilmiştir. Bu etkinin mekanizmasında baskılanan insülin sekresyonunun ve kan glikoz seviyeleriyle yakından ilişkili olan IL-1β başta olmak üzere serum pro-enflamatuvar sitokinlerindeki düşüşün rolü üzerinde durulmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışma, açlığın anti-enflamatuvar etki mekanizmasında NLRP3 enflamasyon aktivitesini inhibe eden önemli bir fizyolojik regülatör olan arazidonik asit düzeylerini inhibe etmesinin belirleyici olduğunu göstermiştir.³⁸

Oruç diye de adlandırabileceğimiz açlık rejimleri, koruyucu, tedavi edici, dinî, kültürel veya başka nedenlerle bazı yiyeceklerden veya yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak uzak durmayı ifade eder. Açlık rejimleri; iki günden birkaç haftaya kadar süren periyodik oruç, 16 ila 20 saat süren ve her gün veya iki günde bir ya da haftada iki kez yapılabilen aralıklı ve zaman kısıtlı oruç ve orucu taklit eden kalori kısıtlı özel diyet gibi farklı şekillerde uygulanabilir.³⁹ Ancak farklı oruç tiplerinin CRP, TNF-α ve IL-6 gibi enflamatuvar belirteçler üzerine etkileri net değildir.⁴⁰

Alkol, Sigara ve Enflamasyon

Alkol, doğrudan hücrelerde oluşturduğu hasar ile reaktif oksijen türlerinin üretimine ve dolayısıyla bir enflamasyon transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-κB'nin (NF-κB) aktivasyonuna yol

açar. Alkolün enflamasyondaki bir diğer önemli yolağı ise bağırsak mikrobiyasında yaptığı değişiklikler ve mikrobiyota kaynaklı lipopolisakkaritlerdir.

Alkol tüketimi ile enflamasyon arasındaki ilişki karmaşıktır ve alkol alımının miktarına ve düzenine bağlıdır. Aşırı alkol tüketimi, pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır; bağırsak mikrobiyota dengesizliği ve karaciğer hasarı dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla enflamasyonu uyarır. Özellikle kırmızı şarapta olmak üzere orta düzeyde alkol alımının, resveratrol gibi polifenollerin varlığı nedeniyle anti-enflamatuvar etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, bu fayda, orta düzeyde alkol tüketimiyle bile ilişkili potansiyel risklere karşı tartılmalıdır.⁴¹

Sigara içmek, düşük dereceli bir sistemik enflamatuvar yanıt oluşturur. Bu pro-enflamatuvar etkilerin arkasındaki ana hücresel mekanizmanın, sigara dumanı tarafından NF- κ B yolunun aktivasyonu ve çeşitli pro-enflamatuvar genlerin uyarılması olduğu öne sürülmüştür.⁴² Sigara içenlerden alınan taze tam kan, herhangi bir eksojen uyaran olmadan 7 saat boyunca inkübe edildiğinde, en güçlüsü IL-8 olmak üzere pro-enflamatuvar sitokinlerin düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu, sigara içenlerdeki oksidatif stres artışı ile ilişkili olabilir.⁴³

Mikroplastikler ve Nanoplastikler

Mikroplastikler ve nanoplastikler (MNP), solunum, sindirim ve dermal kontakt yoluyla vücuda girdikten sonra endotel ve diğer vasküler hücrelerde oksidatif stres, enflamasyonu artırıcı etki gösterir. Karotis arter plağında MNP tespit edilen hastaların KV olay riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ek Tablo 2). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), gıdalarda tespit edilen MNP seviyelerinin insan sağlığı için bir risk oluşturduğuna dair yeterli kanıt olmadığını, ancak bu konunun izlendiğini bildirmiştir.⁴⁴⁻⁴⁸

Fiziksel Aktivite ve Enflamasyon

Sedanter yaşam, visseral yağ birikimine bağlı kronik enflamasyona yol açar. Genellikle yorgunluk ve kas erimesi de tabloya eklenerek bir kısır döngü oluşturur. Ancak bunun da ötesinde, fiziksel inaktivite, obezite durumundan bağımsız olarak kronik sistemik enflamasyon üzerinde etkilidir. Düzenli fiziksel aktivite ise (ister aerobik ister direnç egzersizi olsun) güçlü anti-enflamatuvar etkiler gösterir. Egzersiz, TNF- α ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini baskımlarken, IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimini de artırır. Ayrıca, iskelet kası tarafından üretilen ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip sitokinler olan miyokinlerin salınımını sağlar. Bu miyokinler, pro-enflamatuvar sitokinlerin etkilerini hafifleterek sistemik enflamasyonda azalmaya katkıda bulunur.⁴⁹

Uyku, Stres ve Enflamasyon

Uyku bozukluklarının düşük düzeyli bir enflamasyonu tetiklediği, kronik uykusuzlukta IL-1 β , TNF, IL-6 ve CRP düzeylerinin arttığı; uykusuzluk başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde ise enflamasyon belirteçlerinin düştüğü görülmüştür. Uykunun immün sistem üzerindeki etkileri ve bunların mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamışsa da, çalışmalar uyku ile enfeksiyonlar, KV ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur.⁵⁰

Kronik stres, hipofiz-adrenal ekseninin uzun süreli aktivasyonuna yol açarak kortizol seviyelerinin sürekli olarak yükselmesine neden olur. Kortizolün kısa vadede anti-enflamatuvar etkileri

olsa da, uzun süre kortizole maruz kalmak, kortizolün anti-enflamatuvar etkilerini körelten ve enflamasyon gelişimine katkıda bulunan glukokortikoid direncine yol açar. Stres, aynı zamanda sempatik sinir sistemini tetikleyerek adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin salınmasına yol açar. Bu hormonlar, pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini uyararak enflamasyon kaskadını daha da körükleyebilir.⁵¹

Sonuç olarak, yaşam tarzının bağışıklık sistemi ve enflamasyon üzerinde kritik rol oynadığı aşikârdır. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli egzersiz, sigara ve alkol tüketiminin sınırlandırılması, stres yönetimi ve yeterli, kaliteli uyku; enflamasyon seviyelerini kontrol altına almak için temel stratejiler olarak özendirmelidir.

ANTI-ENFLAMATUVAR İLAÇ OLARAK KOLŞİSİN

ASKVH gelişiminde enflamasyonun yerinin belirlenmesi, klinik araştırmalarda alınan sonuçlar, hem ucuz hem de geniş enflamatuvar yelpazeye etki eden kolşisini bu bağlamda tekrar gündeme getirmiştir.

Kolşisinin Tarihi Önemi, Etki Mekanizması, Kardiyovasküler Hastalıklardaki Yeri

Kolşisin, M.Ö. 1500 yılındaki Ebers Papirüsü'nde adı geçen güz çiğdemi bitkisinden elde edilen (Latince adı Colchicum autumnale) bir trisiklik alkaloiddir.⁵² Bitkinin Latince ismi olan colchicum, Doğu Karadeniz yöresinde (günümüzde Batum civarı) bir bölgenin antik çağdaki ismi olan "Colchis" sözcüğüyle ilişkilidir.⁵³ Antik Mısır'dan bu yana eklem ağrısı ve şişlik için kullanıldığını bildirilmektedir.

Kolşisin, yaklaşık 15 yıl içinde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından birkaç endikasyon için değerlendirilmiş ve farklı tarihlerden itibaren Ailevi Akdeniz Ateşi, akut gut ataklarının tedavisi ve profilaksileri, perikardit tedavisi ve en son olarak da kronik koroner sendromun (KKS) tedavisi için endikasyon almıştır.

Kolşisin, hücre içine girerek tübülüne bağlanır ve mikrotübüllerin bir araya gelmesini engelleyecek şekilde etkisi 20 saatin üzerinde devam eden bir kolşisin-tübülün kompleksi oluşturur.⁵² Bu engelleyici etki, bağışıklık cevabının belirleyicisi olan enflamazom oluşmasındaki kritik basamaklardan biridir. Öte yandan, hücre içi mikrotübül hareketindeki bu düzenin bozulması; sadece hücre içi vezikül transportu, endojen sitokin, kemokin salınımının durdurulması değil, enflamatuvar hücre hareketi ve kemotaksisini de bozar. Özetle, kolşisin, lökositler üzerindeki etkisi ile onların motilitesi, hücre içi aktivitesi ve sitokin salınımını inhibe ederek anti-enflamatuvar etki oluşturmaktadır.⁵⁴

Kolşisin, miyeloid hücrelerde bulunan NLRP3 enflamazomunun oluşması için gerekli mikrotübül hareketini bloke ederek enflamatuvar sitokin aktivasyonunu en tepe noktadan baskımlamaktadır. Bununla birlikte, NLRP3 enflamazomunun anormal aktivasyonu, çeşitli enflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. NLRP3 enflamazomunun en önemli aracılığı hsCRP ve IL-6'dır.

Kolşisin, endotelden adezyon moleküllerinin salınımını baskılar. Nötrofil hareketlerini yavaşlatır ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs) oluşumunu azaltır. Nötrofil-trombosit ilişkisini düzenler. Düz kas ve fibroblastlara etki ederek doku hasarına karşı oluşan olumsuz yanıtı engeller.⁵⁵ Kolşisin, P-glikoproteini ile hücre dışına atılır ve bu proteini içermeyen nötrofillerde özellikle birikir. Bu nedenle nötrofillerde etkisi özellikle belirgindir.

Kolşisin ve Enflamatuvar Belirteçler

CRP, günlük klinik pratikte enflamasyonu göstermede en sık kullanılan biyokimyasal parametredir. KV risk değerlendirmesinde hsCRP adıyla bilinen, özellikle düşük düzeylerdeki CRP değerlerinde daha hassas ve doğru bir ölçüm olanağı sağlayan hsCRP kitleri ile ölçüm yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hsCRP ile CRP düzeylerinin genelde korelasyon gösterdiği ve hastaların %10'undan daha azının hsCRP kiti ile ölçüm sonrasında risk kategorisinin değiştiği gösterilmiştir. Bu nedenle hsCRP kitinin mevcut olmadığı durumlarda CRP kitinin de kullanılabileceği belirtilmektedir.⁵⁶

hsCRP yüksekliği, ASKVH'da kronik enflamasyonun bir göstergesidir ve tedavi kılavuzları, KKS hastalarında ölçümünü sınıf IIa derecesiyle önermektedir.⁷ JUPITER ve CANTOS çalışmalarında hsCRP yüksekliği, çalışma tasarımında önemli yer tutarken, kolşisin çalışmalarının çoğunluğunda (CHANCE-3 çalışması hariç) hsCRP yüksekliği dahil etme veya dışlama kriterlerinde kullanılmamıştır.^{24,57,58} Statin tedavisi altında hsCRP yüksekliği, rezidü enflamatuvar riski göstermesi açısından klinik olarak anlamlıdır ve LDL-K yüksekliğine göre prognostik değeri daha yüksektir.^{59,60} Kolşisin çalışmalarında hastaların statin kullanım oranları yüksektir ve statin ilişkili hsCRP düşüşünün etkisini tahmin etmek mümkün değildir. Ayrıca, KV olay riskini azaltan SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1RA tedavilerinin de hsCRP düşürücü etkileri gösterilmiştir.^{17,18} Sonuç olarak, FDA, kolşisinin ASKVH tedavisinde kullanımıyla ilgili onayında CRP kriteri belirtmemiştir.

RKÇ'larda, kolşisin tedavisinin enflamatuvar belirteçlere etkisi üzerine veriler sınırlıdır. COLCOT çalışmasında, randomizasyon ve 6. ayda hsCRP (207 hasta) ve lökosit sayısındaki (1972 hasta) değişim incelenmiştir. Kolşisin kolunda hsCRP (%10 azalma) ve lökosit sayısında (%0,3 artış) değişim, plasebo koluna göre anlamlı saptanmamıştır.⁶¹ LoDoCo2 çalışmasında, kolşisin kolunda plaseboyla karşılaştırıldığında hsCRP ve IL-6 seviyeleri daha düşük, lipid parametreleri benzer saptanmıştır.⁶² LoDoCo-MI ve COLIN çalışmalarında da ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI) tanısıyla başvuran hastalarda kolşisin tedavisi anlamlı hsCRP düşüşü sağlamamıştır.^{63,64} AKS ve akut inme ile başvuran hastalarda kolşisin tedavisi ile anlamlı CRP düşüşü sağlanamamıştır.⁶⁵ CLEAR-SYNERGY çalışmasında, kolşisin tedavisi ile hsCRP seviyesinde bazale göre 3. ay ölçümlerinde 1,28 mg/L düşüş sağlanmıştır.⁶⁶ KKS ve hsCRP >2 mg/L olan 138 hastanın dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada ise, 30 gün süreli 0,5 mg/gün kolşisin tedavisi ile hsCRP seviyesinde %40 düşüş ve IL-6 seviyesinde %16 düşüş gözlenmiştir.⁶⁷ 1636 hastanın toplandığı bir meta-analizde ise kolşisin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında hsCRP seviyesinde 1,59 mg/L daha fazla düşüş sağladığı belirtilmiştir.⁶⁸ Başka bir meta-analizde ise, ortalama 19 gün kolşisin tedavisinin plaseboyla karşılaştırıldığında hsCRP ve IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir.⁶⁹ IL-1β ve IL-18 seviyelerinde azalma, plasebo ile benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak, KKS hastalarında hsCRP >2 mg/L saptanması, rezidü enflamatuvar riski göstermesi açısından anlamlıdır ve kolşisin tedavisi hsCRP seviyelerini düşürmektedir. Özellikle statin tedavisi altında hsCRP yüksekliğinin devam ettiği hastalar, anti-enflamatuvar tedavi için güçlü adaylardır.

Kolşisin ile Yapılan Görüntüleme Çalışmaları

Aterosklerotik plaklardaki enflamatuvar aktivite, invazif ve invazif olmayan görüntüleme teknikleri ile gösterilebilmektedir. İnvazif olarak intravasküler ultrason (IVUS), optik koherens tomografi (OCT), infrared spektroskopisi (NIRS) gibi yöntemlerle aterosklerotik plak yapısı hakkında bilgi edinilebilir.⁷⁰ İnvazif olmayan yöntemler arasında ise ultrason, kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), kardiyak manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) teknikleri sayılabilir.⁷¹ Kolşisinin aterosklerotik plaklar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı az olmakla birlikte dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir (Ek Tablo 3).

