

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPERKOLESTEROLEMİK OLGULARDA MEVALONAT  
KİNAZ V377I VE ABC1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**MSc. H.ARZU ERGEN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. TURGAY İSBİR**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL-2006**

**TEZ ONAYI**

Bu çalışma / / tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Molekuler Tıp Anabilim Dalı programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Enstitü Müdürü

Tez Danışmanı (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)

Tez İzleme Komite Üyesi (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)

Tez İzleme Komite Üyesi (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)

Üye (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)

Üye (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

MSc. H.Arzu Ergen

## TEŞEKKÜR

Moleküler Tıp Anabilim Dalı'nda eğitimime başladığım günden itibaren her zaman sonsuz desteğini arkamda hissettiğim İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, Sayın Prof.Dr.Turgay İsbir'e,

Tez çalışmalarım süresince bana sağladıkları yardım ve desteklerinden dolayı tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen, başta anneannem ve dedem olmak üzere tüm aileme ,

*sonsuz teşekkür ve sevgilerimle.....*

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-380/08032004 nolu proje olarak desteklemiştir.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
GİRİŞ VE AMAÇ (BÖLÜM 1).....	1-3
GENEL BİLGİLER (BÖLÜM 2).....	4-24
GEREÇ VE YÖNTEM (BÖLÜM 3) .....	25-35
BULGULAR (BÖLÜM 4) .....	36-49
TARTIŞMA (BÖLÜM 5) .....	50-61
KAYNAKLAR.....	62-73
ETİK KURUL KARARI .....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75-81

**TABLULAR LİSTESİ**

<b>Tablo 2.1:</b> İnsan plazmasındaki apolipoproteinler.....	5
<b>Tablo 2.2:</b> İnsan ABC transporterları.....	15
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler.....	36
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışma gruplarına ait lipid profillerinin yüzde olarak.....	37
dağılımları	
<b>Tablo 4.3:</b> Çalışma gruplarında ABC1 C69T genotip ve allel dağılımları.....	38
<b>Tablo 4.4:</b> Çalışma gruplarında ABC1 G191C genotip ve allel dağılımları...39	
<b>Tablo 4.5:</b> Çalışma gruplarında ABC1 C6370T, C2665T, T3212C,.....	41
Δ(E,D)1833,1834 ve (MVK)V377I Genotip Dağılımları	
<b>Tablo 4.6:</b> Hasta gruplarında cinsiyete göre ABC1 G191C ve.....	45
C69T polimorfizmlerinin dağılımları	
<b>Tablo 4.7:</b> Çalışma gruplarında ABC1 C69T genotiplerinin.....	47
biyokimyasal parametrelere göre dağılımı	
<b>Tablo 4.8:</b> Çalışma gruplarında ABC1 G191C genotiplerinin.....	48
biyokimyasal parametrelere göre dağılımı	
<b>Tablo 4.9:</b> Hiperkolesterolemili hasta grubu ve kontrol grubunda.....	49
MVK V377I gen polimorfizminin lipid profillerine göre dağılımı	

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 2.1:</b> Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in yapısı.....	7
<b>Şekil 2.2:</b> Ters kolesterol Transportu.....	8
<b>Şekil 2.3:</b> Koroner kalp hastalıklarına neden olan patolojik faktörler.....	9
<b>Şekil 2.4:</b> ABC transmembran proteinin yapısı.....	13
<b>Şekil 2.5:</b> Tangier hastalığında ABCA1 transporterlarının rolü.....	18
<b>Şekil 2.6:</b> Mevalonat kinaz genine ait mutasyonlar.....	23
<b>Şekil 4.1:</b> ABC1 C69T gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz.....	38
jel görüntüsü	
<b>Şekil 4.2:</b> ABC1 G191C gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz .....	40
jel görüntüsü	
<b>Şekil 4.3:</b> ABC1 $\Delta$ (E,D)1833,1834 gen polimorfizmine ait %4'lük.....	41
agaroz jel görüntüsü	
<b>Şekil 4.4:</b> ABC1 T3212C gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel.....	42
görüntüsü	
<b>Şekil 4.5:</b> ABC1 C6370T gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel.....	42
görüntüsü	
<b>Şekil 4.6:</b> ABC1 C2665T gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel.....	43
görüntüsü	
<b>Şekil 4.7:</b> MVK V377I gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel.....	43
görüntüsü	

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- ABC:** ATP binding cassette transporter
- ACAT:** Açıl KoA kolesterol açıl transferaz
- Apo A:** Apolipoprotein A
- ApoB:** Apolipoprotein B
- ApoCII:** Apolipoprotein CII
- BMI:** Vücut kütle indeksi
- BP :** Baz çifti
- CETP :** Kolesterol ester transfer protein
- DBP :** Diastolik Kan Basıncı
- DLA:** Sol atrium dilatasyonu
- HDL :** Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- HL :** Hepatik Lipaz
- HMG-KoA :**  $\beta$ -hidroksi-  $\beta$ - metil glutaril KoA
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- LCAT:** Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
- LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein
- LPL:** Lipoprotein lipaz
- LVH:** Sol ventrikül hipertrofisi
- MDR:** Multi drug resistance, çoklu ilaç direnci
- MI:** Miyokard infarktüsü
- MVK:** Mevalonat kinaz
- PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
- RFLP:** Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism)
- SBP:** Sistolik Kan Basıncı
- SR-B1:** Scavenger receptor class B type B1, Çöpçü reseptör klas B tip I
- TAE:** Tris-asetik asit-etilen diamin tetra asetat
- TBE:** Tris-borik asit-etilen diamin tetra asetat
- VLDL:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



## ÖZET

Ergen, HA. Hiperkolesterolemik Olgularda Mevalonat Kinaz V377I Ve ABC1 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD Doktora Tezi, İstanbul, 2006.

Adenozin trifosfat bağlayan kaset transporter (ABC) gen ailesinin bir üyesi olan ABC1 (ABCA1) geni, periferik dokulardan kolesterolü toplayarak karaciğere getiren HDL'nin olgunlaşmasında ve hücre içindeki kolesterolün HDL'ye transferinde önemli rol oynamaktadır. Mevalonat kinaz (MVK) geni, izoprenoid/kolesterol biyosentezinde yer alan bir enzim olup kolesterolün biyosentezinde düzenleyici rol oynayabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ABCA1 C6730T, C2665T, T3212C, Δ(E,D)1833,1834, C69T, G191C ve MVK V377I gen polimorfizmlerinin miyokard infarktüsü (MI) ve diyabeti olan hiperkolesterolemili hastalarda ve Türk populasyonunda plazma lipid düzeyleri üzerindeki etkisini saptamayı amaçladık. Çalışmamızda C69T CC genotipi taşıyan hiperkolesterolemik hastalarda ve MI grubunda CT genotipine göre VLDL ve trigliserid düzeyleri, tüm grupta ise CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL düzeyi anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (p<0.05). Kontrol grubunda, diyabetik grupla karşılaştırıldığında G191C B alleli taşıma oranı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05). Diyabetik hastalarda G191C AA genotipi taşıma riski MI (p:0,023) ve kontrol grubuna (p:0,001) göre anlamlı olarak artmıştır. Tüm grupta G191C AA genotipi taşıyanlarda BB (p:0,017, p:0,036, p:0,004) ve AB (p:0,027, p:0,034, p:0,007) genotipi taşıyanlara göre total kolesterol, LDL ve VLDL düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperkolesterolemili hastalarda ve tüm çalışma grubunda G191C B alleli taşıma oranı erkeklerde kadınlara göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (p:0,05). LVH'i bulunan MI hastalarının tamamı G191C B alleli taşımakta iken C69T allelleri bakımından %75'i T, % 83'ü C alleli taşımaktadır. DLA görülen MI hastalarının ise tamamı G191C B alleli ve C69T CT genotipi taşımaktadırlar. MI grubundaki dört hastada koroner anjiyografi ölçümü yapılmıştır. Bu hastaların hepsi G191C A ve C69T C alleli taşımaktadır. Çalışmamızda MVK V377I genotipleri ile plazma lipid düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamış ve MVK V377I genine ait bir mutasyona rastlanmamıştır. Sonuç olarak populasyonumuzda ilk olarak yapılan bu çalışmada, G191C ve C69T gen mutasyonlarının hiperkolesterolemili hastalarda ve Türk populasyonunda, MVK V377I mutasyonu aksine, plazma lipid düzeyleri ile ilişkili olabileceği izlenimi elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Lipoprotein, Hiperkolesterolemi, ABCA1, MVK, Polimorfizm

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-380/08032004 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

## ABSTRACT

Ergen, HA. Investigation of Mevalonate Kinase V377I and ABC1 Gene Polymorphisms in Hypercholesterolemic Subjects, Istanbul University Institute of Health Sciences, PhD Tesis of Department of Molecular Medicine, İstanbul, 2006.