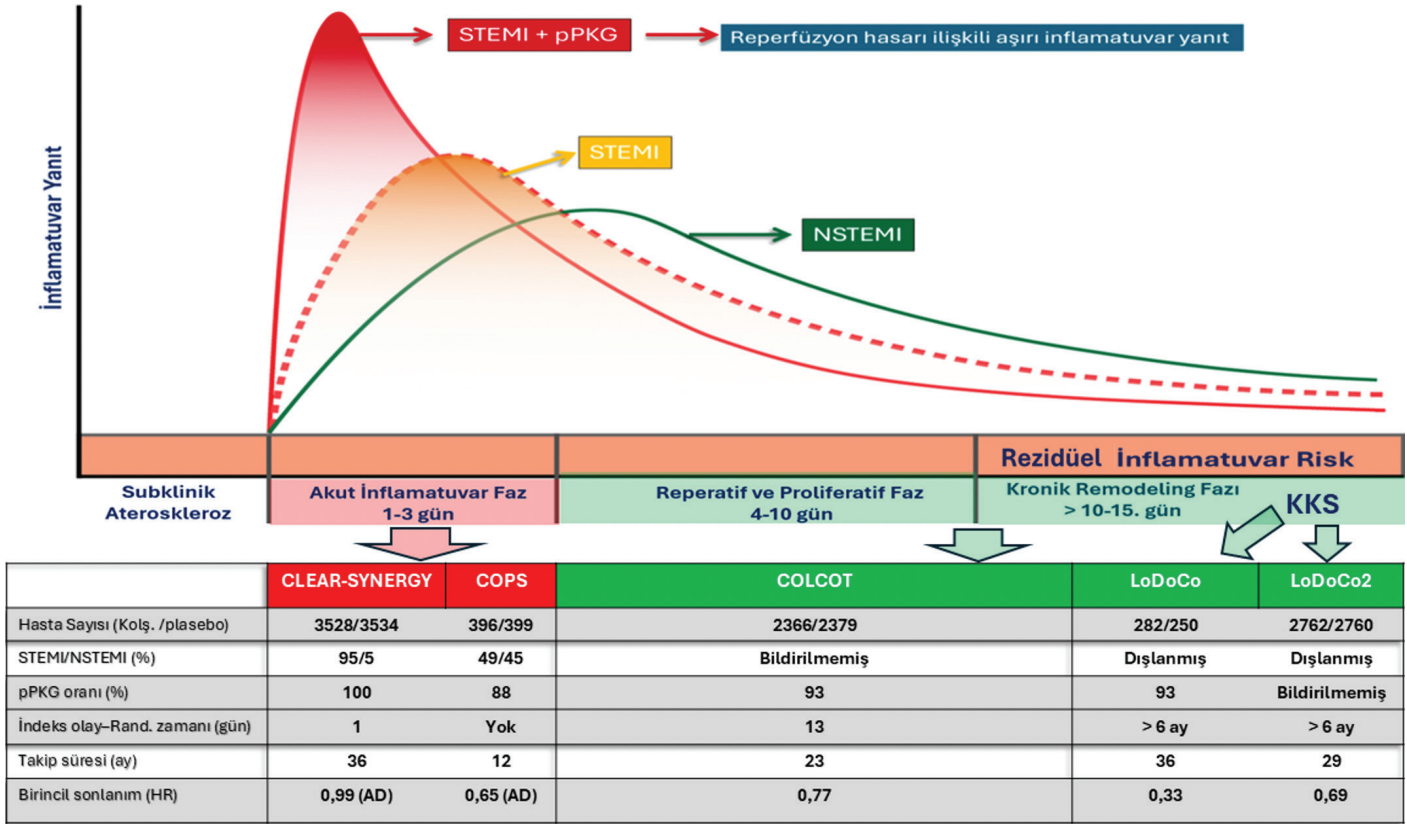
Yeni MI geçirmiş hastalarda yapılan bir koroner BT çalışmasında, kolşisin plasebo ile karşılaştırıldığında hassas plaklarda azalma sağladığı gösterilmiştir.⁷² COLOCT çalışmasında, AKS geçiren ve lipid içeriği zengin plağı bulunan hastalarda OCT ile plak lipid içeriği ve fibröz kapsül kalınlığı değerlendirilmiş ve kolşisinin plak stabilize edici etkisi olabileceği gösterilmiştir.⁷³ OCT ile yapılan bir diğer çalışma ise COCOMO-ACS çalışmasıdır.⁷⁴ Bu çalışmada kolşisinin fibröz kapsül kalınlığında bir değişikliğe yol açmadığı saptanmış, ancak takip süresi en az 16 ay olan hasta grubunda bu etkinin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kolşisinin stent restenozunu azaltabildiğine dair yayınlar da mevcuttur.⁷⁵ Non-invazif yöntem olarak koroner BT'nin kullanıldığı EKSTROM çalışmasında, KKS hastalarında 0,5 mg/gün dozunda kolşisin tedavisi ile 1 yılda hsCRP düzeylerinde düşme ve plak regresyonu saptanmıştır.⁷⁶ COPAS-Pilot çalışması, aort darlığında kolşisinin valvüler kalsifikasyonu nasıl etkilediğini PET/BT ile araştırmaktadır. Bu çalışmalar, kolşisinin enflamasyon üzerindeki etkisini ve ateroskleroz tedavisindeki potansiyel rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, invazif olan ve olmayan görüntüleme çalışmaları ile elde edilen veriler sınırlı olmakla birlikte, kolşisin tedavisi ile kronik dönemde plak stabilize edilebilmekte, stent restenozu gibi istenmeyen olay sıklığında azalma sağlanabilmektedir. Bu etki özellikle 1 yıl ve sonrasında daha belirgin hâle gelmektedir.

Kronik Koroner Sendromda Kolşisin Çalışmaları

Kolşisinle elde edilen sonuçlar içinde en önemli veri kaynağı, KKS'li hastaları kapsayan RKÇ'lerdir. KKS hastalarında kolşisin ile yapılan ilk büyük çalışma, LoDoCo çalışmasıdır. Açık etiketli olarak yürütülen çalışmaya en az 6 aydır stabil koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar alınmış ve kolşisin (0,5 mg/gün) ile plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Toplamda 532 hastanın dâhil edildiği çalışmada, ortalama 3 yıllık takip sonunda kolşisin grubunda plaseboya göre KV olaylarda anlamlı azalma [hazard oranı (HR): 0,33; güven aralığı (GA): 0,18-0,59; P < 0,001] saptanmıştır.⁷⁷ LoDoCo çalışmasında elde edilen bu olumlu sonuçlar, LoDoCo2 çalışması ile de doğrulanmıştır.

LoDoCo2 çalışması, çift kör, çok merkezli bir RKÇ olarak planlanmıştır. KAH tanımı için koroner kalsiyum skorunun >400 olması ve invazif veya non-invazif yöntemlerle KAH tanısı almış olması esas alınmıştır. Dâhil edilen 5522 hastanın %85'inde MI öyküsü bulunmaktadır. Hastalara randomizasyon öncesinde 1 ay boyunca 0,5 mg kolşisin tedavisi verilerek, tolere edebilenler çalışmaya randomize edilmiştir. Bu hastaların %15,4'ünde kolşisine intolerans olduğu görülmüştür. Ortalama 28,6 aylık takibin sonunda, kolşisin alan olgularda plaseboya göre KV olay oranında istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptanmıştır (HR: 0,69; GA: 0,57-0,83; p < 0,001).⁷⁸ KV nedeni olmayan ölüm oranı ise kolşisin grubunda daha fazla



Şekil 1. Akut koroner sendromda kolşisin çalışmaları ve enflamatuvar yanıt ilişkisi.

KKS, Kronik koroner sendrom; NSTEMI, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü; pPKG, Primer perkütan koroner girişim; STEMI, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü.

görölmüştür (HR: 1,51; GA: 0,99–2,31). Ancak, KV olmayan mortalite artışının mekanizması ortaya konamamış ve daha sonra yapılan meta-analizlerde mortalite riskinde bir artış olmadığı bildirilmiştir.⁷⁹

Kolşisine endikasyon kazandıran çalışmalardan bir diğeri ise COLCOT çalışmasıdır. Bu çalışmada 4745 hasta, MI'nin ilk 30 gününde ve planlanmış revaskülarizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra, plasebo veya kolşisin kollarına randomize edilmiş ve KV sonuçları değerlendirilmiştir.⁶¹ Primer sonuçları olan KV nedeni ölüm, kardiyak arrest, MI, inme, koroner revaskülarizasyon gerektiren hastaneye yatışı açısından değerlendirildiğinde kolşisin, plaseboya göre üstün bulunmuştur (HR: 0,77; GA: 0,61–0,96; P = 0,02). LoDoCo2 çalışmasında asıl fayda MI sıklığında sağlanan azalmadan; COLCOT çalışmasında ise inme ve revaskülarizasyon sıklığında azalmadan kaynaklanmaktadır.

Bu bulgular, statinlerden elde edilen verilerle örtüşmektedir. Statin tedavisi, kolşisine benzer şekilde KKS hastalarında MI oranlarını azaltırken, akut hastalarda revaskülarizasyon gereksinimini de azaltmaktadır.

Sonuç olarak, kolşisin, KKS hastalarında KV olayları önleme açısından faydalı bulunmuştur. Kolşisinin etki mekanizması ile birlikte değerlendirildiğinde bu faydanın, özellikle artmış enflamatuvar riski olan hastalarda daha belirgin olabileceği söylenebilir. Ancak, şu an için enflamatuvar riski belirlemede kullanılmakta olan biyobelirteçlerden hiçbirisi, yeterli hassasiyet ve keskinlikle ateroskleroz ile ilişkili enflamasyonu saptayamamaktadır. Dolayısıyla tedavinin bireyselleştirilerek uygulanması, en uygun seçenek olarak durmaktadır.

Akut Koroner Sendromda Kolşisin Çalışmaları

AKS, tanım olarak kararsız anjina pectoris (USAP), ST-segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve STEMI tanımlarını içerir.⁸⁰ AKS, KKS'den patofizyolojik mekanizma olarak farklıdır. Kronik enflamasyon üzerine, plak rüptürü/erozyonu, trombüs oluşumu ve sonrasında gelişen bir dizi enflamatuvar reaksiyonla ilişkilidir.⁸¹ Ancak belirtmek gerekir ki, AKS alt grupları da kendi içinde ciddi farklılıklar içerir ve klinik tanımlar arasında geçiş olabilir. Özellikle STEMI'de, dakikalar içinde gelişen iskemik hasar, revaskülarizasyon sonrası gelişen reperfüzyon hasarı, nekroz ve iyileşme döneminde doku onarımı ile ilişkili güçlü bir enflamatuvar yanıt gelişir (Şekil 1). Uzun dönem prognozda kardiyak yeniden şekillenme önemli rol oynar. USAP hastalarında ise miyokardiyal hasar ve onarımla ilişkili enflamatuvar yanıt minimaldir. AKS hastalarında yüksek enflamatuvar biyobelirteçler, kontrast nefropatisi gibi komplikasyonların riskiyle ilişkilendirilmiştir.⁸²

KKS tedavisinde düşük doz kolşisin (0,5 mg/gün), COLCOT ve LoDoCo2 çalışmalarının sonuçlarına dayanarak kullanım onayı almış ve tedavi kılavuzlarına girmiştir.^{7,61,78,80} Ancak kolşisin tedavisinin akut MI ve primer perkütan koroner girişim (pPKG) uygulanan hastalarda erken dönemde başlanmasının faydası net değildir. Benzer durum, kalp yetersizliğinde (KY) rutin kullanılan SGLT2 inhibitörleri, sakubitril/valsartan tedavileri için de geçerlidir ve post-MI çalışmalarında anlamlı klinik fayda gösterilememiştir. RCT'lerde farklı kolşisin tedavi şemaları, revaskülarizasyon stratejilerinin farklılığı, çalışmaların yetersiz güçte olması ve kısa izlem süresi, negatif sonuçlara neden olmuş olabilir.

AKS'nin fizyopatolojik süreci; plak rüptürü, yoğun makrofaj ve köpük hücre göçü, artmış metalloproteinaz (özellikle elastaz ve proteinaz-3) salınımı, NLRP3 enflamazom aktivitesi ve neticesinde IL-1 β , IL-6 ve CRP salınımı ile ilişkilidir. Enflamatuvar biyobelirteçler, özellikle koroner sinüsten alınan örneklerde yüksek saptanır; ancak venöz ölçümlerde anlamlı yükselme olmayabilir.⁸³ Miyokardiyal nekroz gelişiminin erken evrelerinde yoğun granülosit göçü (erken enflamatuvar yanıt); 2-7 gün içinde monosit göçü (fagositoz ve eferositoz), sonrasında fibroblast göçü (granülasyon dokusu oluşumu) ile doku onarımı ve proliferasyon fazları gözlenir (Şekil 1). Pro-enflamatuvar (M1) monosit popülasyonu ve onarıcı (M2) monosit popülasyonu arasındaki denge, enfarkt alanının sınırlandırılmasında ve onarımında kritik rol oynar. Genellikle 10-15. günden sonra skar dokusunun olgunlaşması ile kronik faza geçiş ve yeniden şekillenme evresi başlar. Akut MI'nin erken döneminde uygulanacak immünomodülatör tedavinin, aşırı enflamatuvar yanıtı bağlı gelişebilecek enfarkt genişlemesi gibi istenmeyen mekanizmaların kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak, akut MI sonrası erken dönemde klinik fayda henüz gösterilememiştir.

CANTOS çalışmasında IL-1 β blokeri olan canakinumabın, 30 günden daha eski MI geçirmiş ve hsCRP >2 mg/L saptanan hastalarda, tekrarlayan MACE riskini, kan basıncı ve lipid parametrelerinden bağımsız olarak %15 azalttığı gösterilmiştir.²⁴ Bu çalışmada, hsCRP düzeyi 2 mg/L'nin altına inen hastalarda klinik fayda daha belirgin olmuştur. IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra (100 mg, subkutan, 14 günlük tedavi), NSTEMI hastalarında test edilmiş; 14. günde anlamlı CRP düşüşü sağlamasına rağmen, 30. günde CRP düzeyleri kontrol grubuyla benzer bulunmuştur.²⁵ Üstelik 12 aylık izlemde anakinra kolunda MACE sıklığı daha yüksek saptanmıştır. IL-6'yı inhibe eden ziltivekimab, daha yeni bir ajan olup AKS hastalarında etkinliği hâlen hasta alımı devam eden ARTEMIS çalışmasında araştırılmaktadır (NCT06118281).

İn-vitro çalışmalarda, kolşisinin enflamatuvar yolları inhibe etmede, aterosklerotik ve trombotik reaksiyonların kontrolünde, enfarkt alanında tubulin polimerizasyonunu, granülosit göçünü, artmış miyeloperoksidaz aktivitesini ve enflamazom komponentlerini baskılamada etkili olabileceği gösterilmiştir.⁸⁴ Görüntüleme çalışmaları da kolşisinin tedavisinin KKS ve AKS hastalarında koroner plak stabilizasyonu sağladığını göstermektedir. Son 1 ay içinde AKS geçirmiş 80 hastanın 12,6 ay takip edildiği bir çalışmada kolşisinin tedavisi ile hsCRP seviyesinde ve koroner BT ile ölçülen düşük atenüasyonlu plak hacminde anlamlı azalma sağlanmıştır.⁷²

AKS hastalarında, koroner anjiyografiden 6-24 saat öncesinde uygulanan kısa süreli kolşisinin tedavisinin, koroner sinüsten ölçülen IL-1 β , IL-18 ve IL-6 seviyelerinde anlamlı azalma sağladığı belirtilmiştir.⁸³ COLCHICINE-PCI çalışmasında elektif perkütan koroner girişim (PKG)'den 1-2 saat önce uygulanan 1,8 mg kolşisinin tedavisi, periprosedüral MI riskini azaltmamıştır.⁸⁵ COPE-PCI çalışmasında da, KKS ve AKS hastalarından oluşan popülasyonda PKG'den 6-24 saat önce 1 mg yükleme ve 1 saat sonra 0,5 mg tekrar dozu ile verilen kolşisinin tedavisi, plasebo ile karşılaştırılmıştır.⁸⁶ Kolşisinin kolunda periprosedüral MI sıklığı daha az saptanmıştır. Ancak, kısa süreli tedavilerin anti-enflamatuvar etkisi yeterli olmadığından "rebound" etki ve CRP seviyesinde yükselme ile KV olayların artışı gözlenebilir. Bu nedenle kısa süreli tedaviler klinik pratikte etkili bulunmamıştır.

STEMI hastalarında kolşisinin tedavisinin klinik sonuçlarına etkilerini inceleyen çalışmalarda kesin sonuçlar elde edilememiştir. Akut MI'da kısa süreli kolşisinin tedavisi ile yapılan ilk çalışmalarda, 5 günlük tedavinin daha düşük tepe CRP, kardiyak hasar belirteçleri ve kardiyak MR ile daha küçük enfarkt alanı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁸⁷ LoDoCo-MI çalışmasında, indeks olaydan sonra ilk 7 günde başlanan ve 20 gün devam edilen kolşisinin (0,5 mg/gün) tedavisinin, CRP <2 mg/L hedefine ulaşma oranı plasebo ile benzer bulunmuştur.⁶⁴

COLIN çalışmasında, STEMI ve pPKG uygulanmış 44 hasta kolşisinin (1 mg/gün) ve plasebo kollarına randomize edilmiş, 1 aylık izlemde tepe CRP, prokalsitonin, troponin ve CK-MB seviyeleri benzer bulunmuştur.⁶³ AKS ve inme hastalarında 1 ay süreyle kolşisinin (1 mg/gün) tedavisiyle yapılan başka bir çalışmada da 30. günde hsCRP düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır.⁶⁵

COVERT-MI çalışmasında, ilk tanısı STEMI ile konulan ve pPKG uygulanan hastalarda, ilk 5 gün boyunca uygulanan 2 mg yükleme ve 0,5 mg idame kolşisinin tedavisinin; 5. gün ve 3. aydaki kardiyak MR görüntüleme ile hesaplanan enfarkt alanında, plaseboya göre anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir.⁸⁸ MACE açısından, 1 yıl takip sonrasında da kolşisinin grubunda klinik fayda gösterilememiştir.⁸⁹ Bu çalışmada, kolşisinin tedavisinin sadece 5 gün verilmiş olması, anlamlı fark oluşmamasında etkili olmuş olabilir. Erken dönemde, kolşisinin kolunda 3 kat daha fazla sol ventrikül trombüsü gelişmiştir. Sadece anterior STEMI hastalarının dâhil edildiği ve kolşisinin tedavisinin 1 ay devam ettiği başka bir RKÇ'da, 1. ve 3. aydaki sol ventrikül sistolik parametreleri plasebo ile benzer saptanmıştır.⁹⁰

Başka bir RKÇ olan PodCAST-PCI çalışmasında, STEMI hastalarında pPKG'den önce 1 mg ve taburculuğa kadar 0,5 mg verilen kolşisinin tedavisinin; plaseboya göre, enflamatuvar belirteçleri azaltmada, "no-reflow" sıklığında, taburculukta ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), 1. ay ve 1. yıl MACE oranlarında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.⁹¹ Öte yandan, 249 AKS hastasının dâhil edildiği başka bir RKÇ'da, günlük 0,5 mg kolşisinin tedavisiyle 6. aylık takipte MACE oranlarında anlamlı azalma sağlanmıştır.⁹²

Klinik sonuçlarının incelendiği daha büyük çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. Kolşisinin AKS hastalarında etkili olabileceğini gösteren en önemli çalışma, COLCOT çalışmasıdır.⁶¹ COLCOT çalışmasında 4745 olgu, MI takiben ilk 30 gün içinde 0,5 mg/gün kolşisinin veya plasebo kollarına randomize edilmiş ve ortalama 22,6 ay takip edilmiştir. Ortalama randomizasyon süresi 13,5 gündür. Kolşisinin kolunda, birincil sonuçta ve özellikle inme (HR: 0,26) ile revaskülarizasyon gerektiren anjina sıklığında (HR: 0,50) anlamlı azalma sağlanmıştır. Kolşisinin başlanma zamanına göre yapılan alt analizde, ilk 3 gün içinde tedavi başlanan grupta 22 aylık takipte iskemik KV olay sıklığı %48 daha düşük saptanmıştır. Daha geç başlanan alt gruplarda ise anlamlı fark gözlenmemiştir.⁹³ Enflamatuvar biyobelirteçler yalnızca hastaların %5'inde takip edilmiş ve kolşisinin ile plasebo kolları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

COPS çalışmasında, AKS hastalarında hastane içi başlanan kolşisinin tedavisi ilk ay 0,5 mg 2x1 ve sonrasında 1x1 dozunda uygulanmıştır. Hastaların %49'unda STEMI ve %45'inde NSTEMI tanısı mevcuttur. Bir yıllık takipte kolşisinin kolunda MACE oranları daha düşük gerçekleşmiş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşma-

miştir.⁹⁴ Bu çalışmanın iki yıllık takip sonuçlarında ise kolşisin grubunda birincil sonlanım sıklığı daha düşük gözlenmiştir.⁹⁵

CLEAR-SYNERGY, akut MI'da kolşisin tedavisinin etkinliğini değerlendiren en büyük çalışmadır. Kolşisin ve spironolakton kollarına 2x2 faktöriyel tasarımıyla toplam 7062 hasta randomize edilmiş ve üç yıl boyunca izlenmiştir.⁶⁶ Hastaların %95'i STEMI ile başvurmuş olup tümü 72 saat içinde randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, KV ölüm, MI, inme veya iskekiye bağlı revaskülarizasyonun bileşkesidir. Bu sonlanım, kolşisin kolunda %9,1, plasebo kolunda ise %9,3 oranında gerçekleşmiştir (p = 0,93). Üçüncü ayda ölçülen hsCRP seviyesi kolşisin kolunda plaseboya benzerdir (3 mg/L'ye karşılık 4,2 mg/L) ve KV olayların azaldığı eşik düzey olan 2 mg/L'nin üzerinde kalmıştır. HsCRP düzeyi, COLCOT çalışmasında 1,12 mg/L, LoDoCo2 çalışmasında ise 0,94 mg/L olarak saptanmıştır. CLEAR-SYNERGY çalışmasının dahil edilme kriterlerinde, diğer kolşisin çalışmalarında olduğu gibi, hsCRP yüksekliği yer almamaktadır ve tüm hastalarda takip boyunca hsCRP izlemi yapılmamıştır. Bu durum, kolşisin çalışmalarının önemli eksikliklerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmanın orijinal protokolünde >70 kg olan hastalara ilk üç ay boyunca kolşisin tedavisi 0,5 mg 2x1 dozda önerilmiş olsa da, ara analizler sonucunda 1 mg/gün kullanan hastalarda ilacı bırakma oranlarının beklenenden yüksek olması nedeniyle tüm hastalara standart 0,5 mg 1x1 doz uygulanmasına karar verilmiştir. Takip sürecinde olay sıklığının düşük olması nedeniyle hasta sayısı artırılmış ve izlem süresi uzatılmıştır. AKS gibi çok faktörlü bir hastalıkta anti-enflamatuvar tedavinin etkinliğini araştırarak bu çalışmanın COVID-19 pandemisi döneminde yürütülmüş olması—ki hasta alımı 2018-2022 yıllarına denk gelmektedir—veri toplanmasında ve yorumlanmasında aksamalara yol açmış olabilir. Benzer durum, GUIDE-HF ve IRONMAN çalışmaları için de geçerlidir.^{96,97} CLEAR-SYNERGY çalışmasında, COVID-19 pandemisi öncesi dönemde birincil sonlanım kolşisin kolunda %22 daha düşükken, pandemiyle birlikte bu fark kaybolmuştur. Raporlanan ölümcül olmayan olay sıklığı, mortaliteye göre oldukça düşüktür. Çalışmanın spironolakton kolunda da beklenenin aksine anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Kolşisinin akut MI hastalarında etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde, kolşisin tedavisinin MACE oranlarında azalma ile ilişkili olduğu; ancak tüm nedenli ölüm, kardiyak arrest, tekrarlayan MI ve inme riskinde anlamlı bir azalma sağlamadığı bildirilmiştir.⁹⁸ CLEAR-SYNERGY çalışmasının da dahil edildiği başka bir meta-analizde, kolşisin tedavisinin AKS hastalarında MACE riskini azalttığı belirtilmiştir (HR: 0,78; %95 GA: 0,66-0,93; P = 0,005).⁹⁹ Güncel bir başka meta-analizde ise kolşisin tedavisi ile MACE riskinde %25, MI riskinde %29, iskemik inme riskinde %37 ve acil koroner revaskülarizasyon riskinde %33 azalma sağlandığı rapor edilmiştir.¹⁰⁰ Gelecekte yapılacak çalışmalar, kolşisinin AKS tedavisindeki yerini daha net biçimde ortaya koyacaktır.

Mevcut literatür ışığında AKS hastalarının tedavisinde:

- Kolşisinin kısa süreli kullanımı, anjiyografik sonuçlar, enfarkt alanının sınırlandırılması ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine anlamlı bir fayda sağlamamıştır. Bu durum; çalışma tasarımı farklılıkları, revaskülarizasyon stratejilerinin zamanlaması ve/veya etkinliğinin çalışmalar arasında değişiklik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

- AKS, geniş bir klinik spektrum ifade etmektedir. Özellikle akut MI'da görülen iskemik ve reperfüzyon ilişkili miyokard hasarı nedeniyle tetiklenen güçlü enflamatuvar yanıt, kolşisin tedavisiyle yeterince kontrol altına alınamamaktadır. Bu durum, hsCRP düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamamasını da açıklayabilir.
- COLCOT çalışması sonuçları ve klinik gözlemlerden hareketle, AKS sonrasında kolşisin tedaviye eklenmesi düşünülebilir. Özellikle tekrarlayan ASKVH öyküsü olan ya da risk faktörleri yeterince kontrol altında olmayan hastalarda, kolşisin tedavisi daha uygun bir seçenek olabilir. Ancak, AKS sonrası kolşisin tedavisine başlama zamanı konusunda net bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, yeni çalışmalarla daha güçlü veriler elde edilene kadar, akut fazın baskılanmasını takiben, yani AKS süreci kronikleştikten sonra kolşisin tedavisine başlanması; hastanın klinik durumuna göre kişiselleştirilmiş bir yaklaşım olarak önerilebilir.

Sonuç olarak, CLEAR-SYNERGY çalışması ve güncel meta-analiz sonuçları; akut MI erken fazı ve özellikle pPKG öncesinde başlanan kolşisin tedavisinin, enflamatuvar belirteçler, sol ventrikül fonksiyonları ve klinik sonlanımlar üzerine anlamlı faydası olmadığı yönündedir. Kolşisin tedavisi, ateroskleroz üzerine etki ederek, KKS döneminde klinik sonlanımları iyileştirmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin 2023 yılında yayınlanan AKS tedavi kılavuzu, kolşisin tedavisini 0,5 mg/gün dozunda, diğer risk faktörlerinin yeterince kontrol edilemediği veya optimal tedaviye rağmen tekrarlayan ASKVH varlığında sınıf IIb ve A kanıt düzeyiyle önermektedir.⁸⁰ ESC 2024 KKS tedavi kılavuzu ise MI, inme ve tekrarlayan olayları azaltmak için tüm ASKVH hastalarına sınıf IIa ve A kanıt düzeyiyle kolşisin (0,5 mg/gün) tedavisini önermektedir.⁷ Bu öneriler hastanın hsCRP seviyesinden bağımsızdır.

Kardiyometabolik Hastalıklarda Kolşisin Tedavisi

Tip 2 Diyabet ve Kolşisin: KV Koruma Sağlayabilir mi?

Enflamasyon, tip 2 diyabetin (T2DM) patogeneğinde ve KV komplikasyonlarda önemli bir role sahiptir. Hiperglisemi, T2DM'li hastalarda reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinin artmasına ve ROS bağımlı NLRP3 enflamazom aktivasyonuna yol açar. NLRP3 aktivasyonu, metabolik stres, enflamasyon ve insülin direncinin gelişimi ile ilişkilidir. NLRP3 enflamazomun inhibisyonu, insülin direncinin T2DM'ye ilerlemesini önlemede umut verici bir hedef olarak görülmektedir.¹⁰¹ Bu nedenle de T2DM'de kolşisin kullanımının hem diyabet gelişimi hem de diyabetin komplikasyonları açısından yararlı olması beklenmektedir.

COLCOT ve LoDoCo2 çalışmalarının alt grup analizlerinde, kolşisinin T2DM hastalarındaki KV etkileri araştırılmıştır. COLCOT çalışmasında yer alan 959 T2DM'li hastanın değerlendirmesinde, medyan 23 aylık takip süresinde, kolşisin tedavisi alan diyabetiklerde birincil sonlanım noktası için risk %35 daha düşük saptanmıştır (mutlak risk: %8,7'ye karşın %13,1).¹⁰² T2DM alt grubundaki fayda, çalışma ana analizindeki %23'lük risk azalmasından fazladır.