One of the members of Adenosine Triphosphate Binding Cassette transporter (ABC) gene family, ABC1 (ABCA1) gene, has an important role on maturation of HDL, which picks up the cholesterol from the peripheral tissues and takes it to the Liver, by transferring the cholesterol from the cell to the HDL. Mevalonate Kinase (MVK) is an enzyme, which has an important role in isoprenoid/cholesterol biosynthesis process and it has been indicated that it is also active in the regulation of cholesterol biosynthesis process. In this study, we investigated the role of ABCA1 C6730T, C2665T, T3212C, Δ(E.D)1833,1834, C69T, G191C and MVK V377I gene polymorphisms on the plasma lipid levels of patients with hypercholesterolemia, who have MI and diabetes mellitus, and Turkish population. Plasma triglyceride and VLDL levels were higher in patients with hypercholesterolemia and MI patients with ABCA1 C69T CC genotype compared to patients with CT genotype ( $P<0,05$ ). Also in the total group with CC genotype VLDL levels were found to be higher than the VLDL levels of the subjects carrying the CT genotype ( $P<0,05$ ). We observed that in comparison to the control group the G191C B allele had a significantly higher prevalence in the group consisting of diabetic patients ( $P<0,05$ ). In diabetic patients, the risk of carrying G191C AA genotype was increased compared to patients with MI ( $P<0,023$ ) and control ( $P<0,001$ ) subjects. Our investigation on the total group showed that individuals carrying G191C AA genotype had higher plasma total-cholesterol, LDL and VLDL levels than the carriers of BB ( $P:0,017$ ,  $P:0,036$ ,  $P:0,004$ ) and AB ( $P:0,027$ ,  $P:0,034$ ,  $P:0,007$ ) genotypes. The frequencies of G191C B allele were found to be higher in men compared to the women in both patients with hypercholesterolemia as well as in the total group ( $p:0,05$ ). All patients with LVH who had MI were found to be carriers of the G191C B allele and 75% of them had C69T T allele and %83 of them had C69T C allele. Also all MI patients with DLA were found to be carriers of the G191C B allele and C69T CT genotype. Four of the patients in the MI group have had coronary angiography. All these patients carried G191C A and C69T C alleles. In our study we neither found any relationship between MVK V377I genotypes and plasma lipoprotein levels, nor did we encounter any mutation of the V377I gene in our study groups. The results of our study, which is the first of its kind on the Turkish population suggest that mutations of G191C and C69T genes may be associated with plasma lipoprotein levels in hypercholesterolemic patients and Turkish population in contrast to the MVK V377I mutation.

Key words: Lipoprotein, Hypercholesterolemia, ABCA1, MVK, Polymorphism

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no T-380/08032004.

## GİRİŞ VE AMAÇ (BÖLÜM 1)

Kolesterol, hücre zarının ana üyesi, steroid hormonların, safra asitlerinin ve D vitaminin taşıdır. Kolesterolün kandaki taşınmasında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'in önemli rol oynadığı bilinmektedir. LDL, kolesterolün dokulara dağıtımında, HDL ise kolesterolün ters transportunda görevlidir. HDL bu göreviyle dokularda biriken fazla kolesterolü karaciğere götürerek, kandaki fazlalığı koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gibi önemli hastalıklara neden olan kolesterolü kandan uzaklaştırmış olur. Bu görevi HDL'ye antiaterojenik bir özellik kazandırmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda düşük HDL düzeylerinin koroner arter hastalığına neden olduğu gösterilmiştir (1,2).

Daha önceki çalışmalardan da bilindiği üzere Diabetes Mellitus'lu (DM) hastalarda da lipoprotein anomalileri görüldüğü rapor edilmiştir (3,4). Artan plazma trigliserid düzeyleri diyabetik hastalar için koroner arter hastalığından bağımsız olarak ölüme neden olan faktörlerden biridir. Aynı zamanda diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına yakalanma oranı ve bundan dolayı ölüm riskinde artış söz konusudur. Raman ve Nesto (5) 1996 yılında 45-74 yaş arası diyabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin üç kat arttığını göstermişlerdir.

Adenozin trifosfat bağlayan kaset transporter (Adenosine triphosphate-binding cassette transporter, ABC) süper ailesi, Adenozin trifosfat'ı (ATP) enerji kaynağı olarak kullanarak, metabolik ürünler, lipidler, steroller ve ilaçlarında aralarında bulunduğu çeşitli moleküllerin hücre dışına taşınmasında rol oynayan bilinen en geniş membran transporter proteinleridir (6). Yedi alt aile ve bunlara ait bilinen kırksekiz farklı transporter protein bulunur. Bu ailenin üyelerinde görülen genetik varyasyonlar Mendel veya kompleks kalıtım gösteren kistik fibrosis, nörolojik hastalıklar, retinal dejenerasyon, kolesterol ve safra transport defektleri, ilaç direnci ve anemi gibi hastalıkların oluşmasında rol oynarlar.

Bu ailenin bir üyesi olan ABCA1(ABC1) süperailesi oniki farklı transporter içerir (7). ABCA1 geni ilk olarak 1994 yılında Giovanna Chimini'nin laboratuvarında klonlanmıştır (8). ABCA1 geni, 9q31.1 bölgesinde yerleşmiş olup kolesterolün ters transportunda önemli rol oynamaktadır. ABCA1 transporterları özellikle karaciğer,

makrofajlar ve diğ er periferel dokularda yüksek düzeylerde bulunmaktadırlar (9). Bu genin ürünü “kolesterol atılımını düzenleyici protein (cholesterol efflux regulatory protein, CERP)” olup, plazma membranında ve golgi cisimciğinde yerleşmiş olduğu gösterilmiştir (10).

ABCA1 geni ile ilgili asıl bulgular, azalmış plazma kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ile artmış trigliserid düzeyi ve çeşitli doku ve makrofajlarda kolesterol birikimi ile karakterize olan ve otozomal resesif kalıtım gösteren Tangier Hastalığı (Hipoalfalipoproteinemi) ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiştir (11, 12).

ABCA1 geninin, HDL aracılı kolesterol ters transportundaki rolü çeşitli hayvan deneyleri ile de kanıtlanmıştır (9,13). McNeish ve ark (13) 2000 yılında ABC-/- knock out farelerde yaptıkları çalışmalarda bu hayvanlarda insan Tangier hastalığının belirtilerine benzer bulgular göstermişlerdir. Brewer ve Santamarina-Fojo (9) 2003 yılında ABCA1 transgenik farelerde yaptıkları çalışmalarda, ABCA1’in aşırı ekspresyonu sonucu HDL-kolesterol düzeyinin arttığını ve azalan HDL katabolizmasının yavaşladığını gözlemlemişlerdir.

Koroner arter hastalığında plazma lipid profilleri ile ABCA1 genetik değışimlerini gösteren çeşitli çalışmalar yayımlanmıştır (14, 15). Zwarts ve ark. (14) 2002 yılında yaptıkları çalışmada ailesinde koroner arter hastalığı olan bireylerde ABCA1 G191C varyantının, bu hastalığın oluşma riskini  c kat, C69T varyantının ise iki kat arttırdığını açıklamışlardır.

Mevalonat Kinaz (MVK) (E.C.2.7.1.36), 12.kromozomda yerleşik ve izoprenoid/kolesterol biyosentezinde ATP kullanarak mevalonat’ı 5’-fosfomevalonat şekline dönüştürmekten sorumlu bir enzimdir. Mevalonat kinaz enzimi ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda sitozolik bir enzim olduğu belirtilmiş iken daha sonra MVK ve fosfomevalonat kinazın aynı zamanda peroksizomal enzimler oldukları görüşü ileri sürülmüştür (16).

Mevalonat yolu ile ilgili olarak altı metabolik hastalık tanımlanmıştır. Sterol biyosentezi ile ilgili olan hastalıklar; Smith-Lemli-Opitz sendromu, Desmosterolozis, X’e bağılı dominant kondrodiaplazi punktata, CHILD sendromudur. Diğ er iki hastalık ise Mevalonik asidüri ve hiperimm nglobinemi D olup mevalonat kinaz enziminin aktivitesinin yetersizliğı sonucu ortaya çıktıkları rapor edilmiştir (17).

Mevalonat kinaz enziminin kolesterolün biyosentezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kolesterol ile beslenme plazma kolesterol düzeyini yaklaşık %38 oranında arttırmaktadır. Ancak %5 kolesterol ve %0,5 kolik asit içeren diyet sonucu sıçanlarda plazma kolesterol düzeylerinin yaklaşık beş kat arttığı MVK aktivitesinin %50 oranında düştüğü gösterilmiştir (18).

Mitchell ve Avigan (19) yedi gün süre ile %1 kolesterol diyeti ile besledikleri sıçanların karaciğerinde mevalonat kinaz aktivitesinin %50 oranında azaldığını bildirmişlerdir.

Bugüne kadar mevalonat kinaz V377I gen polimorfizmi ile plazma kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, bu bilgilerin ışığı altında MVK ve ABC1 genine ait polimorfizmlerin kolesterol sentezi ve kolesterolün ters transportundaki rolünün, diyabet ve MI tanısı konulmuş hiperkolesterolemili hastalarda belirlenmesi ve daha önce Türk populasyonunda çalışılmamış bu polimorfizmlerin yaygınlığının saptanması hedeflenmiştir.

## GENEL BİLGİLER (BÖLÜM 2)

### 2.1. Kolesterol Metabolizması

Kolesterol başta karaciğerde olmak üzere vücudun hemen tüm hücrelerinde hem sitozolde hem de endoplazmik retikulumda bulunan enzimler aracılığı ile sitozolde sentezlenir. Hücre zarının önemli bir bileşeni olmasının yanı sıra safra tuzları, steroid hormonlar ve D vitaminin de öncül maddesidir (20).

Kolesterol yapısındaki tüm karbonlar asetat kaynaklıdır. Sentez dört ana basamakta incelenir (20).

1. Mevalonat Sentezi
2. Mevalonatın iki aktif izopren halkasına çevrilmesi
3. Skualen oluşturmak üzere altı izopren biriminin bir araya gelmesi
4. Skualenin steroid çekirdeğine çevrilmesi

Memelilerde kolesterol sentezi hücre içi kolesterol düzeyini, glukagon ve insülin hormonları etkisi ile düzenlenir. Sentez aşamasındaki hız kısıtlayıcı basamak  $\beta$ -hidroksi-  $\beta$ - metil glutaril KoA (HMG-KoA)'nın mevalonata çevrildiği basamaktır. Fosfatlanmış (inaktif) ve fosfatlanmamış (aktif) iki şekli bulunan HMG KoA Redüktaz enzimi bu aşamada görevlidir. Enzim, glukagon tarafından fosforillenerek inaktif, insülin tarafından ise defosforile edilerek aktif şekle dönüştürmektedir (20).

Kolesterol hücre içinde yüksek düzeyde bulunduğunda, Açıl KoA kolesteril açıl transferaz (ACAT) enzimi tarafından depolanma ve taşınma şekli olan kolesteril esterleri haline çevrilerek depo edilir. Aynı zamanda, kolesterolün kandan hücre içine alınmasında etkin rol oynayan LDL reseptörü sentezi baskılanarak hücre içine kolesterol alımı azaltılmaktadır (20).

## 2.2. Kolesterolün Lipoproteinler Aracılığı İle Kanda Taşınması

Kolesterol, kolesteril esterleri, fosfolipidler ve trigliseridler suda çözünemediklerinden ancak apoproteinler ismi verilen özel plazma proteinleri ile biraraya gelerek kanda taşınabilirler. Lipidler ve apoproteinlerin bir araya gelmesinden oluşan bu yapıya “Apolipoproteinler” ismi verilmektedir. Yapılarındaki farklı proteinler ve lipidlerden dolayı farklı yoğunlukta lipoproteinler bulunur. İnsan plazmasındaki lipoproteinlerin yapısında en az dokuz farklı apolipoprotein yer almaktadır. Bu protein bileşenler lipoproteinlerin özgül dokulara götürülmesinde veya lipoproteinlerin yapısında bulunan bazı enzimlerin aktifleşmesinde rol oynarlar. Tablo 2.1’de insan plazmasındaki apolipoproteinler gösterilmiştir (21).

**Tablo 2.1:** İnsan plazmasındaki apolipoproteinler (21).

Apolipoprotein	Moleküler Ağırlık	İlgili lipoprotein	Fonksiyon
ApoA-I	28331	HDL	LCAT aktivasyonu, ABC Transporterları ile etkileşim
ApoA-II	17380	HDL	
ApoA-IV	44000	Şilomikron,HDL	
ApoB-48	240000	Şilomikron	
ApoB-100	513000	VLDL, LDL	LDL reseptörüne bağlanma
ApoC-I	7000	VLDL,HDL	
ApoC-II	8837	Şilomikron,VLDL,HDL	LPL’ı aktive etme
ApoC-III	8751	Şilomikron,VLDL,HDL	LPL’ı inhibe etme
ApoD	32500	HDL	
ApoE	34145	Şilomikron,VLDL,HDL	Şilomikron ve VLDL artıklarının temizlenmesi

LPL:lipoprotein lipaz, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein, LCAT: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz

İnsan plazmasında yer alan lipoproteinler bakılacak olunursa;

**Şilomikronlar**, Diyetle alınan yağların sindirim ürünleri ince barsak epitel hücrelerinin golgi kompleksinde glikolize olan apoB-48 ile birleşerek şilomikron ismi verilen lipoproteinleri oluştururlar. Lenf dolaşımına geçen şilomikronlar duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına katılırlar. Şilomikronlar, trigliserid içeriği en yüksek ve yoğunluğu en az olan lipoproteinlerdir. Yeni salgılanan veya oluşmaya başlayan şilomikronlar HDL’lerden apolipoprotein CII, CIII ve E’yi bünyelerine alırlar.

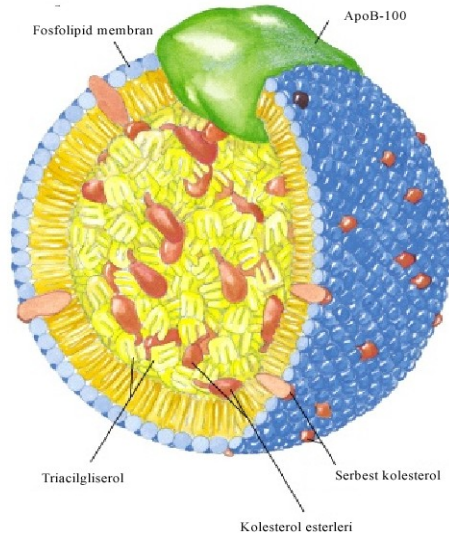
Şilomikronlar apo CII'ye sahip olduktan sonra lipoprotein lipaz (LPL) ile etkileşerek bu enzimi aktive ederler. Bu şekilde şilomikron çekirdeğinde yer alan trigliserid hidrolize edilerek şilomikron hacmi küçülür ve şilomikron kalıntısı meydana gelmektedir. Şilomikron kalıntıları HDL'den almış oldukları apo CII ve CIII'ü HDL'ye geri vererek apo-E yönünden zengin kalıntı partiküllerine dönüşürler. Daha sonra karaciğer hücrelerinde bulunan LDL veya apo E (şilomikron kalıntısı) reseptörleri tarafından tanınarak hücre içine alınır ve dolaşımdan uzaklaştırılırlar (21).

**Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL)**, karaciğerde sentez edilen ve trigliseridlerin yanısıra kolesterol ve kolesterol esterlerini de bünyelerinde taşıyan lipoproteinlerdir. Yapılarında ApoB-100, ApoC-II, ApoC-III ve ApoE içerirler. Taşıdıkları Apo C-II aracılığıyla LPL'ı aktifleyerek içeriklerini hidroliz ederler ve serbest yağ asitlerini kas, meme ve adipoz dokulara taşımaktadırlar. VLDL içeriği hidroliz olduktan sonra, geri kalan VLDL kalıntılarının bir kısmı karaciğere dönerken bir kısmında IDL ve LDL'ye dönüşür (21).

**Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)**, büyüklük ve içerik bakımından VLDL ve LDL arasında yer alırlar. Normal koşullarda plazmada çok düşük düzeylerde buldukları gösterilmiştir. Plazmada kolesterol taşıyan lipoproteinler arasında yer almaktadır (21).

**Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)**, VLDLve IDL'nin lipazlarla (lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz) etkileşiminin son ürünüdür. LDL'nin % 75'i karaciğer parankim hücreleri, diğer bölümü ise vücudun diğer dokuları tarafından alınır. Plazmadaki toplam kolesterolün %70'i LDL'de bulunmaktadır. Yapılarında ApoB-100 proteini taşırlar. LDL reseptörleri aracılığı ile endositozla hücre içine alınarak kolesterol içeriğini karaciğer dışı dokulara bırakırlar. LDL, VLDL ile birlikte aterosjenik lipoprotein olarak tanımlanmaktadır (21). Şekil 2.1'de Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)'nin yapısı gösterilmiştir (22).





**Şekil 2.1:** Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'in yapısı (22).

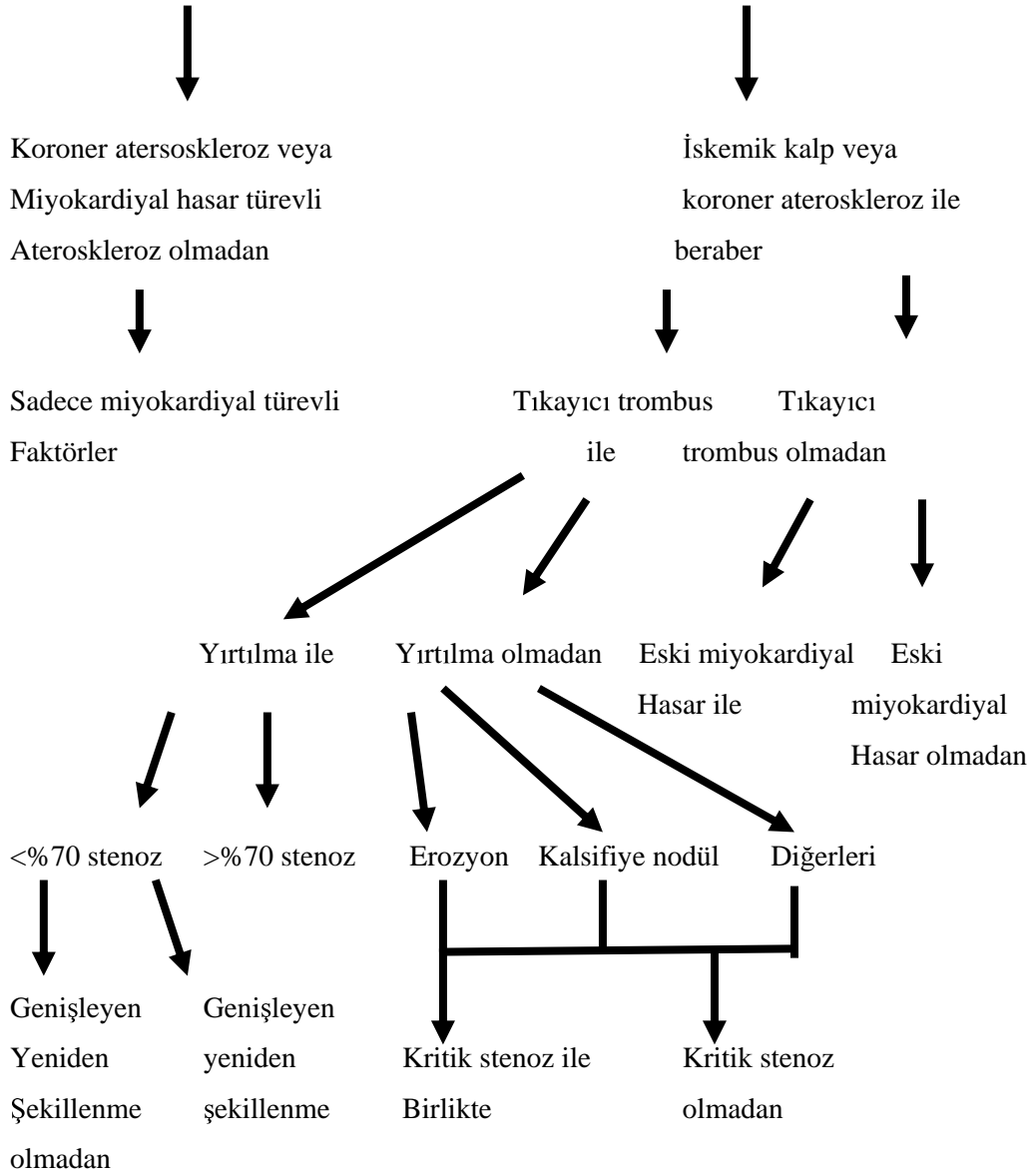
**Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)**, karaciğerde, barsaklarda de novo sentezlendiği gibi VLDL'nin ve şilomikronların yüzey maddesinden üretilir. Apo AI-fosfolipid diskleri şeklinde bulunan olgunlaşmamış HDL hücrelerden, ABCA1 ve Apo-A1 membran proteinleri aracılığıyla ve diğer lipoproteinlerden fizikokimyasal kolesterol gradyanıyla kolesterol toplar. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) enzimi etkisiyle bünyelerine aldıkları kolesterolü esterleştirerek HDL<sub>3</sub>'e dönüştürür. HDL<sub>3</sub> daha fazla kolesterol aldıkça hacmi büyür ve HDL<sub>2</sub> oluşur. HDL<sub>2</sub>'nin apo E ile birleşmesi sonucu HDL<sub>1</sub> meydana gelmektedir. Apo E içeren HDL lipoprotein reseptörleriyle etkileşebilme yeteneğine sahiptir. Bu şekli ile taşıdığı kolesterolün bir kısmını scavenger receptor class B type B1 (Çöpçü Reseptör Klas B Tip I, SR-B1) plazma reseptör proteini aracılığı ile karaciğer ve adrenal bezlere taşıyarak, "Ters Kolesterol Transportu" olarak bilinen mekanizmada önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra LDL'nin oksidatif modifikasyonunu ve endotel hücrelerde sitokin aracılı hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da inhibe ederek kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskini azaltır (9). Bu özelliklerinden dolayı HDL antiaterojenik bir lipoprotein olarak kabul edilmektedir. Şekil 2.2'de Ters Kolesterol transportunun özeti görülmektedir (9).