LoDoCo2 çalışması da KKS'li hastalarda kolşisin kullanımının, T2DM olup olmamasına bakılmaksızın KV olayları azalttığını göstermiştir. LoDoCo2 çalışmasına katılan 1007 hastada (%18,2) başlangıçta T2DM mevcuttu.¹⁰³ Birincil sonlanım noktası için HR, T2DM'li hastalarda 0,87 (95% GA, 0,61-1,25), diyabeti olma-

yan hastalarda ise 0,64 (95% GA, 0,51–0,80) olarak hesaplandı ve kolşisinin tedavi etkisi, tüm ikincil sonlanım noktaları arasında tutarlıydı. Kolşisin grubunda yeni başlangıçlı T2DM insidansı sayısal olarak daha düşük olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [kolşisin grubunda %1,5 (34/2270) ve plasebo grubunda %2,2 (49/2245); $P = 0,10$]. Çalışmada, T2DM'li hastalar, tüm sonlanım noktaları açısından daha yüksek risk taşıyorlardı. Plasebo grubunda birincil bileşik sonlanım noktası, T2DM'li hastalarda %13 (67/515), diyabeti olmayanlarda ise %8,8 (197/2245) oranında meydana gelmiştir (düzeltilmemiş HR: 1,54 [95% GA 1,16–2,03; $p < 0,01$]). T2DM, tüm ikincil sonlanım noktalarının ortaya çıkması ile de güçlü bir şekilde ilişkili olarak saptanmıştır.

Bu iki çalışma, kolşisinin KV sonlanım noktalarındaki olumlu etkilerinin T2DM durumundan bağımsız olarak tutarlı olduğunu göstermiş olmakla birlikte, yeni başlangıçlı T2DM insidansını azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır. Sınırlı sayıda çalışmada kolşisin kullanımı ile T2DM gelişme riski arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Chu ve arkadaşlarının¹⁰⁴ yaptığı bir kohort çalışmasında, kolşisin kullanan 3841 gut hastası ile kolşisin kullanmayan 7682 gut hastası karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, kolşisin kullanan hastalarda T2DM gelişme riskinin, kolşisin kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu ters ilişkinin hem cinsiyetler hem de yaş grupları arasında tutarlı olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada, 150 T2DM hastasında kolşisinin HbA1c seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir.¹⁰⁵ Demidowich ve arkadaşları¹⁰⁶ ise kolşisin kullanımının HOMA-IR indeksini iyileştirdiğini, açlık insülin ve glikoz etkinliğinde iyileşme eğilimi gösterdiğini belirterek, bu hasta grubunda metabolik gelişmeler sağladığını öne sürmüştür.

Diyabetik olgularda bir immünsüpresif olarak kolşisin kullanımının enfeksiyonlara yatkınlık yapabileceği de teorik olarak unutulmamalıdır. Nitekim COLCOT çalışmasında kolşisin kullanan T2DM hastalarında pnömoni, plasebo kullanan T2DM hastalarına göre daha sık gelişmiştir (%2,4'e karşı %0,4; p etkileşimi: 0,008).¹⁰² LoDoCo2 çalışmasında ise böyle bir artış görülmemiştir. Bu tutarsız sonuçlar, daha fazla çalışma gereksinimi ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, T2DM hastaları hem artmış ASKVH riski hem de artmış kronik enflamatuvar risk nedeniyle kolşisin tedavisinden daha fazla fayda sağlayabilecek hasta grubu gibi durmaktadırlar. Ancak bu hastalarda yapılmış klinik çalışmalar bu konuda net yargıya varmak açısından yeterli değildir. COLCOT-T2D çalışması, bilinen KAH olmayan T2DM hastalarında kolşisinin ASKVH olaylarını azaltıp azaltmayacağını değerlendirmek üzere planlanmış geniş ölçekli (10.000 hasta dahil edilmesi planlanmaktadır) bir çalışma olup, sonuçlandığında bu konuya biraz daha açıklık getirecektir (NCT05633810).

Kolşisinin Obezite ve/veya Metabolik Sendrom ile İlişkili Hastalıklardaki Olası Faydaları

Obezite ve MS, enflamasyonla yakından ilişkilidir. Kolşisinin obezite veya MS hastalarında enflamatuvar aktiviteyi kontrol etmek için potansiyel bir tedavi olarak kullanımı henüz insan çalışmalarında ele alınmamıştır. Ancak özellikle NLRP3 enflamazomunun baskılanması, obez hastalardaki kronik enflamasyonun ana bileşenlerinden biri olduğu için tedavide potansiyel bir hedeftir.¹⁰⁷ Hayvan modellerinde, kolşisin ile tedavi edilen obezite ve MS'li

ratlarda enflamasyonun ve ventriküler fibrozisin azaldığı, kardiyak protein ekspresyonunun modüle edildiği, aritmiye duyarlılığın azaldığı ve kilo kaybının tetiklendiği gösterilmiştir.¹⁰⁸

Kolşisinin kilo kaybı üzerindeki etkileriyle ilgili araştırmalar sınırlıdır. Şu ana kadar yapılan yalnızca bir pilot çalışma, kolşisinin obezite veya MS olan erişkinlerde enflamatuvar belirteçleri azaltabileceğini, metabolik ve KV sonuçları iyileştirebileceğini göstermiştir.¹⁰⁶

Obezite ve MS ile yakından ilişkili bir patoloji olan karaciğer yağlanması da kolşisinin etkileri araştırılmaktadır. Kolşisin tedavisinin, nedeni ne olursa olsun, hafif ile orta derecede karaciğer sirozu olan hastalarda fibrozis azalmasını sağladığı gösterilmiştir.¹⁰⁹ Nikolaidis ve arkadaşları tarafından¹¹⁰ yürütülen bir RKC'de, kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit C ve yağlı karaciğer hastalığı) olan hastalarda en az 12 ay boyunca kolşisin tedavisi uygulandığında periferik kan T lenfositlerinin CD4:CD8 oranında ve serum albümin seviyelerinde artış görülmüştür. Buna karşılık, 24 aylık tedavi sonrasında, kolşisin alan hastalarda amino-terminal prokollajen peptid III (PIIINP) serum seviyelerinde azalma görülmüştür. Bu belirteç, fibrojeniz sürecinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak, MS ve obezitede artmış olan kronik enflamasyonun kolşisin tarafından geriletebileceğine dair veriler, henüz sadece bu endikasyonla kullanımını destekleyebilecek seviyede değildir.

KALP YETERSİZLİĞİ, ATRİYAL FİBRİLASYON, SEREBRAL VE PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKLARDA KOLŞİSİN VE DİĞER ANTI-ENFLAMATUVAR TEDAVİLER

KAH ve perikardit gibi hastalıklarda enflamasyonun neden-sonuç ilişkisi gösterilmesi ve bu hastalıklarda anti-enflamatuvar tedavilere iyi yanıt alınması, KY, periferik vasküler hastalıklar ve atriyal fibrilasyonda da kolşisinin tedavi potansiyelinin olabileceğini düşündürmüştür. Ancak COLCOT ve LoDoCo2 çalışmalarında semptomatik KY dışlama kriteridir.

Kalp Yetersizliğinde Anti-enflamatuvar Tedaviler

Heterojen bir sendrom olan KY'de spesifik bir enflamasyondan ziyade, kompleks enflamatuvar yolların aktivasyonu söz konusudur ve ilişki iki yönlüdür.¹¹¹ Yani KY gelişiminde enflamasyonun rolü olduğu kadar KY'nin kendisi de gerek sistemik dolaşım gerekse de gastrointestinal sistem üzerinden enflamasyonu aktive edebilmektedir.

Her ne kadar enflamasyon tüm EF spektrumundaki KY patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynasa da; akut KY'de sistemik enflamasyondaki artış daha belirgin olmakta; kronik KY'de enflamatuvar belirteçler korunmuş EF'li KY'de (KEFKY), düşük EF'li KY'ye (DEFKY) göre daha güçlü bir ilişki göstermektedir.¹¹²⁻¹¹⁴ KEFKY hastalarının neredeyse %60'ında sistemik enflamasyonun görülmesi, bu hastalarda T2DM, hipertansiyon, obezite ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin daha sık olmasıyla açıklanabilir.^{115,116}

KY'de anti-enflamatuvar tedavinin etkinliğine yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda iki ilaç, kolşisin ve IL-1β antikorı canakinumab, ön plana çıkmaktadır. Kronik stabil DEFKY hastalarına beta-bloker, renin anjiyotensin sistem inhibitörü, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve diüretik tedavisine ilave olarak 6 ay süreyle günde iki defa 0,5 mg verilen kolşisin ile

plaseboya göre enflamatuvar belirteçlerde (CRP ve IL-6) anlamlı azalma sağlanmasına rağmen, fonksiyonel kapasite veya ölüm ve KY nedeniyle hastanede yatış süresinden oluşan birleşik sonuçta bir fark saptanmamıştır.¹¹⁷

Yakın zamanda yapılan COLICA çalışmasında akut KY hastalarında kolşisin etkisi araştırılmıştır.¹¹⁸ Sol ventrikül EF'den bağımsız olarak akut KY ile başvuran 278 hasta, ilk 24 saat içerisinde kolşisin ve plaseboya randomize edilmiş ve başlangıçta 2 mg yükleme yapıldıktan sonra 8 hafta süreyle günde iki defa 0,5 mg kolşisin idame tedavisine geçilmiştir. Kolşisin tedavisi ile enflamatuvar belirteçlerde (CRP ve IL-6) azalma sağlanmasına rağmen, NT-proBNP düzeyleri ve KY kötüleşmesi açısından kolşisin ve plasebo arasında farklılık görülmemiştir. Ancak, 8 haftalık takip sürecinde kolşisin verilenlerde intravenöz furosemid ihtiyacı daha az olmuştur.

CANTOS çalışmasının alt grup analizinde, daha önce MI geçirmiş ve sol ventrikül EF değeri <%50 olan KY hastalarında IL-18 antikoru canakinumab ile egzersiz kapasitesinde ve EF değerinde düzelme saptanmıştır.¹¹⁹ Ancak bu alt grup analizi tek merkezde ve 30 hasta ile yapıldığı için sonuçların daha geniş çalışmalarla teyide ihtiyacı vardır. Beklentileri karşılamayan bu çalışmalara rağmen çeşitli KY fenotiplerinde, özellikle KEFKY hastalarında anti-enflamatuvar ilaçların etkinliğini araştırarak çalışmalar başlatılmıştır (Ek Tablo 4).

Serebral ve Periferik Vasküler Hastalıklarda

Anti-Enflamatuvar Tedaviler

Kardiyak emboli nedenli olmayan akut inmede düşük doz kolşisin kullanımını test eden iki büyük RKÇ yapılmıştır.^{57,120} CHANCE-3 çalışmasında, iskemik inme veya geçici iskemik atak geçiren ve hsCRP değeri >2 mg/L olan hastalara 24 saat içerisinde verilen kolşisin tedavisi ile inme riskinde azalma saptanamamıştır.⁵⁷ Benzer hastaların dahil edildiği CONVINCENCE çalışmasında hsCRP yüksekliği şartı aranmamış ve düşük doz uzun süreli kolşisin tedavisi (ortalama 33,6 ay) ile hsCRP düzeylerinde azalma sağlanırken, inme riskinde sayısal azalma olsa da istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹²⁰ Kolşisinin iskemik inme üzerine olan etkisini değerlendiren bir meta-analizde, ASKVH olan hastalarda tedaviye kolşisin eklenmesinin iskemik inme ve MACE oranlarını azalttığı gösterilmiştir.¹²¹ Serebral ve periferik vasküler hastalıklarda anti-enflamatuvar tedavinin faydalı olabileceği gösterilmiş olduğundan, bu konuda farklı dizaynlarla planlanmış en az iki büyük klinik çalışma devam etmektedir ve bu çalışmaların sonuçlarının önümüzdeki yıllarda klinik pratiğe yön vermesi beklenmektedir (Ek Tablo 5).

Atriyal Fibrilasyonda Anti-enflamatuvar Tedaviler

Enflamatuvar biyobelirteçler, özellikle IL-6, KV hastalığı olanlarda ve postoperatif dönemde gelişen veya tekrarlayan atriyal fibrilasyon (AF) ile güçlü ve bağımsız bir ilişki göstermektedir.¹²²⁻¹²⁴ Bununla birlikte COP-AF çalışmasında, majör kalp dışı torasik cerrahi sonrasında kolşisin tedavisinin klinik olarak önemli AF ataklarını engellemediği saptanmıştır.¹²⁵ Pulmoner ven izolasyonu sonrası verilen kolşisin tedavisinin tekrar AF gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, bu sonuçlar yakın zamanda yapılan IMPROVE-PVI çalışmasında teyit edilememiştir.¹²⁶⁻¹²⁸ Kolşisinin AF tedavisindeki yerini araştırarak çalışmalar devam etmektedir, ancak şu an için planlanmış veya devam eden büyük çaplı bir çalışma bulunmamaktadır (Ek Tablo 6).