sebepleri; yüksek kan kolesterolü, sigara içimi, hipertansiyon, düşük HDL düzeyi, diyabet, obezite, cinsiyet ve ailesel yatkınlık olarak sayılabilir.

---

Akut koroner sendrom ve ani kalp ölümlerine neden olan patolojik durumlar




---

**Şekil 2.3:** Koroner kalp hastalıklarına neden olan patolojik faktörler (23).

Kolesterolün sentezi ve lipoproteinler aracılığı ile taşınması aşamalarında meydana gelen bozukluklar KAH ve MI oluşumunda etkin rol oynamaktadırlar (24, 25).

HDL, dolaşımdaki yüksek düzeyi ateroskleroza neden olan fazla kolesterolü dokulardan karaciğere taşıyarak kolesterolün ters transportunda önemli bir etkinliğe sahiptir. Bu sebeple antiaterojenik bir lipoprotein olarak kabul edilmektedir. Düşük HDL-kolesterol düzeyi kardiovasküler risk faktörleri içinde önemli bir yere sahiptir (26). HDL düzeylerini belirlemede çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerde en az %50 oranında rol oynamaktadır (27).

Düşük HDL düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülen önemli genler aşağıda özetlenmiştir;

- Apolipoprotein AI (ApoA-I); HDL-kolesterol ile en yakın ilişkili olan proteindir. ApoA-I polimorfizmi ile MI insidansı ve HDL düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur (28).
- Fosfolipid transfer protein (PLTP); Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP) ailesi ile aynı genin ürünüdür. Diğer lipoproteinlerden HDL'ye fosfolipidleri transfer eder. Bu enzimin eksik olduğu farelerde HDL seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (29).
- Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT); fosfolipidlerdeki bir yağ asidini esterleşmemiş kolesterole transfer eder ve kolesterol esterleri oluşturur. LCAT aktivasyonu sonucunda HDL partikülleri kolesterol esterinden zengin olgun HDL şekline gelebilirler. İnsanda LCAT eksikliği, HDL eksikliği anlamına da gelmektedir (30). LCAT delesyonu olan transgenik farelerde %90 oranında HDL kaybı gözlemlenmiştir (31).
- Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP); HDL'deki kolesterol esterleri ile apolipoprotein B içeren lipoproteinlerdeki (LDL ve VLDL'ye) trigliseridlerin değiş tokuşunu sağlar. CETP'nin genetik olarak eksikliğinde artan HDL seviyeleri gösterilmiştir. CETP'nin değişik polimorfizmleri ile KAH'nda çalışılmış olmakla beraber tam olarak KAH veya düşük HDL seviyeleri ile ilişkisi netleşmemiştir (32, 33).
- Apolipoprotein B (ApoB); Tüm ApoB içeren lipoproteinler aterojenik olup, ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları için önemli bir belirteçtir (34).

- Çöpçü Reseptör Klas B Tip I (Scavenger receptor class B type I, SR-BI); HDL'nin karaciğer ve steroidojenik hücreler tarafından seçici olarak alınmasını sağlayarak kolesterolün ters transportunda önemli rol oynar. İnsanlarda SR-BI eksikliği gösterilmemiştir. Ancak knockout farelerde SR-BI, eksikliğinde artan HDL-kolesterol seviyeleri gösterilmiştir (35).
- Hepatik Lipaz (HL); Lipoprotein lipaz ile aynı gen ailesinin ürünü olup VLDL kalıntıları, LDL ve HDL<sub>2</sub> deki trigliserid ve fosfolipidleri hidroliz ederek HDL<sub>3</sub> oluşumunda rol oynarlar. Genetik HL eksikliğinde HDL eksikliği daha az görülmektedir (36). HL'in değişik polimorfik çalışmalarında KAH ile HDL seviyeleri arasında ilişkili olduğu bildirilmiştir (37).
- Lipoprotein lipaz (LPL); kas ve adipoz dokudaki kapiler endotel yüzeye bağlanarak şilomikronlar ve VLDL içerisindeki trigliseridi hidroliz eder (36). HDL ve LDL metabolizmasındaki rolünden dolayı, LPL aktivitesinin düzeyleri KAH için bir risk faktörü olarak görülmektedir. LPL eksikliğinin hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleri ile de ilişkili olduğu açıklanmıştır (38).
- ABCA1; Hücre dışı ortamda ApoA-I veya HDL kolesterol düzeyi arttığında esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipidlerin hızla hücre dışına akışı başlar. ABCA1, bu akışı düzenleyen en önemli membran proteindir. ABCA1'in genetik eksikliği kolesterol esterlerinin retiküloendotelyal hücrelerde birikimi ve düşük HDL düzeyleri ile karakterize edilen Tangier hastalığına sebep olmaktadır (39).

Dislipidemi, diyabetik olsun veya olmasın ateroskleroz ve koroner arter hastalığına neden olan en önemli faktörlerden biridir. Diyabetik hastalarda en önemli dislipidemi göstergeleri düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleridir (40). Adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınmasındaki artış ve serbest yağ asitlerinin insülin aracılı olarak kas hücrelerine alınımındaki azalma hepatic serbest yağ asidi düzeyini arttırmaktadır. Bunun sonucunda karaciğer VLDL-kolesterol üretimini ve kolesteril ester sentezini arttırır. Trigliserid bakımından zengin VLDL sentezi diyabetiklerdeki hipertrigliseridemini ana sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır.

Ayrıca diyabetik hastalarda gliseminin iyi kontrol edilememesi ve insülinin yetersizlik derecesinde hiperlipidemi ve makrovasküler komplikasyonlar oluşmasında önemlidir (41). İyi kontrol edilmeyen kan glukozu sonucu glukozillenen LDL molekülü arteriyal duvarlarda birikim yaparak ateroskleroza sebebiyet verebilir. Yine insüline bağlı olarak aktivitesi artan LPL, insülin eksikliği sonucu aktivite kaybına uğrar ve bunun sonucu olarakta kanda trigliserid bakımından zengin lipoprotein düzeylerinde artış görülmektedir.

Diyabetiklerdeki bir diğer lipid metabolizması bozukluğu olan düşük HDL-kolesterol düzeyi, HDL'deki fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşabilir. Diyabetik olmayan bireylerde LDL'nin oksidasyonunu önleyici rolü olan HDL, aynı etkinliği diyabetik hastalarda gösteremez (42). Koroner arter hastalığı bulunan diyabetik hastalarda artmış trigliserid ve azalmış HDL-kolesterol seviyeleri kombinasyonu, artmış LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyeleri kombinasyonundan daha sık olarak gözlenir (43). HDL reseptörü ile ilgili olarak yapılan polimorfik çalışmalarda bu gene ait bazı varyasyonların HDL-kolesterol seviyelerini etkilediğini ve cinsiyete bağımlı bir faktör olduğunu göstermiştir (44).

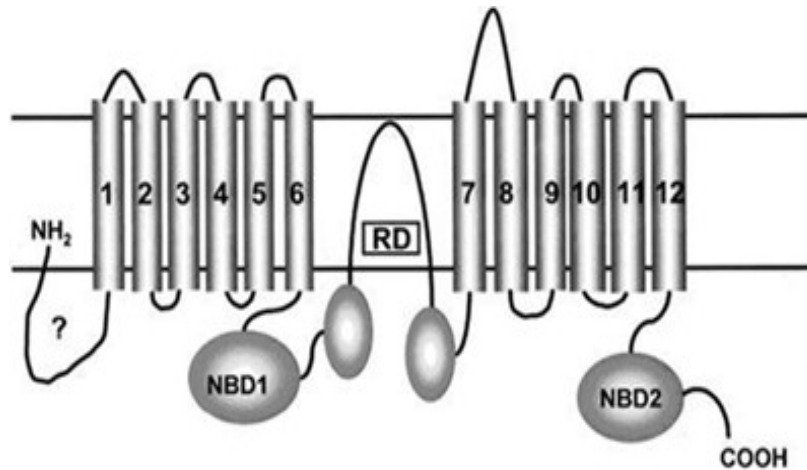
#### **2.4. ABC Transporter Ailesi**

ABC transporter ailesi, aralarında lipid, sterol, metabolik ürünler ve ilaçların da bulunduğu çeşitli molekülleri ATP kullanarak hücre membranından taşınmasını sağlayan en geniş transmembran protein ailesidir. Bu aileye ait genlerde görülen mutasyonlar insanda Mendel veya daha kompleks kalıtım gösteren kistik fibrozis, kolesterol ve safra taşınma bozuklukları, anemi ve ilaç direnci gibi hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (45).