KOLŞİSİNİN YAN ETKİLERİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Kolşisin tedavisi, klinik pratikte uzun süredir kullanılmakta ve güvenilir kabul edilmekle birlikte, özellikle ASKVH olaylarının tekrarının önlenmesi amacıyla endikasyon alması sonrasında kardiyoloji pratiğinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Tedavi başlanmadan önce, kolşisin tedavisinin kontrendike olduğu hastalar ve ilaç-ilac etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Kolşisin Tedavisiyle Gastrointestinal Yan Etki Gelişen Hastaya Yaklaşım

Gastrointestinal (GI) intolerans, kolşisin kullanımının en sık yan etkisi olup tedaviye başlandıktan sonraki ilk günlerde, hatta bazen ilk saatlerde bulantı, kusma, ishal ve karında kramplar gibi yakınmalarla ortaya çıkar. Bu yan etkiler dozla ilişkilidir ve günlük ≥ 1 mg doz alan hastaların yaklaşık %20'sinde, KV çalışmalarda kullanılan günlük 0,5 mg dozu alan hastaların yaklaşık %10'unda (%2-34) görülür.¹²⁹ RKÇ meta-analizlerinde, GI yan etkiler nedeniyle kolşisin tedavisini bırakma veya hastaneye yatış sıklığı plaseboya göre 1,6 kat fazla bulunmuştur.¹³⁰ Ancak çalışma tasarımları arasında ciddi heterojenite mevcuttur ve büyük çalışmalarda tedavi bırakma oranı plaseboya benzerdir.¹³¹ Örneğin, CLEAR SYNERGY çalışmasının ilk tasarımında kolşisin dozu tedavinin ilk üç ayı için kiloya göre belirlenmiş (kilosu ≥ 70 kg olan hastalara günde iki kez 0,5 mg kolşisin veya plasebo; <70 kg olanlara günde bir kez 0,5 mg doz veya plasebo), sonrasında tüm hastalar düşük doz tedavi almıştır.⁶⁶ Ara analizler, beklenenden daha yüksek ilaç kesilme oranları gerçekleştiğini gösterince çalışma protokolü, tüm hastalara günde bir kez 0,5 mg dozda kolşisin veya plasebo şeklinde değiştirilmiştir. Çalışma bitiminde ilaç kesme oranı kolşisin ve plasebo grupları arasında benzer bulunmuştur (%25,9'a karşı %25,5). COLICA çalışmasında, kolşisin görece daha yüksek dozlarda (2 mg'lık yükleme ve 8 hafta boyunca günde iki kez 0,5 mg'lık idame dozunda) kullanılmış; diyare yan etkisi kolşisin grubunda biraz daha sık olmakla birlikte (%12,2'ye karşı %9,6, P = 0,512), kalıcı ilaç bırakılmasına yol açmamıştır (%8,5'e karşı %8,8).¹¹⁸

Kolşisin kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde asemptomatik hafif yükselmeler görülebilir. LoDoCo2 çalışmasında, büyük çoğunluğu (%94) statin kullanmakta olan koroner hastalarda alanin transaminaz (ALT)'da normalin üst sınırının üç katından az yükselme, plasebodan daha yaygın (kolşisinle %27,5'e karşı plasebo %17,4); ancak üç kattan fazla yükselme ise nadir ve plaseboya benzer oranda görülmüştür.¹³² Hepatotoksisite ile ise neredeyse hiç karşılaşılmamıştır.⁷⁹

GI yan etkilerden ve olası toksisiteden korunmada ilk adım, yan etki beklenebilecek hastaların belirlenmesidir. Klinik çalışmalarda, enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn veya ülseratif kolit), kronik diyare, peptik ülser, modifiye Rankin ölçeğinin ≥ 2 puan olması, karaciğer işlev bozukluğu (AST veya ALT değerinin normalin iki veya üç katından fazla olması), karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit, ciddi karaciğer yetmezliği veya herhangi bir ciddi GI hastalık öyküsü dışlama kriteridir. Bu hastalarda kolşisin kullanımı kontrendikedir.

Tedavi sürecinde ortaya çıkan GI yan etkiler, tedaviye devam edilmesiyle birkaç gün veya hafta içinde kendiliğinden düzelebilir ya da ilacın kesilmesiyle ortadan kalkar.¹³³ Doz azaltımı da önerilen seçeneklerdendir. CLEAR-SYNERGY çalışmasında, ishal gelişen

Tablo 1. Kolşisin ile ilaç etkileşimi oluşturabilecek CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleri

İlaç sınıfı	Etki	Klinik uygulama
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri		
İtrakonazol, Ketokonazol, Vorikonazol Klaritromisin, Telitromisin Atazanavir, Nelfinavir, Ritonavir	Kolşisin plazma seviyelerinde önemli artışlar olabilir.	• Kolşisinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. • Makrolid antibiyotikler arasında azitromisin tercih edilmeli, mümkün değilse, ilk antibiyotik uygulamasından 2 gün önce kolşisin kesilmeli veya seçilmiş olgularda dozu azaltılmalı veya doz aralığı uzatılmalıdır.
Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri		
Amiodaron, Dronedaron Amprenavir Aprepitant Diltiazem, Verapamil Eritromisin, Siprofloksasin Flukonazol Fluvoksamin Siklosporin	Kolşisin plazma konsantrasyonunda belirgin artış beklenir.	• Hastaları kolşisin toksisitesi belirtileri açısından izleyin. • Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda birlikte kullanımdan kaçının. • Düşük doz kolşisin kullanımında verapamil ve diltiazem için doz ayarlaması gerekmez. Hastaların yakın izlemi gerekir.
Greyfurt veya greyfurt suyu	Greyfurt suyu kolşisine maruziyeti artırır.	• Hastalara kolşisin kullanırken greyfurt veya greyfurt suyundan kaçınmaları önerilir.
Güçlü P-glikoprotein inhibitörleri		
İtrakonazol, Ketokonazol Klaritromisin	Kolşisin plazma düzeylerinde önemli artış beklenmektedir.	• Kolşisinin güçlü P-glikoprotein inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı kontrendikedir.
Hafif/orta güçte P-glikoprotein inhibitörleri		
Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Karvedilol, Verapamil, Kinidin Tikagrelor, Ranolazin Klaritromisin, Ritonavir Siklosporin	Kolşisin plazma düzeylerinde önemli artış beklenmektedir	• Siklosporin için kolşisin dozunun %75 oranında azaltılması veya doz aralığının uzatılması (her 2 günde bir) önerilmektedir.

hastalarda hekimler kolşisin/plasebo dozunu iki günde bir kez veya günde yarım tablet olarak azaltabilmiş ve hastalar bu şekilde ilaca devam edebilmiştir. Ancak GI intoleransın, miyelotoksikite veya nörotoksitenin ilk bulgusu olabileceği için bu yönde değerlendirme yapılması da önerilir.

Kolşisin Ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Kolşisin, birçok ilacın metabolize edilmesi ve eliminasyonundan sorumlu sitokrom P3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein efluks taşıyıcılarının substratıdır. İnce barsak ve karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla kapsamlı bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar. P-glikoprotein efluks sistemi ise hem böbrek hem de hepatobiliyer yoldan kolşisinin temizlenmesinde rol oynar. Bu iki önemli metabolik yolu etkileyen farmasötik ajanlar, kolşisinin plazma konsantrasyonunu değiştirip toksik etkilere neden olabilir. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, kolşisin seviyelerinde iki kat artışa neden olabilirken; P-glikoprotein sistemini orta veya şiddetli şekilde inhibe eden ilaçların uygulanması, kolşisin seviyelerini dört katına çıkarabilir (Tablo 1).¹³⁴

FDA'nın Yan Etki Bildirim Sistemi (FAERS) veri tabanı üzerinden yapılan bir araştırmada, kolşisin toksisitesiyle ilişkili istenmeyen olayların (yani rabdomiyoliz/miyopati, agranülositoz, kanama, akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, aritmi, torsade de pointes/QT uzaması ve KY) en sık HIV için kullanılan atazanavir ile gerçekleştiği; bu vakaların %61'inin hastaneye yatış, %24'ünün ise ölümlle sonuçlandığı bildirilmiştir.¹³⁵

İlaç etkileşimlerine karşı öncelikli önlem, hasta seçimidir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kolşisin kullanımı kontrendikedir. Klinik araştırmalarda, son 14 gün içinde klaritromisin, eritromisin, telitromisin, siklosporin, ketokonazol veya itrakonazol almış olmak ya da eş zamanlı HIV'e karşı antiretroviral ilaçlarla tedavi görüyor olmak dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Potansiyel ilaç etkileşimlerine karşı alınabilecek önlemler arasında, kolşisin dozunun %75'e kadar azaltılması, doz aralığının uzatılması ve gerekirse uygulama zamanının ertelenmesi yer almaktadır. Ciddi etkileşim riski taşıyan ilaçlar kullanılacaksa kolşisin kesilmeli; diğer ilacın kullanımı bittikten sonra, uygun hastalarda tedaviye tekrar başlanmalıdır.

Statinlerin kolşisinle birlikte kullanımı genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda, statinle ilişkili miyopati açısından bir fark bulunmamıştır.¹³⁶ Bununla birlikte, kombinasyon tedavisiyle rabdomiyoliz olguları raporlanmıştır ve gerçek yaşamda risk, klinik araştırmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek olabilir. FAERS veri tabanını inceleyen bir çalışmada, eş zamanlı statin ve kolşisin kullanımı sırasında gelişen 255 rabdomiyoliz olgusu değerlendirilmiş ve 65 yaşını geçmiş kişilerde riskin nispeten daha yüksek olabileceği bildirilmiştir.¹³⁷ Bu durum, karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu gibi komorbiditelerin de ilaç etkileşimi riskini artırdığını düşündürmektedir.¹³⁸ Potansiyel etkileşim riskini azaltmak için, düşük-orta yoğunluklu statin olarak pitavastatin veya pravastatin; yüksek yoğunluklu bir statin gerektiğinde ise atorvastatin yerine rosuvastatin tercih edilebilir.¹³⁹

Tablo 2. Güncel kardioloji tedavi kılavuzlarında aterosklerotik KV hastalıkları tedavisinde kolşisin kullanım önerileri

Tedavi kılavuzu	Endikasyon	Öneri düzeyi	Kanıt düzeyi
ESC, 2021 KV Hastalıklardan Korunma ¹⁴²	Optimal medikal tedaviye rağmen kontrolsüz risk faktörleri veya tekrarlayan kardiyak olayları olan hastalarda, KV hastalıkların sekonder korunmasında düşük doz kolşisin düşünülebilir.	IIb	A
AHA, 2023 Kronik Koroner Hastalık Yönetimi Kılavuzu ¹⁴¹	Kronik koroner hastalığı olan hastalarda, tekrarlayan ASKVH riskini azaltmak için tedaviye kolşisin eklenmesi düşünülebilir.	IIb	B-R
ESC, 2023 Akut Koroner Sendrom ⁸⁰	Optimal tedaviye rağmen tekrarlayan olay geçirenlerde veya diğer risk faktörleri yeterince kontrol edilemiyorsa, düşük doz kolşisin (0,5 mg/gün) kullanımı düşünülebilir.	IIb	A
ESC, 2024 Kronik Koroner Sendrom ⁷	Kronik koroner sendromlu hastalarda, miyokard infarktüsü, inme ve revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla düşük doz kolşisin (0,5 mg/gün) tedavisi düşünülmelidir.	IIa	A
AHA, 2025 Akut Koroner Sendrom ¹⁴⁰	Akut koroner sendrom sonrasında, MACE riskini azaltmak için düşük doz kolşisin kullanımı düşünülebilir.	IIb	B-R

AHA, American Heart Association; ASKVH, Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; ESC, European Society of Cardiology; MACE: Major olumsuz kardiyak olay.

Kronik Böbrek Hastalığında Kolşisin Tedavisi

Kolşisin, ağırlıklı olarak karaciğerden, %10–20 oranında da böbrekten atılarak elimine edilir. Böbrek yetmezliğinin varlığı, kolşisin düzeyinin artmasına ve kan diskrazilerinin gelişimine neden olabilir. FDA ürün bilgisinde, düşük doz kolşisinin kreatinin klirensi 15 mL/dak/1,73 m²'den az olan hastalarda kontrendike olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de ise, tüm hasta grupları için geçerli olan kısa ürün bilgisinde kreatinin klirensi <10 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda kolşisin kontrendike kabul edilmiş; kreatinin klirensi 10–50 mL/dak/1,73 m² arasında olan erişkinlerde normal dozun yarısı (günde en fazla 3 mg) önerilmiştir. Kardioloji alanındaki klinik çalışmalarda ise genellikle tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 30 mL/dak/1,73 m²'nin (COLICA, CLEAR-SYNERGY), bazı çalışmalarda ise <50 mL/dak/1,73 m²'nin altının (LoDoCo2, CHANCE-3) dışlanma kriteri olarak kabul edildiği görülmektedir.

Serum kolşisin düzeyinin güvenli üst sınırı genellikle 3,0 mg/L olarak kabul edilir ve KV koruma amacıyla önerilen 0,5 mg/lık günlük dozda, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda serum seviyelerinin bu sınırın altında kaldığı bilinmektedir.¹²⁹ Ancak herhangi bir derecede böbrek yetmezliği varlığında (eGFR <60 mL/dak/1,73 m²), kolşisin seviyeleri bu 3,0 mg/L eşiğini aşabilir.

Kolşisin kendisinin böbrek işlevlerine doğrudan olumsuz bir etkisi yoktur. LoDoCo2 çalışmasında, eGFR ≥45 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda uzun süreli düşük doz kolşisin kullanımının böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁶² Ancak yaşın ve KV risk faktörlerinin etkisiyle eGFR zamanla azaldığı için, düşük böbrek rezervine sahip hastalarda uzun süreli düşük doz kolşisin kullanımı riskli olabilir. Bu nedenle, düşük doz kolşisinin güvenlik verileri netleşene kadar 45 mL/dak sınırının, ilaca başlama için eşik değer olarak kabul edilmesi önerilmektedir.¹³³

TEDAVİ KILAVUZLARI VE KOLŞİSİNİN KLİNİK KULLANIMDAKİ YERİ

Tedavi Kılavuzları

Mevcut literatür ışığında FDA, Haziran 2023'te kolşisin tedavisini, 0,5 mg/gün dozunda, ASKVH tanısı almış veya ASKVH için çoklu risk faktörü olan bireylerde, hsCRP düzeylerinden bağımsız olarak, inme, MI, koroner revaskülarizasyon ve KV ölüm riskini azaltmak amacıyla onaylamıştır.¹⁴⁰ ASKVH tedavisinde kolşisin kullanımı uluslararası tedavi kılavuzlarında önerilmektedir (Tablo 2).^{7,80,140–142}

Türkiye'de kolşisin tedavisi, Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu tarafından; optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan KV hastalık geçirenlerde ve diğer risk faktörlerinin yeterince kontrol edilemediği durumlarda, ASKVH'nın ikincil korunmasında onaylanmıştır.

Aterosklerozun İkincil Korunmasında Kolşisin Kullanımı: Uzman Görüşü

Anti-enflamatuvar tedavilerin ASKVH tedavisinde kullanımı ile ilgili uzman görüşü önerileri Tablo 3'te belirtilmiştir. Mevcut çalışmalarda, sadece kolşisin tedavisinin 0,5 mg/gün dozunda klinik sonuçları azalttığı gösterilmiştir. Canakinumab dışındaki diğer anti-enflamatuvar ilaç çalışmalarında klinik fayda gösterilememiştir. Canakinumab tedavisinin ise henüz ASKVH'de rutin kullanımı yoktur.