ABC transporter ailesi yedi ana alt gruptan ve bu grupların içinde yer alan kırksekiz farklı transporter proteinden oluşmaktadır. ABC genleri, ökaryotik genomlardaki en geniş yayılıma sahip ve türler arasında ökaryotik evrimin başlangıcından itibaren yüksek oranda korunmuş genlerdir. Bu genler alt gruplarına ayrılırken gen yapıları, domen yapıları ve domenlerinin dizi homolojileri dikkate alınmıştır. Tipik bir ABC proteini iki adet nükleotid bağlayıcı kıvrım ve iki adet

transmembran bölgeden oluşmaktadır. Bu yapıdaki bir protein “ Tam transporter (Full Transporter)” olarak isimlendirilmekte iken yalnızca bir nükleotid bağlayıcı kıvrım ve bir transmembran proteinden oluşan “Yarı transporter (Half Transporter)” lar da bulunmaktadır. Nükleotid bağlayıcı kıvrımlar karakteristik olarak Walker A ve Walker B adı verilen 90-120 aminoasitlik bölgeler içerir. Walker A ve Walker B bölgeleri arasında “ABC İmzası veya C Motif” adı verilen korunmuş üç dizi bulunmaktadır. Bu bölgeler;[LIVMFYC]-[SA]-[SAPGLVIFYKQH]-G-[DENQMW]-[KRQASPCLIMFW]-[KRNQSTAVM]-[KRACLVM]-[LIVMFYPAN]-F{PHY}-[LIVMFW]-[SAGCLIVP]{FYWHP}-{KRHP} [LIVMFYWSTA] şeklindedir. Her bir harf IUPAC tarafından belirlenmiş bir amino asidi temsil etmektedir (A:Alanin, R:Arginin, N:Asparagin, D:Aspartat, C:Sistein, Q:Glutamin, E: Glutamat, G:Glisin, H:Histidin, I:İzolösin, L:Lösin, K:Lizin, M:Metiyonin, F:Fenilalanin, P:Prolin, S:Serin, T:Threonin, W:Triptofan, Y:Tirozin, V:Valin) (46).

Transmembran bölgeler ise 6 transmembran heliksten oluşmaktadır. Şekil 2.4’de bir ABC proteinin yapısı görülmektedir (39).



**Şekil 2.4:** ABC transmembran proteinin yapısı (39).

NBD1: Nükleotid bağlayıcı bölge 1, NBD2: Nükleotid bağlayıcı bölge 2, RD:Düzenleyici domen

ABC transporterlarının büyük bir kısmı, çoklu ilaç direnci (multidrug resistance, MDR) gösteren proteinler gibi, ATP’nin hidrolizi ile açığa çıkan enerjiyi kullanırlar. Bu mekanizmada iki ABC proteini arasında oluşan etkileşimler sonucunda oluşan

konformasyonel değişimler sonucu ATP hidrolizi ile açığa çıkan enerji kullanılarak aktif transport gerçekleşir. Bilinen ABC proteinler genellikle ATP'yi kullanarak transport yapan aktif pompalar olarak bilinmekle beraber bu mekanizmanın dışında çalışan bazı örneklerde vardır. İnsan GCN20 homoloğu, transmembran bölgeleri içermeyen bir ABC proteini olup yapısında aminoaçil t-RNA bağlanma bölgesi içerir. Kistik fibroz transmembran ileti düzenleyicisi (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), ise bir klorid kanalıdır. Sülfanilüre reseptörleri olan SUR1 ve SUR2 ise potasyum kanal geçirgenliğini düzenleyici bir hücre içi ATP sensörleridir (46). Tablo 2.2'de Bugüne kadar tanımlanan insan ABC transporterlarının listesi gösterilmiştir (7).



**Tablo 2.2:** İnsan ABC transporterları (7).

GEN	LOKASYON	FONKSİYON (Bilinenler)
ABCA1	9q31.1	Kolesterol transportu
ABCA2	9q34	İlaç direnci
ABCA3	16p13.3	
ABCA4	1p22-1p21	N-retiniliden-PE atılımı
ABCA5	17q24	
ABCA6	17q24	
ABCA7	19p13.3	
ABCA8	17q24	
ABCA9	17q24	
ABCA10	17q24	
ABCA12	2q34	
ABCA13	7p11-q11	
ABCB1	7p21	Multidrug direnci
ABCB2	6p21	Peptid transportu
ABCB3	6p21	Peptid transportu
ABCB4	7q21.1	
ABCB5	7p14	
ABCB6	2q36	İyon transportu
ABCB7	Xq12-q13	Fe/S grup transportu
ABCB8	7q36	
ABCB9	12q24	
ABCB10	1q42	
ABCB11	2q24	Safra tuzu transportu
ABCC1	16p13.1	İlaç direnci
ABCC2	10q24	Organik anyon akışı
ABCC3	17q21.3	İlaç direnci
ABCC4	13q32	Nükleozid transportu
ABCC5	3q27	Nükleozid transportu
ABCC6	16p13.1	
CFTR	7q31.2	Klorid iyon kanalı
ABCC8	11p15.1	Sülfanilüre reseptörü
ABCC9	12p12.1	
ABCC10	6p21	
ABCC11	16q11-q12	
ABCC12	16q11-q12	
ABCD1	Xq28	VLCFA transport düzenlenmesi
ABCD2	12q11-q12	
ABCD3	1p22-1p21	
ABCD4	14q24.3	
ABCE1	4q31	Oligoadenilat bağlayıcı protein
ABCF1	6p21.33	
ABCF2	7q36	
ABCF3	3q25	
ABCG1	21q22.3	Kolesterol transportu
ABCG2	4q22	Toksin akışı, ilaç direnci
ABCG4	11q23	
ABCG5	2p21	Sterol transportu
ABCG8	2p21	Sterol transportu

## 2.5 ABC Transporterları İle İlgili Olarak Yapılan Çalışmalar

ABC transporter ailesi üzerinde hem çok geniş bir aile olması hem de membran transportu gibi önemli bir işleve sahip olması nedeni ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunların bazılarını aşağıdaki çalışmaları örnek olarak verebiliriz.

Kajinami ve ark. (45) atorvastatin ile tedavi gören ABCG8 H19 varyantına sahip hiperkolesterolemik hastalarda plazma LDL düzeyinin diğer varyantlara göre daha fazla düştüğünü gözlemlemişlerdir.

ABC gen ailesinin bir üyesi olan MDR1 geni P-Glikoproteinini sentezler. Bu protein siklosporinin de dahil olduğu bir çok ksenobiyotiğin membran transportunda önemli rol oynar. Kotrych ve ark. (47) siklosporin tedavisi gören allogenik böbrek transplant hastalarında MDR1 C3435T polimorfizmini çalışmış ancak bir ilişki bulamamışlardır.

Sülfonilüre türevi ilaçlar tip2 diyabet hastalarında insülin salınımını arttırmak için sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaç ABCC8 proteini (SUR1) aracılığı ile etkisini gösterir. Reis ve ark. (48) tip2 diyabet ile SUR1 geni 31.ekzon varyantı arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir.

Wada ve ark (49) bilirubinin karaciğerden safra kesesine geçişinde meydana gelen bir anomali sonucu karaciğerde bilirubin birikimi ile kendini gösteren otozomal resesif bir hastalık olan Dubin-Johnson hastalarında ABCC2 geninde mutasyonlar bulunduğunu saptamışlardır.

Ailesel karaciğeriği kolestozis tip3 hastalarında ABCB4 geninde meydana gelen mutasyonların bu hastalığın etmeni olabileceği belirtilmiştir (50).

## 2.6. ABC1 (ABCA1) Transporter Geni

ABC gen ailesinin bir üyesi olan ABC1(ABCA1) geni ilk olarak farelerde klonlanmıştır (8) ve insan ABC1 geni de faredeki dizi dikkate alınarak tanımlanmıştır (51). İnsan ve fare ABC1 genleri %94 homoloji göstermektedirler. ABC1 geni 2261 aminoasit ve 50 ekzondan oluşmaktadır (52). ABC1 alt grubu 12 tam transporter

proteinden oluşur. Bu grup kendi içinde de intron yapıları ve filogenetik analizlere dayanılarak ikiye ayrılmıştır. Birinci grupta; ABCA1, ABCA2, ABCA3, ABCA4, ABCA12, ABCA13, ikinci grupta; ABCA5, ABCA6, ABCA8, ABCA9 ve ABCA10 yer almaktadır (53). Özellikle ABCA1 ve ABCA4 grubun en çok üzerinde çalışılmış genleridir. İnsan ABC1 geninin dokuya özgü ekspresyonu tanımlandığında en yüksek ekspresyonun plasenta, karaciğer, akciğer, adrenal bezler ve bazı fetal dokularda olduğu görülmüştür (46).

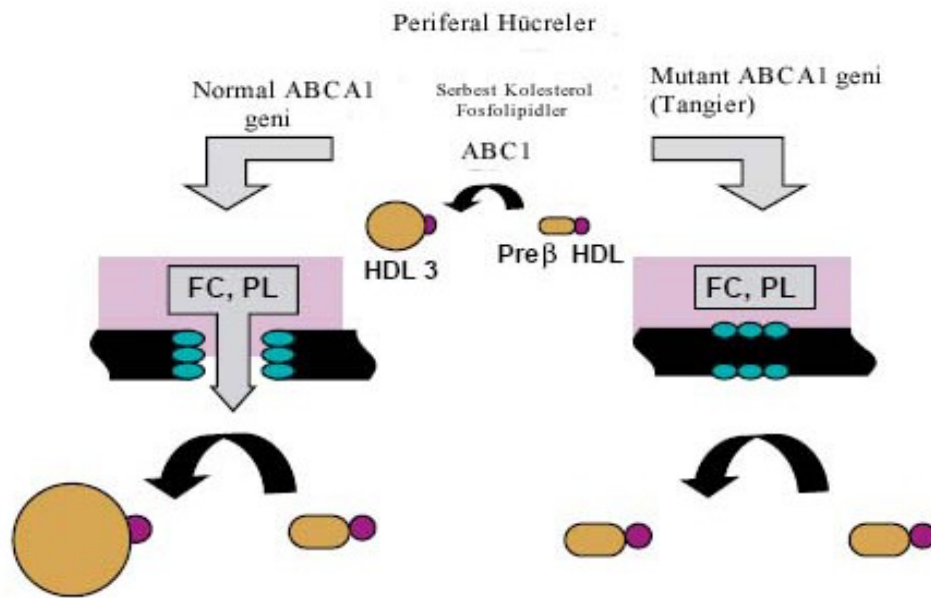
ABCA1 geninin ekspresyonunun kontrolünde çeşitli faktörler rol oynar. Langmann ve ark (51) asetillenmiş LDL ile inkübe edilen insan monositlerden türevlenmiş makrofajlarda ABCA1 mRNA ve protein düzeylerinde artış saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise oksisterollerin ABCA1 ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (54). Lawn ve ark (55) 8-Br-cAMP ile inkübe edilmiş fibroblastlarda ABCA1 mRNA'sında 10 katlık bir artış gösterdiğini saptamışlardır. Bu faktörlerin dışında peroksizom proliferatif reseptör (PPAR) ve PPAR agonistleri de ABCA1 geninin ekspresyonunu artırıcı yönde etki etmektedirler (56). Sitokinler ise ABCA1 ekspresyonunu azaltıcı yönde etki etmektedirler (57).

## **2.7. ABC1 (ABCA1) Transporter Geni, Lipid Metabolizması Ve Koroner Arter Hastalığı**

ABCA1 geni ile ilgili ilk çalışmalar Tangier hastalığı (TH) ve Ailesel HDL-kolesterol yetersizliğinde (FHA) yapılmıştır. Otozomal resesif bir hastalık olan Tangier hastalığı bu güne kadar sadece yaklaşık 100 hastada saptanmıştır. Hastalığın tipik özellikleri son derece ileri düzeydeki plazma HDL-kolesterol eksikliği, makrofaj, dalak, kemik iliği, karaciğer, safra kesesi ve intestinal mukoza gibi organ ve bölgelerde kolesteril esterlerinin birikmesidir. Bu hastalarda aynı zamanda plazma LDL-kolesterol düzeyinde düşüklük ve trigliserid düzeyinde ise artış görülmektedir (39). Ailesel HDL-kolesterol yetersizliğinde de (FHA) benzer klinik tablo gözlenmektedir. Ancak FHA'da gözlenen, HDL yetersizliği hastanın kendi yaş ve cinsiyetindeki insanlardan %10 azalma gösteren otozomal kodominant bir hastalık olarak tanımlanmıştır (58).

ABCA1 geni gerek Tangier hastalığı ve gerekse ailesel HDL-kolesterol yetersizliğinde (FHA) önemli bir aşamada rol oynamaktadır. Bu aşama kolesterolün ters transportunun ilk aşamasıdır. Ters kolesterol transportu periferel dokulardan alınan kolesterolün karaciğere geri taşınmasıdır. Transportun ilk aşamasında yer alan pre- $\beta$  HDL, karaciğerde üretilir veya trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerin hidrolizi sonucu oluşur. Pre- $\beta$  HDL ilk olarak periferel dokulardan kolesterolü alarak küre şekline dönüşmekte sonra sırasıyla önce HDL<sub>3</sub> ve sonrada HDL<sub>2</sub> olarak isimlendirilmektedir. Yapısında yüksek oranda esterleşmiş kolesterol ve fosfolipidler mevcut olup kolesterol içeriğini SR-B1 reseptörleri aracılığı ile karaciğere bırakır (59) (Şekil 2.5). ABCA1 transporterları, bu mekanizmanın Pre- $\beta$  HDL'nin dokulardan kolestrolu alış aşamasında rol oynamaktadır. Kolesterolün ters transportunda ABCA1 dışında SR-B1, kaveolin, pasif difüzyon ve sterol-27 hidroksilaz (CYP27A1) gibi faktörlerin de rol aldıkları belirlenmiştir (59).

Huang ve ark (60) tangier hastası iki kız kardeşte yaptıkları bir çalışmada ABCA1 genine ait birden fazla mutasyon saptamışlardır. Pisciotta ve ark (61) düşük HDL düzeylerine sahip ve yedi homozigot ABCA1 mutasyonu taşıyan bireylerde yaptıkları çalışmada onyeddi adet yeni ABCA1 heterozigot mutasyonun varlığını tanımlamışlardır.



**Şekil 2.5:** Tangier hastalığında ABCA1 transporterlarının rolü (59).

FC:serbest kolesterol, PL: fosfolipid

Tangier hastalığı ve FHA dışında da lipid metabolizması ve ABC transporterları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda yapılmıştır (62-64).

Xiao ve ark (62) 680 inme geçirmiş hasta ve 339 sağlıklı kontrolde Paraoksonaz (PON) 192 ve ABC1 R219K polimorfizmleri ile serum lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve PON 192 BB ve ABCA1 R219K RR genotiplerini birlikte taşıyanlarda HDL-kolesterol düzeylerini diğer genotiplere göre anlamlı düşük bulmuşlardır.

Bir başka çalışmada yaşları 9 ile 15 arasında değişen 327 çocukta plazma lipid düzeyleri ile beş adet ABCA1 geni mutasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ve R219K K alleli ve V771M M alleli taşıyan çocuklarda kolesterol akışının hızlandığı ve bu iki allelin antiaterojenik etki gösterdikleri savı ileri sürülmüştür (63).

Hodoğlugil ve ark (64) Türk populasyonunda 2300 bireyde ABCA1 genine ait 36 varyantı inceledikleri çalışmada C14T T varyantının yüksek HDL-kolesterol düzeyleri ve yalnızca erkeklerde düşük trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca V771M VM varyantının da yüksek HDL-kolesterol ve düşük trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu iki varyantla beraber R219K ve I833M varyantları arasındaki etkileşiminde plazma HDL-kolesterol düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini göstermişlerdir.

Plazma lipoprotein düzeylerinde meydana gelen değişiklikler aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır (65). Bu konudaki çalışmalar özellikle kolesterolün ters transportunda rol oynayan serum HDL-kolesterol düzeyindeki değişimlere neden olabilecek bozukluklar üzerinde yoğunlaşmıştır. ABCA1 geni ile koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur (66- 70).

Koroner Arter hastalığı tanısı konulmuş 410 Japon hastada I/M 823 ve R/K 219 varyantlarının plazma lipid profilleri üzerine etkisi incelenmiş ve I/M 823 varyantı ile HDL-kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir (66).

Tregouet ve ark (67) MI hastalarında ABCA1 gen varyantlarını incelemiş ve MI riski ile R219K varyantı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlemişlerdir.

Çin, Malezya ve Hint kökenli Singapur’lu koroner arter hastalarında beş ABCA1 polimorfizmi ile lipid profilleri arasındaki ilişki araştırılmış ve Malezya kökenli hastalarda V825I ve M883I varyantlarının koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Liu L ve ark (69) koroner arter hastalarında ABCA1 -191G/C varyantını araştırmış ve CC genotip ve C allelinin sağlıklı kontroller göre hastalarda daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmişlerdir. Diğer taraftan akut koroner sendromu olan hastalarda aynı genotip ve allelin görülme sıklığının anjina pectorisi olan hasta grubuna göre daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Hong ve ark (70) ABCA1 G2265T varyantı ile düşük plazma HDL düzeyleri arasında bir ilişki bulmakla beraber geçmişinde prematüre koroner arter hastalığı ve düşük plazma HDL-kolesterol düzeyi hikayesi olanlarda G2265T varyantı ile karotid intima tabakasında kalınlaşma arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.

## **2.8. ABCA1 Transporter Geni Ve Diabetes Mellitus**

Diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre sahip oldukları en büyük risk aterosklerotik hastalıklara yakalanma oranlarının daha yüksek olmasıdır (71). Özellikle yüksek trigliserid düzeyleri diyabetiklerdeki koroner arter hastalığından bağımsız olarak ölüm riski taşımaktadır. Koroner arter hastalığına sahip bireylerin ise %14-50’si aynı zamanda tip2 diyabet hastası olduğu bildirilmiştir (72).

ABC transporter genleri ile diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Yamada ve ark (73) 3085 koroner arter hastası ve 1704 tip2 diyabet hastasının katıldığı bir çalışmada ABC Tap1 geni çalışmış ancak diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı ile bir ilişki bulamamışlardır.

Daimon ve ark (74) Japon tip2 diyabetik hastalarda bir dizi ABCA1 gen polimorfizmi çalışmışlar ve serum lipid düzeylerinden farklı olarak diabetes mellitus ve ABCA1 geni 5’ ucunda yer alan haplotipler arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir.

Bir diğer çalışmada koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu bulunmayan ancak düşük plazma HDL düzeyine sahip bir tip2 diyabet hastasında ABCA1 genine ait

R1615P adı verilen yeni bir mutasyonun heterozigot olarak bulunduğu tanımlanmıştır (75).

## **2.9. ABC1 C6370T, C2665T, T3212C, $\Delta$ (E,D)1833,1834, C69T, G191C Gen Polimorfizmleri**

ABC1 C6370T 48. ekzonda yer alan, 2084. pozisyonda arginin amino asidi yerine sonlanma kodonu oluşması ile meydana gelen mutasyon olarak tarif edilmektedir (76).