ASKVH tüm spektrumunda, kolşisin tedavisi başlanması düşünülebilir. Çalışmalar, tekrarlayan olayların önlenebileceğini göstermekle birlikte, kolşisin tedavisi başlanması için net bir zamanlama belirtmemektedir. Hastanın etkili LDL-K düşürücü tedavi aldığı ve LDL-K hedeflerine ulaştığından emin olunmalıdır. hsCRP >2 mg/L saptanması tedavi için ek bir gerekçe olabilir. LDL-K hedefine ulaşılamamış veya hsCRP yüksekliği saptanan hastalarda rezidü risk varlığı düşünülmeli ve kolşisin tedavisi başlanması düşünülmelidir.

Tablo 3. ASKVH Tedavisinde anti-enflamatuvar ilaç kullanımı için uzman görüşü önerileri

Kolşisin başlamadan önce ilaç-ilaç etkileşimi ve kontrendikasyon açısından bireysel değerlendirme yapılmalıdır.	♥
Kolşisin tedavisi başlanan hastalar, ilaç-ilaç etkileşimi ve tolerabilite açısından takip edilmelidir.	♥
ASKVH hastalarında öncelikli olarak kılavuzlarca önerilen OMT kullanılmalıdır. LDL-K, kan basıncı ve metabolik tedavi hedeflerine ulaşmaya çalışılmalıdır.	♥
Kronik koroner sendrom hastası:	
• OMT'ye rağmen tekrarlayan ASKVH geçiren hastalarda kolşisin başlanması önerilir.	♥
• OMT'ye rağmen kontrolsüz risk faktörleri varlığı veya tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalarda kolşisin eklenmesi önerilir.	♥
• Miyokard infarktüsü, inme ve revaskülarizasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla tedaviye kolşisin eklenmesi önerilir.	♥
Akut koroner sendrom hastası:	
• Kolşisin tedavisi taburculuk sonrası ilk kontrolden itibaren (3-6 ay) başlanabilir.	♥
• STEMI de hastane içi kolşisin tedavisi önerilmez.	♥
Rezidü enflamatuvar riski değerlendirmek için hsCRP veya CRP bakılması düşünülebilir.	♥
Kolşisinin primer korunma amacıyla rutin kullanımı şu an için önerilmez.	♥
Öneri sınıfları: ♥: Uygulanması kuvvetle önerilir, ♥: Uygulanması önerilir, ♥: Uygulanması düşünülebilir, ♥: uygulanması zararlıdır veya faydası gösterilememiştir. ASKVH, Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; CRP, C-reaktif protein; hsCRP, Yüksek duyarlılık CRP; LDL-K, Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; OMT, Optimal tıbbi tedavi; STEMI, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü.	

KKS ve USAP hastalarında akut miyokardiyal hasar minimal veya hiç olmadığından kolşisin tedavisi 0,5 mg/gün dozunda revaskülarizasyonu takiben veya hasta takibinin herhangi bir anında başlanabilir. Kolşisin tedavisinden en fazla fayda gören hastalar, lipid ve diğer majör risk faktörleri kontrol edilmiş olmasına rağmen tekrarlayan AKS geçiren hastalardır. Bu hastalarda özellikle hsCRP veya CRP de yüksekse kolşisin tedavisi kuvvetle düşünülmelidir. KKS olup hiç AKS öyküsü olmayan hastalar kolşisin çalışmalarında düşük oranda temsil edilmişlerdir. Bu hastalarda, aterosklerozun enflamatuvar bir hastalık olduğu düşüncesi ile tedavi başlamak uygun olabilir.

Doku onarımı yönündeki enflamatuvar yanıtın baskın olduğu STEMI olgularında onarım süreci tamamlandıktan sonra kolşisin başlanması daha uygun olacaktır. KKS çalışmalarından elde edilen bilgi, 6 ay ve sonrasında kolşisinin güvenli kullanılabileceğini ve faydalı etki sağlayabileceğini göstermektedir. Güncel pratikte, STEMI sonrası ilk 3 ayda hastalarda akut fazın tamamlandığı kabul edilebilir. Bu nedenle, AKS hastalarının 3-6. ay kontrollerinde kolşisin tedavisine kontrendike bir durum yoksa başlanabilir. Ancak, özellikle STEMI veya geniş miyokard hasarı ile ilişkili NSTEMI vakalarında, klinik faydası gösterilemediğinden hastane içi başlanması önerilmez.

KANITTA GRİ ALANLAR

Ateroskleroz ve MI patofizyolojisi çok faktörlü olduğundan, spesifik anti-enflamatuvar tedavilerin klinik sonuçları üzerine etkileri henüz kesinleşmemiştir. Anti-enflamatuvar tedavilerin etkisi iki yönlüdür. Enflamasyonun baskılanması iyileşme ile sonuçlanabileceği gibi aşırı baskılanma enfeksiyona yatkınlık da oluşturabilir. Uzlaş raporunda detaylı tartışıldığı üzere, günde 0,5 mg kolşisin tedavisi özellikle KKS hastalarında tekrarlayan ASKVH

olay riskinde azalma sağlamaktadır. AKS hastalarında ve özellikle STEMI'da veya hastane içi (özellikle pPKG esnasında) başlanmasının faydası gösterilemediğinden önerilmez. Ancak, CLEAR-SYNERGY çalışması hasta popülasyonunun, çoğunlukla STEMI hastalarından oluştuğu ve NSTEMI ve USAP hasta oranının çok düşük olduğu unutulmamalıdır. CLEAR-SYNERGY çalışmalarının dahil edildiği güncel meta-analizler kolşisin tedavisinin klinik faydasının olduğu yönünde raporlanmıştır. Tedavi kılavuzları, kolşisin tedavisini geniş bir hasta popülasyonunda önermekle birlikte, gerçek yaşamda kardiyologlar arasında kullanımı yetersizdir.¹⁴³ Bu da klinik pratikte, hasta takibi konusunda eksiklikler doğurmaktadır. Örneğin, kolşisin tedavisi alan bir hastanın, tekrar PKG ihtiyacı olması, AKS (özellikle STEMI) ile yatışının yapılması veya KY semptomlarının ortaya çıkması gibi klinik durumlarda kolşisin tedavisinin ne şekilde yönetileceği net değildir. Özellikle kardiyoloji pratiğinde, klinik tecrübe oluşuncaya kadar hastaların ilaç-ilaç etkileşimi ve yan etkiler açısından takip edilmesi uygun olacaktır.

SONUÇ

Kronik steril enflamasyon, ateroskleroz gelişimi ve klinik olayların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Farklı anti-enflamatuvar tedavilerin, ASKVH tedavisinde kullanımı test edilmiştir. Mevcut çalışmalar, canakinumab ve kolşisin için pozitif ve klinik pratikte kolşisin 0,5 mg/gün tedavisi ön plana çıkmaktadır. Kolşisin tedavisi, tekrarlayan ASKVH'ların önlenmesi amacıyla, özellikle risk faktörleri yeterince kontrol edilememiş bireylerde, diğer tedavilere ek olarak başlanabilir. Bilimsel kanıtlar, özellikle KKS hastalarında kullanımı yönünde olmakla birlikte, AKS hastalarında da hastanın bireysel özellikleri değerlendirilerek 3-6 ay içinde başlanması düşünülebilir. Vasküler

hastalıkların sekonder korunmasında, aspirin ve lipid düşürücü tedavilerden sonra enflamasyonun kontrolü amacıyla kolşisin etkili, güvenli ve ucuz bir tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Özellikle statin ve kolşisin sabit doz kombinasyonları kullanımı gündeme gelebilir. Gelecekteki çalışmalar, kolşisin tedavisinin ASKVH, KY, AF gibi KV hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolü ve klinik pratikte kullanımı konusunda veriler sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarların kurumları, araştırma desteği, danışmanlık ve/veya konuşmacı ücretleri karşılığında aşağıda listelenen firmalardan ödeme almıştır.

Barış Güngör: Abbott, Abdi İbrahim, Amgen, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, MSD, Recordati, Roche, Sanovel.

Özcan Başaran: Abdi İbrahim, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Recordati, MSD.

Meral Kayıkçıoğlu: Abbott, Abdi İbrahim, Amgen, Chiesi, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Ionis Pharmaceuticals, Medpace, Lib-Therapeutics, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Recordati, Ultragenyx, Humanis.

Ahmet Temizhan: Recordati.

Mehmet Birhan Yılmaz: Bayer, Novartis, Amgen, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Albert Health.

Aytekin Oğuz: Abdi İbrahim, Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Bilim İlaç, Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Recordati, Sanovel, Servier.

Dilek Ural: Yok.

Lale Tokgözoğlu: Abbott, Amarin, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Pfizer, Ultragenyx, Zentiva.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: Authors' institutions have received payments for research support, consultancy, and/or speaker fees from the companies listed below.

Barış Güngör: Abbott, Abdi İbrahim, Amgen, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, MSD, Recordati, Roche, Sanovel.

Özcan Başaran: Abdi İbrahim, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Recordati, MSD.

Meral Kayıkçıoğlu: Abbott, Abdi İbrahim, Amgen, Chiesi, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Ionis Pharmaceuticals, Medpace, Lib-Therapeutics, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Recordati, Ultragenyx, Humanis.

Ahmet Temizhan: Recordati.

Mehmet Birhan Yılmaz: Bayer, Novartis, Amgen, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Albert Health.

Aytekin Oğuz: Abdi İbrahim, Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Bilim İlaç, Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Recordati, Sanovel, Servier.

Dilek Ural: None.

Lale Tokgözoğlu: Abbott, Amarin, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Pfizer, Ultragenyx, Zentiva.

Funding: The authors declared that this study received no financial support.

Kaynaklar

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. [CrossRef]
2. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(8):522–542. [CrossRef]
3. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in Human Heart Failure: Major Mediators and Therapeutic Targets. *Front Physiol*. 2021;12:746494. [CrossRef]
4. Mazhar F, Faucon AL, Fu EL, et al. Systemic inflammation and health outcomes in patients receiving treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2024;45(44):4719–4730. [CrossRef]
5. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):712–723. [CrossRef]
6. Khan MS, Talha KM, Maqsood MH, et al. Interleukin-6 and Cardiovascular Events in Healthy Adults: MESA. *JACC Adv*. 2024;3(8):101063. [CrossRef]
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–3537. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025;46(16):1565. [CrossRef]
8. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*. 2024;20(1):32–44. [CrossRef]
9. Okan T, Topaloğlu C, Altın C, Doruk M, Yılmaz MB. Pentraxin 3: A Marker for the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2025;53(2):87–92. [CrossRef]
10. Xu Y, Ye J, Wang M, et al. The expression of interleukin-25 increases in human coronary artery disease and is associated with the severity of coronary stenosis. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(3):151–159. [CrossRef]
11. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. [CrossRef]
12. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. [CrossRef]
13. Shakour N, Ruscica M, Hadizadeh F, et al. Statins and C-reactive protein: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(6):1432–1439. [CrossRef]
14. Räber L, Koskinas KC, Yamaji K, et al. Changes in Coronary Plaque Composition in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1518–1528. [CrossRef]
15. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J*. 2015;36(8):472–474. [CrossRef]
16. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, et al.; META-LIPID Group. Effect of lipid-lowering therapies on C-reactive protein levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Res*. 2024;120(4):333–344. [CrossRef]
17. Bray JH, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108368. [CrossRef]
18. Bray JH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1806–1822. [CrossRef]

19. Verma S, Bhatta M, Davies M, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101737. [\[CrossRef\]](#)
20. Punnanithinont N, Kambalapalli S, Iskander B, et al. "Anti-inflammatory Therapies in Atherosclerosis - Where are we going?". *Curr Atheroscler Rep*. 2024;27(1):19. [\[CrossRef\]](#)
21. Kleveland O, Kunszt G, Brattlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2406-2413. [\[CrossRef\]](#)
22. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. [\[CrossRef\]](#)
23. Ridker PM. From RESCUE to ZEUS: will interleukin-6 inhibition with ziltivekimab prove effective for cardiovascular event reduction? *Cardiovasc Res*. 2021;117(11):e138-e140. [\[CrossRef\]](#)
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. [\[CrossRef\]](#)
25. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377-384. [\[CrossRef\]](#)
26. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014941.
27. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al.; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762. [\[CrossRef\]](#)
28. Margină D, Ungurianu A, Purdel C, et al. Chronic Inflammation in the Context of Everyday Life: Dietary Changes as Mitigating Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):4135. [\[CrossRef\]](#)
29. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-2372. [\[CrossRef\]](#)
30. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-1696. [\[CrossRef\]](#)
31. Wang X, Xu Q, Liu W, et al. Dietary inflammatory index and its associations with cardiovascular diseases and cancer: Evidence from NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analysis. *Exp Gerontol*. 2025;199:112665. [\[CrossRef\]](#)
32. King DE, Xiang J. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Diabetes Severity. *J Am Board Fam Med*. 2019;32(6):801-806. [\[CrossRef\]](#)
33. Ma Q, Zhang Y, Zhang D, et al. The relationship between dietary inflammatory index and all-cause and cardiovascular disease-related mortality in adults with metabolic syndrome: a cohort study of NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1417840. [\[CrossRef\]](#)
34. Scheiber A, Mank V. *Anti-Inflammatory Diets*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
35. Yu X, Pu H, Voss M. Overview of anti-inflammatory diets and their promising effects on non-communicable diseases. *Br J Nutr*. 2024;132(7):898-918. [\[CrossRef\]](#)
36. Szypowska A, Zatońska K, Szuba A, Regulska-Iłlow B. Dietary Inflammatory Index (DII)® and Metabolic Syndrome in the Selected Population of Polish Adults: Results of the PURE Poland Sub-Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1056. [\[CrossRef\]](#)
37. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'i H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. [\[CrossRef\]](#)
38. Pereira M, Liang J, Edwards-Hicks J, et al. Arachidonic acid inhibition of the NLRP3 inflammasome is a mechanism to explain the anti-inflammatory effects of fasting. *Cell Rep*. 2024;43(2):113700. [\[CrossRef\]](#)
39. Koppold DA, Breinlinger C, Hanslian E, et al. International consensus on fasting terminology. *Cell Metab*. 2024;36(8):1779-1794.e4. [\[CrossRef\]](#)
40. Mulas A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Lin S, Pavlou V, Varady KA. Effect of intermittent fasting on circulating inflammatory markers in obesity: A review of human trials. *Front Nutr*. 2023;10:1146924. [\[CrossRef\]](#)
41. Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol*. 2010;16(11):1304-1313. [\[CrossRef\]](#)
42. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007;131(5):1557-1566. [\[CrossRef\]](#)
43. Elisia I, Lam V, Cho B, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep*. 2020;10(1):19480. [\[CrossRef\]](#)
44. Vitali C, Peters RJB, Janssen HG, Nielen MWF. Microplastics and nanoplastics in food, water, and beverages; Part I. occurrence. *TRAC*. 2023;157:116819. [\[CrossRef\]](#)
45. Gündoğdu S. Contamination of table salts from Turkey with microplastics. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2018;35(5):1006-1014. [\[CrossRef\]](#)
46. Kadac-Czapska K, Knez E, Grembecka M. Food and human safety: the impact of microplastics. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(11):3502-3521. [\[CrossRef\]](#)
47. Ali N, Katsouli J, Marczylo EL, Gant TW, Wright S, Bernardino de la Serna J. The potential impacts of micro-and-nano plastics on various organ systems in humans. *EBioMedicine*. 2024;99:104901. [\[CrossRef\]](#)
48. Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, et al. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2024;390(10):900-910. [\[CrossRef\]](#)
49. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Med Health Sci*. 2020;2(1):1-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Feuth T. Interactions between sleep, inflammation, immunity and infections: A narrative review. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(10):e70046. [\[CrossRef\]](#)
51. Ravi M, Miller AH, Michopoulos V. The Immunology of Stress and the Impact of Inflammation on the Brain and Behavior. *BJPsych Adv*. 2021;27(Suppl 3):158-165. [\[CrossRef\]](#)
52. Serbetci T, Ceylan B. The Role of Colchicine and Potential Medicinal Plants in the Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Int J Life Sci Biotechnol*. 2023;6(1):119-142. [\[CrossRef\]](#)
53. Toplan GG, Güler Ç, Mat A. Importance of Colchicum species in modern therapy and its significance in Turkey. *J Fac Pharm Ist Univ*. 2016;46(2):129-144.
54. Thompson PL, Nidorf SM. Colchicine: an affordable anti-inflammatory agent for atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):467-473. [\[CrossRef\]](#)
55. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Ther*. 2023;45(11):1029-1033. [\[CrossRef\]](#)

56. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, Gehrig T, Gyöngyösi M, Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med*. 2022;7(6):1259-1271. [\[CrossRef\]](#)
57. Li J, Meng X, Shi FD, et al.; CHANCE-3 Investigators. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2024;385:e079061. [\[CrossRef\]](#)
58. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207. [\[CrossRef\]](#)
59. Ridker PM, Lei L, Louie MJ, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation*. 2024;149(1):28-35. [\[CrossRef\]](#)
60. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293-1301. [\[CrossRef\]](#)
61. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. [\[CrossRef\]](#)
62. Van Broekhoven A, Mohammadnia N, Silvis MJM, et al. End-of-trial inflammatory biomarkers, lipid levels, creatine kinase and markers of renal and liver function in the LoDoCo2 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(Supp_2):ehac544.1266. [\[CrossRef\]](#)
63. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(6-7):395-402. [\[CrossRef\]](#)
64. Hennessy T, Soh L, Bowman M, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;215:62-69. [\[CrossRef\]](#)
65. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):88-94. [\[CrossRef\]](#)
66. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, et al.; CLEAR Investigators. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025 Feb 13;392(7):633-642. [\[CrossRef\]](#)
67. Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237665. [\[CrossRef\]](#)
68. Alam M, Kontopantelis E, Mamas MA, et al. Meta-analysis of the effect of colchicine on C-reactive protein in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2023;34(3):210-215. [\[CrossRef\]](#)
69. Bytçi I, Bajraktari G, Penson PE, Henein MY, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1520-1528. [\[CrossRef\]](#)
70. Los J, Mensink FB, Mohammadnia N, et al. Invasive coronary imaging of inflammation to further characterize high-risk lesions: what options do we have? *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1352025. [\[CrossRef\]](#)
71. West HW, Dangas K, Antoniadis C. Advances in Clinical Imaging of Vascular Inflammation: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;9(5):710-732. [\[CrossRef\]](#)
72. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients with Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 2):305-316. [\[CrossRef\]](#)
73. Yu M, Yang Y, Dong SL, et al. Effect of Colchicine on Coronary Plaque Stability in Acute Coronary Syndrome as Assessed by Optical Coherence Tomography: The COLOCT Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024;150(13):981-993. [\[CrossRef\]](#)
74. Psaltis PJ, Nguyen MT, Singh K, et al. Optical coherence tomography assessment of the impact of colchicine on non-culprit coronary plaque composition after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2025;121(3):468-478. [\[CrossRef\]](#)
75. Devereux S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679-1685. [\[CrossRef\]](#)
76. Verghese D, Hamal S, Ghanem A, et al. Effect of colchicine on progression of known coronary atherosclerosis in patients with STable CoRONary artery disease CoMpared to placebo (EKSTROM) trial-rationale and design. *Am Heart J*. 2024;277:20-26. [\[CrossRef\]](#)
77. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410. [\[CrossRef\]](#)
78. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. [\[CrossRef\]](#)
79. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):28. [\[CrossRef\]](#)
80. Byrne RA, Rossello X, Coughlan J, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *EHJ-ACVC*. 2024;13(1):55-161. [\[CrossRef\]](#)
81. Potere N, Bonaventura A, Abbate A. Novel Therapeutics and Upcoming Clinical Trials Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(12):2371-2395. [\[CrossRef\]](#)
82. Ömür SE, Koyun E, Zorlu Ç, Genç Tapar G, Cabri G. The Association of SYNTAX and Mehran Scores with Inflammation in Patients with Contrast-Induced Nephropathy Secondary to Acute Coronary Syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2024;52(8):543-552. [\[CrossRef\]](#)
83. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients with an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. [\[CrossRef\]](#)
84. Fujisue K, Sugamura K, Kurokawa H, et al. Colchicine Improves Survival, Left Ventricular Remodeling, and Chronic Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2017;81(8):1174-1182. [\[CrossRef\]](#)
85. Shah B, Pillinger M, Zhong H, et al. Effects of Acute Colchicine Administration Prior to Percutaneous Coronary Intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):e008717. [\[CrossRef\]](#)
86. Cole J, Htun N, Lew R, Freilich M, Quinn S, Layland J. Colchicine to Prevent Periprocedural Myocardial Injury in Percutaneous Coronary Intervention: The COPE-PCI Pilot Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(5):e009992. [\[CrossRef\]](#)
87. Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015;132(15):1395-1403. [\[CrossRef\]](#)

88. Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of Colchicine on Myocardial Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-869. [\[CrossRef\]](#)
89. Bouleti C, Viscogliosi S, Bresson D, et al. Colchicine in acute myocardial infarction: cardiovascular events at 1-year follow up. *Open Heart*. 2024;11(1):e002474. [\[CrossRef\]](#)
90. Caesario F, Prasetya I, Rohman MS, et al. Effects of the Low-Dose Colchicine Regimen on Left Ventricular Adverse Remodeling and Systolic Function in Acute Myocardial Infarction Patients with Anterior ST Segment Elevation Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *HSJ*. 2024;5(2):51-56. [\[CrossRef\]](#)
91. Hosseini SH, Talasaz AH, Alidoosti M, et al. Preprocedural Colchicine in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial (PodCAST-PCI). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(4):592-599. [\[CrossRef\]](#)
92. Akrami M, Izadpanah P, Bazrafshan M, et al. Effects of colchicine on major adverse cardiac events in next 6-month period after acute coronary syndrome occurrence; a randomized placebo-control trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):583. [\[CrossRef\]](#)
93. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092-4099. [\[CrossRef\]](#)
94. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-1900. [\[CrossRef\]](#)
95. Tong DC, Bloom JE, Quinn S, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: Two-Year Follow-Up of the Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021;144(19):1584-1586. [\[CrossRef\]](#)
96. Zile MR, Desai AS, Costanzo MR, et al. The GUIDE-HF trial of pulmonary artery pressure monitoring in heart failure: impact of the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2603-2618. [\[CrossRef\]](#)
97. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al.; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199-2209. [\[CrossRef\]](#)
98. Younas A, Awan Z, Khan T, et al. The effect of colchicine on myocardial infarction: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2025;50(1):102878. [\[CrossRef\]](#)
99. Laudani C, Occhipinti G, Greco A, Giacoppo D, Spagnolo M, Capodanno D. A pairwise and network meta-analysis of anti-inflammatory strategies after myocardial infarction: the TITIAN study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2025;11(3):218-229. [\[CrossRef\]](#)
100. Samuel M, Berry C, Dubé MP, et al. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025;46(26):2552-2563. [\[CrossRef\]](#)
101. Nițulescu IM, Ciulei G, Cozma A, Procopciuc LM, Orășan OH. From Innate Immunity to Metabolic Disorder: A Review of the NLRP3 Inflammasome in Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2023;12(18):6022. [\[CrossRef\]](#)
102. Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S, et al. Low-Dose Colchicine in Patients with Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Diabetes Care*. 2024;47(3):467-470. [\[CrossRef\]](#)
103. Mohammadnia N, Los J, Opstal TSJ, et al. Colchicine and diabetes in patients with chronic coronary artery disease: insights from the LoDoCo2 randomized controlled trial. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1244529. [\[CrossRef\]](#)
104. Chu CC, Chen YC, Lin MH, et al. Association between Clinical Use of Colchicine and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Gouty Patients: A Nationwide Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3395. [\[CrossRef\]](#)
105. Younis M. Colchicine has antidiabetic effect and may be an option for type 2 diabetes management. *J Pharmacol Res Dev*. 2020;2(2):7-14.
106. Demidowich AP, Levine JA, Onyekaba GI, et al. Effects of colchicine in adults with metabolic syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1642-1651. [\[CrossRef\]](#)
107. Demidowich AP, Wolska A, Wilson SR, et al. Colchicine's effects on lipoprotein particle concentrations in adults with metabolic syndrome: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2019;13(6):1016-1022.e2. [\[CrossRef\]](#)
108. Lv Z, Chen X, Chen P, et al. Colchicine prevents ventricular arrhythmias vulnerability in diet-induced obesity rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;610:127-132. [\[CrossRef\]](#)
109. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1709-1713. [\[CrossRef\]](#)
110. Nikolaidis N, Kountouras J, Gioulema O, et al. Colchicine treatment of liver fibrosis. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(68):281-285.
111. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1324-1340. [\[CrossRef\]](#)
112. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;365(8):773. [\[CrossRef\]](#)
113. Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e003989. [\[CrossRef\]](#)
114. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1081-1090. [\[CrossRef\]](#)
115. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. [\[CrossRef\]](#)
116. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-1277. [\[CrossRef\]](#)
117. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):131-137. [\[CrossRef\]](#)
118. Pascual-Figal D, Núñez J, Pérez-Martínez MT, et al. Colchicine in acutely decompensated heart failure: the COLICA trial. *Eur Heart J*. 2024;45(45):4826-4836. [\[CrossRef\]](#)
119. Trankle CR, Canada JM, Cei L, et al. Usefulness of Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients with Long-Term Systolic Heart Failure and Elevated C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*. 2018;122(8):1366-1370. [\[CrossRef\]](#)

120. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10448):125-133. [\[CrossRef\]](#)
121. Fiolet ATL, Poorthuis MHF, Opstal TSJ, et al.; Colchicine Cardiovascular Trialists Collaboration. Colchicine for secondary prevention of ischaemic stroke and atherosclerotic events: a meta-analysis of randomised trials. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102835. [\[CrossRef\]](#)
122. Liao YC, Hsieh YC, Hung CY, et al. Statin therapy reduces the risk of ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, and mortality in heart failure patients: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4805-4807. [\[CrossRef\]](#)
123. Peña JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J*. 2012;33(4):531-537. [\[CrossRef\]](#)
124. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017;228:958-966. [\[CrossRef\]](#)
125. Conen D, Ke Wang M, Popova E, et al.; COP-AF Investigators. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1627-1635. [\[CrossRef\]](#)
126. Devereux S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790-1796. [\[CrossRef\]](#)
127. Devereux S, Giannopoulos G, Efremidis M, et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620-628. [\[CrossRef\]](#)
128. Benz AP, Amit G, Connolly SJ, et al.; IMPROVE-PVI Investigators. Colchicine to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024;17(1):e01238. [\[CrossRef\]](#)
129. Robinson PC, Terkeltaub R, Pillinger MH, et al. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2022;135(1):32-38. [\[CrossRef\]](#)
130. Noll G, Borelli WV, Mantovani GP, Martins SCO, Sposato LA. Low-dose colchicine for stroke prevention: A systematic overview of systematic reviews and meta-analyses. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2025;34(2):108167. [\[CrossRef\]](#)
131. Grajek S, Michalak M, Urbanowicz T, Olasińska-Wisniewska A. A Meta-Analysis Evaluating the Colchicine Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:740896. [\[CrossRef\]](#)
132. van Broekhoven A, Mohammadnia N, Silvis MJM, et al. The Effect of Years-Long Exposure to Low-Dose Colchicine on Renal and Liver Function and Blood Creatine Kinase Levels: Safety Insights from the Low-Dose Colchicine 2 (LoDoCo2) Trial. *Clin Drug Investig*. 2022;42(11):977-985. [\[CrossRef\]](#)
133. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur Heart J*. 2024;45(18):1596-1601. [\[CrossRef\]](#)
134. Vrachatis DA, Papathanasiou KA, Giotaki SG, et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. A review. *Toxicol Rep*. 2021;8:1389-1393. [\[CrossRef\]](#)
135. Gómez-Lumbreras A, Boyce RD, Villa-Zapata L, et al. Drugs That Interact with Colchicine Via Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and P-Glycoprotein: A Signal Detection Analysis Using a Database of Spontaneously Reported Adverse Events (FAERS). *Ann Pharmacother*. 2023;57(10):1137-1146. [\[CrossRef\]](#)
136. Alfehaid LS, Farah S, Omer A, et al. Drug-Drug Interactions and the Clinical Tolerability of Colchicine Among Patients With COVID-19: A Secondary Analysis of the COLCORONA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2431309. [\[CrossRef\]](#)
137. Zhang S, Yan MM, Zhao H, Qiu XY, Zhu D. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of colchicine and statins in the real world: identifying the likelihood of drug-drug interactions through the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024;15:1445324. [\[CrossRef\]](#)
138. Schwier NC, Cornelio CK, Boylan PM. A systematic review of the drug-drug interaction between statins and colchicine: Patient characteristics, etiologies, and clinical management strategies. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):320-333. [\[CrossRef\]](#)
139. Hansten PD, Tan MS, Horn JR, et al. Colchicine Drug Interaction Errors and Misunderstandings: Recommendations for Improved Evidence-Based Management. *Drug Saf*. 2023;46(3):223-242. [\[CrossRef\]](#)
140. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. Erratum in: *Circulation*. 2025;151(13):e865. Erratum in: *Circulation*. 2025;151(25):e1098.
141. Writing Committee Members; Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al.. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):833-955. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(18):1808. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(17):1716.
142. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468. [\[CrossRef\]](#)
143. Ridker PM. Colchicine for Cardiovascular Disease: Navigating the Gap Between Evidence, Guidelines, and Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(22):2092-2095. [\[CrossRef\]](#)