ABC1 C2665T ise 18.ekzonda bulunan ve arginin aminoasidini şifreleyen kodonun sonlanma kodonuna dönüşmesi ile oluşan bir mutasyon olarak tanımlanmaktadır (76).

ABC1 T3212C mutasyonu 22. ekzonda CERP'nin 1031. pozisyonundaki metiyonin aminoasidinin treonine dönüşmesi ile ortaya çıkmaktadır. 1031. sırada yer alan bu aminoasit insan, fare ve C.elegans'da korunmuştur. Bu nedenle metiyonin aminoasidinin fonksiyonel bir önemi olduğu düşünülmektedir (76).

ABC1  $\Delta$ (E,D)1833,1834 mutasyonunda ise 5618-5623. aminositler arasında altı bp'lik bir bölgenin delesyonu söz konusudur. Bunun sonucunda 41. ekzonda 1833. pozisyondaki glutamat ile 1834. pozisyondaki aspartat delesyona uğramıştır. Bu pozisyonlarda yer alan her iki aminoasitte insan, fare ve C.elegans'ta korunmuş olduğundan bunlarında fonksiyonel bir önemi olduğu ileri sürülmektedir (76).

Bu dört mutasyon Marcil ve ark. (76) ailesel HDL yetersizliği olan dört ailede yaptıkları çalışmalar sonucu bulunmuş ve düşük plazma HDL seviyeleri ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.

ABC1 C69T mutasyonu genin 5' translasyona uğramayan bölgesinde (5'UTR) yer almakta, G191C mutasyonu ise promotor bölgede bulunmaktadır. Her iki mutasyonda Pullinger ve ark. (77) tarafından 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu iki mutasyonla ilgili olarak yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Stefkova ve ark. (78) miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda C69T ve G191C polimorfizmlerinin lipid profilleri üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmada her iki polimorfizmle lipid profilleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ancak C69T T varyantını kadınlarda erkeklere göre daha düşük oranda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise koroner arter hastalarında her iki polimorfizmde lipid profilleri ile bir ilişkisi gözlemlenmemiş ancak ABC1 G191C BB ve C69T CT+TT varyantı taşıyanlarda koroner arter hastalığına yakalanma riskinin arttığı gösterilmiştir (14).

Sheidina ve ark (79) 45 yaşından önce miyokard infarktüsü geçirmiş erkek hastalarda ABC1 C69T ve G191C polimorfizmleri ile lipid düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını ancak Rus popülasyonunda C69T T alleli ve G191C C allelinin görülme sıklığının Hollanda popülasyonuna göre 2 kat arttığını rapor etmişlerdir.

## **2.10. Mevalonat Kinaz (MVK) Gen Polimorfizmi**

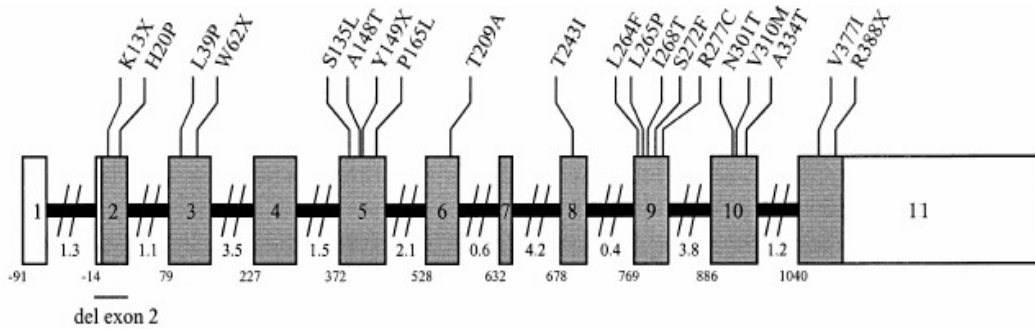
Mevalonat Kinaz (MVK) (E.C.2.7.1.36), geni 12.kromozomda yer alan ve izoprenoid/kolesterol biyosentezinde yer alan mevalonat'ı 5'-fosfomevalonat şekline dönüştüren önemli bir enzimdir. Enzim bu dönüşüm sırasında ATP,  $Mg^{+2}$  veya  $Mn^{+2}$  iyonlarına gereksinim duymaktadır. Kolesterol biyosentezinde önemli bir ara enzim olarak tanımlanması ilk olarak 1956 yılında olmuştur. Biyolojik olarak sadece bir izoformu (R-enantiomer) aktiftir. Mevalonat kinaz aktivitesi bakteri, mantar, bitki ve memelilerde tanımlanmıştır. İnsan, bitki, maya ve hayvanlarda mevalonat kinaz amino asid dizileri karşılaştırıldığında dört korunmuş bölge bulunmuştur. Bu korunmuş bölgelerin mevalonat kinaz'ı peroksizomlara yönlendiren bir sinyal bölge olduğu, ATP bağlanmasında rol oynadıkları, enzimin üçüncü ve dördüncü yapısının stabilizasyonunda görev aldıkları, enzime mevalonat bağlanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (17).

Mevalonat kinaz ilk olarak domuz ve sıçan karaciğerinde sitozolik bir enzim olarak saflaştırılmıştır (80,18). Daha sonra yapılan çalışmalarda mevalonat kinazın peroksizomlarda da lokalize olduğu gösterilmiştir (81). Bu kolesterol biyosentezinin bir bölümünün peroksizomlarda yapıldığı izlenimine sebep olmuştur. Peroksizomlar



immün blotlama ile izole edildikten sonra sitozolik ve peroksizomal mevalonat kinaz için ayrı immün reaktifler bulunmuştur. Ayrıca bazı çalışmalarda peroksizomal bir hastalık olan Zellweger sendromuna sahip hastalarda düşük MVK aktivitesi ve normal popülasyona göre nispeten düşük plazma kolesterol seviyesine rastlanmıştır. Bunun nedeni olarak Zellweger hastalarının hücrelerinde görülen peroksizom kaybı sonucu peroksizomal enzimlerin sitozole yanlış lokalizasyonu ve bu enzimlerin inaktive olması veya parçalanması gösterilmiş ve MVK'ın peroksizomlarda da yer aldığı görüşü ileri sürülmüştür (82, 83). Ancak Hogenboom ve ark.(84) 2004 yılında Zellweger sendromuna sahip hastaların deri fibroblast ve karaciğer hücrelerinde yaptıkları bir çalışmada “immüngold” işaretleme yöntemi ile MVK'ın sadece hücrenin sitozolünde yer aldığını göstermişlerdir. Bu sonuç ile peroksizomların izoprenoid/kolesterol sentezinde merkezi rol oynamadıkları savını ileri sürmüşlerdir.

Bugüne kadar mevalonat yolu ile ilgili altı metabolik hastalık tanımlanmıştır. Bunlardan dördü olan Smith-Lemli-Opitz sendromu (85), desmosterozis (86), X'e bağlı dominant kondrodizplazi punktata (87) ve CHILD sendromu (88) sterol biyosentezini etkilerken, diğer ikisi mevalonik asit aktivitesindeki yetersizliklerden kaynaklanan mevalonik asidüri ve (HIDS) hastalıklarıdır. Mevalonat kinaz enzimi ile yapılan çalışmalar daha çok Mevalonik asidüri ve periyodik ateş sendromu üzerinde olmuştur (89, 90). Şekil 2.6'da mevalonat kinaz geni üzerinde yer alan bazı mutasyonların yerleri ve isimleri görülmektedir (17).



**Şekil 2.6:** Mevalonat kinaz geni üzerinde yer alan bazı mutasyonlar (17).

Mevalonat kinaz geni üzerinde saptanan mutasyonlardan biri V377I (1129G>A) mutasyonudur. Bu mutasyon mevalonat kinaz geninin 11. ekzonun C- terminal ucunda

yer almaktadır ve 377. pozisyonda valin izolösün aminoasit yer değişimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Frenkel ve ark. (91) tekrarlayan ateş ve yüksek serum immünglobin D seviyesine sahip onbeş çocuktan onbir'inde, dokuz tanesi V377I olmak üzere MVK genine ait bir mutasyona rastlamışlardır.

Mevalonat kinaz kolesterol biyosentezinde düzenleyici olarak ta görev almaktadır. Sıçan karaciğerinde yapılan çalışmalarda MVK aktivitesi koordineli olarak kolesterol sentezinde görev alan HMG-CoA sentaz, asetoasetil-KoA tiolaz, mevalonat-5-fosfokinaz ve mevalonat-5-pirofosfat dekarboksilaz gibi enzimler tarafından düzenlenebilmektedir. Bu sebepten ötürü kolesterol düşürücü ilaçlar veya diyet ile MVK aktivitesinin azaltılması veya arttırılmasında kolesterol biyosentezinde yer alan enzimlerin gen düzeyinde regülasyonuda etkin rol oynamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında %5 kolesterol içeren diyetle beslenen sıçanlarda MVK aktivitesinde yaklaşık %50'lik bir azalma olurken HMG-CoA redüktaz aktivitesi ise yaklaşık %93 oranında azalmaktadır (18).

Kolesterol diyeti uygulanan sıçalarda plazma kolesterol düzeyini yaklaşık %38 oranında arttırmaktadır. Ancak %5 kolesterol ve %0,5 kolik asit içeren diyet sonucu görülen yaklaşık beş kat düzeyindeki plazma kolesterol artışı sonucunda MVK aktivitesinin %50 oranında düştüğü gösterilmiştir (18).

Bugüne kadar MVK geni ile lipid metabolizması ve aterosklerotik koroner arter hastalıkları ile ilgili olarak yayınlanmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM (BÖLÜM 3)

### 3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Bu çalışmada iki örnek grubu kullanılmıştır. Birinci grupta Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi ABD tarafından takip edilen hiperkolesterolemi tanısı konulmuş 17-76 yaş arası 52 kadın 58 erkek toplam 110 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 33'ü diyabetli, 77'si ise miyokard infarktüsü geçirmiş hastalardır.