Ek Tablo 1. Antienflamatuvar ve pro-enflamatuvar besinler

Besin türü	Majör bileşenler (etki gücüne göre sıralanmıştır)	Besin örnekleri
Anti-enflamatuvar	Niasin Flavonoidler ve diğer polifenoller Öjenol Riboflavin Diyet lifi β-Karoten Magnezyum Antosiyaninler D vitamini Omega-3 yağ asitleri C vitamini E vitamini B6 vitamini Tiamin Doymamış yağ asitleri Probiyotikler Çinko Selenyum	Safran, kekik, zerdeçal, karanfil, tarçın, fesleğen, zencefil, defne yaprağı, Hindistan cevizi, biberiye, keten tohumu, chia tohumu Tam tahıllar, meyveler, sebzeler: Kırmızı çilek, kiraz, biber Turuncu-Sarı: Tatlı patates, ananas, sarı biber, kabak, şeftali Yeşil: Koyu yapraklı yeşillikler, brokoli, lahana, yeşil fasulye, Brüksel lah- anası Mavi-Mor-Siyah: Yaban mersini, böğürtlen, üzüm, patlıcan, zeytin, erik, mor lahana Baklagiller, kuruyemişler Yağlı balıklar, zeytinyağı, kanola yağı Yoğurt, kefir, turşu, sarımsak Kırmızı şarap, bitter çikolata, siyah/yeşil çay, kahve
Pro-enflamatuvar	Trans yağ Doymuş yağ Kolesterol B12 vitamini Rafine karbonhidrat Yüksek kalorili beslenme Protein Demir	Rafine un ve şekerden imal edilen ürünler Salam, sosis, sucuk, jambon, fütme et ve benzeri işlenmiş et ürünleri Dondurulmuş pizza ve hamburger köftesi gibi "fast food" ürünleri Margarin, kızartmalar Tatlandırıcı eklenmiş yiyecek ve içecekler Gazlı meşrubatlar, enerji içecekleri Lif içermeyen meyve suları

Ek Tablo 2. İnsanlarda mikro/nanoplastik (MNP) maruziyet kaynakları

Maruziyet yolu	MNP kaynakları
Solunum	Sentetik tekstiller, inşaat malzemeleri, yol aşınma parçacıkları, plastik malzemelerin aşınmaları, çöp sahaları, atık yakma
Deri teması	Diş macunları, dudak kremleri, kişisel bakım ürünleri (sentetik elyaf ve mikroboncuklar halinde)
Sindirim	Deniz ürünleri (başta midye olmak üzere istiridye, karides, yengeç), paketlenmiş gıdalar, şişelenmiş sular, deniz tuzu, göl tuzu, şeker, bira, enerji içecekleri, bal, kümes hayvanları, çay, bazı sebze ve meyveler

Ek Tablo 3. Kolşisinin aterosklerotik plaklar üzerindeki etkilerini inceleyen çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar

Çalışma	Yıl	Model	Görüntüleme yöntemi	Amaç	Sonuçlar
Vaidya et al. ⁷²	2018	80 hasta (AKS sonrası)	Koroner BTA	Düşük doz kolşisinin plak morfolojisi ve inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek	Kolşisin, düşük attenuasyonlu plak hacmini (% -40,9) ve hs-CRP'yi (% -37,3) azalttı; ancak total aterom hacmindeki değişim statinle benzerdi.
Roubille et al. ⁸⁸	2021	Kolesterolden zengin beslenen tavşan (n=22)	IVUS, Histoloji	Kolşisinin aterosklerotik plak stabilizasyonuna etkisini değerlendirmek	Kolşisin, plak inflamasyonunu, mediyal fibrozisi ve monosit aktivasyonunu azalttı; plak stabilitesini artırdı.
Cecconi et al.	2021	Tavşan modeli (n=20)	MR, 18F-FDG PET/CT, OCT, Histoloji	Kolşisinin aterosklerotik plak yükü üzerindeki etkisini değerlendirmek	Kolşisin tedavisi, Normalized Wall Index ve 18F-FDG PET/CT ile ölçülen aterosklerotik yükü azalttı.
Schwartz et al.	2023	ApoE -/- fare modeli	Histoloji	Kolşisinin inflamasyon ve aterosklerotik plak stabilizasyonuna etkisini incelemek	Plak alanında %50 azalma; azalmış lipid ve nekrotik çekirdek alanı; artmış fibröz kapsül kalınlığı gözlemlendi.
COCOMO-ACS ⁷⁴	2024	57 hasta (MI sonrası)	OCT	Kolşisinin non-kulprit plak üzerindeki minimal FKK'yı etkileyip etkilemediğini değerlendirmek	Kolşisinin, minimum FKK veya maksimum lipid arki üzerinde etkisi tespit edilemedi.
COLOCT ⁷³	2024	128 hasta (AKS)	OCT	Kolşisinin FKK değişimini ölçmek	Kolşisin, minimal FKK'yı anlamlı şekilde artırdı (+34,2 µm, p=0,006); ortalama lipid arkını azalttı (-10,5°, p=0,004); makrofaj yayılımını düşürdü (-6,0°, p=0,044); inflamatuvar belirteçler (hs-CRP, IL-6, MPO) anlamlı şekilde azaldı. Koroner plak stabilizasyonu üzerinde olumlu etkiler gösterdi.
COPIX	2024	40 hasta (AKS)	BTA (FAI)	Kolşisinin perivasküler inflamasyon ve total aterom hacmi üzerindeki etkisini değerlendirmek	Kolşisin, 12 ay sonra koroner inflamasyonu (FAI) anlamlı şekilde iyileştirmede. RCA ve LAD'de başlangıç ve izlem ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05). Kolşisin kullanımı ile FAI değişimi arasında ilişki gösterilemedi.
COPAS-Pilot	Devam ediyor	İnsan (aort darlığı)	PET/BT	Kolşisinin valvüler kalsifikasyon ilerlemesine etkisini incelemek	Devam ediyor - NaF PET/BT ile valvüler kalsifikasyon aktivitesi analiz edilecek.

AKS, Akut koroner sendrom; BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; CRP, C-reaktif protein; FAI, Fat attenuation index (koroner inflamasyon); FDG PET/CT, Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi; FFK, Fibröz kapsül kalınlığı; IL-6, Interlökin 6; IVUS, Intravasküler ultrason, LAD, Sol ön inen koroner arter; MI, Miyokard enfarktüsü; MPO, Miyeloperoksidaz; MR, Manyetik rezonans, PET/BT, Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi; RCA, Sağ koroner arter.

Ek Tablo 4. Antienflamatuvar ilaçların farklı kalp yetersizliği fenotiplerinde etkisini araştırmayı planlayan çalışmalar

Çalışma	Tahmini hasta sayısı	İlaç uygulaması	Dahil edilen hastalar	Çalışmanın ana sonlanımı
Colchicine in HFpEF (NCT05637398)	40	Günde iki defa 0,5 mg kolşisin, 12 hafta süreyle	VKİ >30 kg/m ² veya diyabeti olan stabil semptomatik KEFKY	12. hafta sonunda hsCRP, NT-proBNP ve Doppler EKO parametrelerindeki değişim
COLT-HF (NCT05873881)	2500	Günde 0,5 mg kolşisin (ilaveten günlük 300 mg tiamin)	İskemik kalp hastalığına ikincil stabil NYHA II-IV DEFKY	İlk KV ölüm, KY olayı, Mİ, inme veya arteriyel revaskülarizasyona kadar geçen süre
Colchicine in ADHF (NCT06286423)	30	İlk 14 gün: günde iki defa 0,6 mg kolşisin; ardından 76 gün: günde bir defa 0,6 mg kolşisin	hsCRP >2 mg/L ve BNP/NT-proBNP yüksekliği olan akut dekompanse DEFKY	3. ve 14. günde hsCRP değişimi; 90. günde tüm nedenlere bağlı ölüm veya KY nedenli hastaneye yatış
COLHEART-PRESERVED (NCT06081049)	152	Altı ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Yüksek NT-proBNP ve VKİ <40 kg/m ² olan NYHA II-IV KEFKY	6. ayda KCCQ, kan basıncı, biyobelirteçler ve Doppler EKO parametrelerindeki değişim
Colchicine in HFpEF (NCT05637398)	40	12 hafta süreyle günde iki defa 0,5 mg kolşisin	VKİ >30 kg/m ² veya diyabetik semptomatik KEFKY	12. haftada sST2 ve diğer biyobelirteçler ile Doppler EKO parametrelerindeki değişim
Low-dose colchicine in HFpEF and inflammation (NCT06130059)	60	Üç ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	hsCRP >2 mg/L olan kronik stabil KEFKY	3. ayda pik VO ₂ , hsCRP, 6 dk yürüme mesafesi, yaşam kalitesi ve Doppler EKO parametrelerindeki değişim
COL-Micro-HF (NCT06217120)	60	Altı ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	hsCRP >2 mg/L olan kronik stabil NYHA II-IV KEFKY	6. ayda koroner akım rezervindeki değişim
HERMES (NCT05636176)	5600	Dört yıla kadar ayda bir 15 mg ziltivekimab	hsCRP >2 mg/L ve NT-proBNP yüksekliği olan semptomatik KEFKY	48. ayda ilk KV ölüm, KY nedenli hastaneye yatış veya plansız erken ziyaret, ölümcül olmayan Mİ ve inme
ATHENA (NCT06200207)	680	12 ay süreyle ayda bir 15 mg ziltivekimab	ydCRP >2 mg/L ve NT-proBNP yüksekliği olan semptomatik KEFKY	12. ayda KCCQ skoru, 6 dk yürüme mesafesi, NYHA sınıfı, ydCRP, NT-proBNP ve böbrek fonksiyonlarındaki değişim

DEFKY, Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; EKO, Ekokardiyografi; hsCRP, Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; KCCQ, Kansas City kardiyomiyopati anketi; KEFKY, Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; KV, Kardiyovasküler; KY, Kalp yetmezliği; Mİ, Miyokard enfarktüsü; NT-proBNP, N terminal pro B natriüretik peptit; NYHA, New York kalp cemiyeti; VKİ, Vücut kitle endeksi.

Ek Tablo 5. Serebral ve periferik vasküler hastalıklarda antienflamatuvar tedavilerin etkisini araştırmayı planlayan çalışmalar

Çalışma	Tahmini hasta sayısı	İlaç uygulaması	Dahil edilen hastalar	Çalışmanın ana sonlanımı
CONCISE (NCT06062277)	91	Otuz gün süreyle günde 0,5 mg kolşisin	İnme veya GIA öyküsü, ASKVH ve hsCRP ≥ 2 mg/L	Dört haftada inflamatuvar biyobelirteçlerde değişim, tolerabilite ve becerilerde artış
COLCHIDA (NCT06102720)	200	On dört gün süreyle günde 0,5 mg kolşisine ilaveten ASA veya ASA + klopidoğrel	Akut aterosklerotik iskemik inme	On dört günde tekrarlayan inme, nörolojik bozulma, fonksiyonel sonlanımlar, yeni vasküler olay ve kanama
CASPER (ACTRN12621001408875)	1500	Otuz altı ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Majör sekeli olmayan iskemik inme ve hsCRP ≥ 2 mg/L	Otuz altı ayda MACE ile birlikte hsCRP ve yaşam kalitesindeki değişim
RIISC-THETIS (NCT05476991)	2800	Otuz altı ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Karotis, serebral veya aortik aterosklerotik darlığın eşlik ettiği, yakın zamanda (<30 gün) geçirilmiş kardiyak emboli dışı inme	Otuz altı ayda tekrarlayan inme, yeni vasküler olay ve vasküler ölüm
LEADER-PAD (NCT04774159)	150	On iki ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Semptomatik periferik arter hastalığı	Üç yıla kadar ekstremitelerde majör istenmeyen olay, MI, inme ve KV ölüm
CONQUER-DVT Pilot Trial (NCT06440694)	150	Altı ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Alt ekstremitelerde akut proksimal derin ven trombozu	On iki ayda posttrombotik sendrom, tekrarlayan vasküler olaylar, kanama ve yaşam kalitesi
Mechanistic Clinical Trial of Colchicine in Patients Undergoing Femoral Endarterectomy (NCT06212271)	24	Dört hafta süreyle günde 0,6 mg kolşisin	Endarterektomiye giden semptomatik PAH	Dördüncü haftada femoral arter plağında NLRP3 inflammasome ekspresyonu, plak makrofaj aktivitesi ile plazma IL-6 ve hsCRP düzeyi

ASA, Asetil salisilik asit; ASKVH, Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; GIA, Geçici iskemik atak; hsCRP, Yüksek duyarlılık C-reaktif protein; IL-6, İnterlökin 6; KV, Kardiyovasküler; MACE: Major olumsuz kardiyak olay; MI, Miyokart enfarktüsü; NLRP-3, Nucleotide-binding oligomerization domain benzeri reseptör proteini 3; PAH, periferik arter hastalığı.

Ek Tablo 6. Atriyal fibrilasyonda antienflamatuvar tedavilerin etkinliğini araştıran çalışmalar

Çalışma	Tahmini hasta sayısı	İlaç uygulaması	Dahil edilen hastalar	Çalışmanın ana sonlanımı
Colchicine and AF recurrence after ablation (NCT05459974)	224	Otuz gün süreyle günde 0,6 mg kolşisin	Paroksizmal/kalıcı AF'da pulmoner ven izolasyonu uygulanmadan yapılan ablasyon	12. ayda AF gelişimi, AF yükü ve ablasyon sonrası yaşam kalitesi
COLECTRO-AF (NCT05890664)	416	Üç ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Elektriksel kardiyoversiyon yapılan ve ≥ 1 saat süreyle sinüs ritminde kalan AF hastaları	6. ayda AF gelişimi ve antiaritmik ilaç kullanımı
COLFIB (NCT05928728)	500	On iki ay süreyle günde 0,5 mg kolşisin	Paroksizmal/kalıcı AF için planlı veya akut olarak elektriksel kardiyoversiyon gereken hastalar	İlk AF atağına kadar geçen süre; AF nedeniyle başvuru, sol atriyal volüm değişikliği ve yaşam kalitesi

AF, Atriyal fibrilasyon.