İkinci grupta kontrol olarak kullanılmak üzere kendisinde ve 1. derece akrabalarında hiperkolesterolemi, diyabet ve koroner arter hastalığı olmayan 17 kadın ve 33 erkek toplam 50 sağlıklı birey normal populasyondan rastgele seçilerek örnek olarak kullanılmıştır.

Seçilen vakalardan 10ml.lik kan örnekleri EDTA'lı ve kuru tüplere toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinde ABC1 C6370T, C2665T, T3212C ve  $\Delta(E,D)1833,1834$ , G191C, C69T ve MVK V377I gen polimorfizmlerini saptamak için Polimeraz zincirleme reaksiyonu (PCR), Restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır. Kuru tüplere alınan kan örneklerinden santrifüjleme ile serum elde edilmiş ve ayrılan serumlardan açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol tayinleri yapılmıştır.

### 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyum dodesil (lauril) sulfat

(Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Ksilen siyanol (Sigma X-4126), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas), Metaphor agaroz (FMC 50182), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Sigma), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), restriksiyon enzimleri (BsmAI, RsaI, DdeI, NlaIII, HgaI), primer dizileri (MBI Fermentas);

MVK V377I;

forward primer: 5' tgt aaa acg acg gcc agt gtc tcG AAG TGG AGG CCA CGA AGC AG-3', revers primer: 5' CCA GCA CAG AGT CGA ACT GCA G 3',

ABC1 C6370T;

forward primer: 5' GGG TTC CCA GGG TTC AGT AT-3',

revers primer: 5' GAT CAG GAA TTC AAG CAC CAA 3',

ABC1 C2665T;

forward primer: 5' CTG CAT GGA GGA GGA ACC CAC CCA CTT GA-3',

revers primer: 5' GGG ATC AGC ATG GTT TCC TA 3',

ABC1 T3212C;

forward primer: 5' CCA GTG CTT ACC CCT GCT AA-3',

revers primer: 5' AAC AGA GCA GGG AGA TGG TG 3',

ABC1 Δ(E,D)1833,1834;

forward primer: 5' CCT GTA AAT GCA AAG CTA TCT CCT CT 3',

revers primer: 5' CGT CAA CTC CTT GAT TTC TAA GAT GT 3'

ABC1 G191C;

forward primer: 5' CAG CGC TTC CCG CGC GTC TTA 3',

revers primer: 5' CCA CTC ACT CTC GTC CGC AAT TAC 3,

ABC1 C69T;

forward primer: 5' CAG CGC TTC CCG CGC GTC TTA 3',

revers primer: 5' CCA CTC ACT CTC GTC CGC AAT TAC 3'

### 3.3. Kullanılan Gereçler

Thermal Cycler cihazı (Gold Plate), Otoklav, Etüv, Hot plate, Dijital Görüntüleme sistemi, Elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), Isıtıcılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), Falkon santrifüj (Hettich), Spektrofotometre (Biochrom-S2100 diode array spectrophotometer), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), Elektroforez Sistemi (E-C 350 MIDICELL).

### 3.4. Çözeltiler

#### 3.4.1.DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler

##### 1-Eritrosit Parçalama Tamponu

8,74 gram amonyum klorür, 1 gram potasyum bikarbonat, 200ul 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alınır. 900ml ddH<sub>2</sub>O eklenir ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlanır. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlanır. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120°C'ye alınarak 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra +4°C'de saklanır.

##### 2- 0.5 M Disodyum Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0)

186.1 gram etilen diamin tetra asetat tartılarak beher içine alınır ve 800ml ddH<sub>2</sub>O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürülür ve pH'sı sodyum hidroksit çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH<sub>2</sub>O ile 1lt'ye tamamlanır. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

### **3- 4 Molar Sodyum Klorür(NaCl)**

233.6 gram sodyum klorür tartılarak erlene alınır. Üzerine 800ml ddH<sub>2</sub>O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürülür. Balon jojeye aktarılarak 1lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

### **4- Lökosit Parçalama Tamponu (WBL)**

25ml 4M sodyum klorür ve 50ml 0.5M etilen diamin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktarılarak 1lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda ısısında saklanır.

### **5- 1 Molar Tris Tamponu (stok)**

121.1gram Tris baz tartılarak bir behere alınır. Üzerine 42ul hidroklorik asit ile yaklaşık 800ml ddH<sub>2</sub>O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürülür. Daha sonra balon jojeye aktarılır ve 1lt'ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir.

### **6- 9.5 Molar Amonyum Asetat**

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alınır. Üzerine 80ml ddH<sub>2</sub>O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jojeye aktarılır ve ddH<sub>2</sub>O ile 100ml'ye tamamlanır. 0.22mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve +4°C'de saklanır.

### **7- %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)**

10gr sodyum dodesil sülfat tartılır. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alınır ve üzerine 80ml ddH<sub>2</sub>O eklenir. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürülür ve pH'sı 7.2'ye ayarlanır. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

### **8- Proteinaz K (20mg/ml)**

20mg proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH<sub>2</sub>O ile 1ml'ye tamamlanır ve -20°C'de saklanır.

## **3.4.2. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler**

### **1-Etidyum Bromür (10mg/dl)**

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH<sub>2</sub>O ile 10ml'ye tamamlanır.

### **2-Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)**

20gram Ficoll 400, 1gram SDS, 1.2ml 0.5 molarlık etilen diamin tetra asetat, 1ml 1molarlık Tris (pH 8.0), 200mg Bromo fenol mavisi, 200mg Ksilen siyanol tartılarak steril ddH<sub>2</sub>O ile 100ml'ye tamamlanır. Oda ısısında saklanır.

### **3- 5xTris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu**

54 gram tris baz ve 27.5 gram borik asit tartılarak bir behere alınır. Üzerine 20ml 0.5 molarlık etilen diamin tetra asetat ve 800ml ddH<sub>2</sub>O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürülür. Balon jolye aktarılarak 1 litreye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edilir ve oda ısısında saklanır.

### **4-%3'lük Agaroz Jelin Hazırlanması**

3 gram agaroz tartılarak behere alınır. Üzerine 100ml 1X TBE çözeltisi eklenerek mikrodalga fırında kaynatılır. Daha sonra üzerine 2ul 10mg/ml'lik etidyum bromür eklenerek karıştırılır. Yaklaşık 70°C'ye soğutularak küvete dökülür. Tarak yerleştirilir ve jel soğumaya bırakılır.

## **3.5 .Kullanılan Yöntemler**

### **3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu**

EDTA'lı tüplerle alınan 10ml.lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarılır. Üzerilerine 1:3 oranında lysis eklenerek +4°C'de 15dk. bekletilir. Daha sonra 1500rpm'de 10dk. santrifüj edilir ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirilir ve üzerlerine tekrar 15-20ml. lysis eklenir. Örnekler +4°C'de 15dk. bekledikten sonra 10dk.1500rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant kısımları atılır ve süspansiyon olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS, 75µl proteinaz K ve lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C'de su banyosunda bir gece inkübe edilir. İnkübasyondan sonra 1ml. Örnek başına 0.37ml. 9.5M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırılır ve 3000rpm'de 25dk santrifüj edilerek proteinler çöktürülür. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılır ve üzerine 1:2 oranında %99'luk absolü alkol eklenir ve DNA'nın presipitasyonu sağlanır. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklenir ve DNA mikropipet ucuyla alınır. DNA



%70'lik alkolde yıkanır ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4°C'de saklanır (92).

### 3.5.2. DNA Safılık Tayini

DNA örnekleri Tris-EDTA içerisinde 1/100 oranında sulandırılır. 260nm'de DNA'nın ve 280nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbands Tris-EDTA ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçülür. 260nm'de okunan absorbands/280nm'de okunan absorbands oranından DNA saflığı saptanır. O.D.260/O.D.280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan DNA'lar saf olarak kabul edilir.

### 3.5.3. DNA Düzeylerinin Hesaplanması

Çalışmanın PCR aşamasında iyi sonuç elde edebilmek amacı ile elde edilen DNA örneklerinin düzeyleri hesaplanır. Çalışma için ideal olan düzey 50µl'lik bir PCR için 0,5-1 µg DNA'dır. Bu hesaplamada aşağıdaki formülden yararlanılır.

Çift iplikli DNA'nın 260nm'de vermiş olduğu absorbands 50µ g/ml'dir. Buna göre:

DNA konsantrasyonu (ng/µl): sulandırma katsayısı(100)x A260x 50

### 3.5.4. Mevalonat Kinaz V377I Gen Polimorfizminin Gösterilmesi

10mM Tris-HCl, 50mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2mM dNTP, 1.5U Taq polimeraz, %0.01 w/v BSA ve mevalonat kinaz bölgesine özgü her bir primerden 0.4µM içeren 15µl'lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürün 8.5U BsmA1 restriksiyon enzimi ve 1.5µl NE Tampon eklenerek 55°C'de gece boyu bekletilerek kesim yapılır. Restriksiyon parçaları %2'lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (93).

#### **3.5.4.1. Mevalonat Kinaz V377I Gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulu**

96°C'de 2 dakika; 5 döngü 96°C'de 30 saniye, 62°C'de 30 saniye, 72°C'de 30 saniye, 25 döngü 94°C'de 30 saniye, 62°C'de 30 saniye, 72°C'de 30 saniye; 72°C'de 15 dakika olmak üzere gerçekleştirildi (93).

#### **3.5.5. ABC1 C6370T Gen Polimorfizminin Gösterilmesi**

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP'den 220µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve C6370T Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl'lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürünün 15µl'si 5U RsaI restriksiyon enzimi ile 37°C'de 2 saat inkübe edilir. Restriksiyon parçaları %1.5'lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (75).

#### **3.5.6. ABC1 C2665T Gen Polimorfizminin Gösterilmesi**

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP'den 220µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve C2665T Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl'lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürünün 15µl'si 5U DdeI restriksiyon enzimi ile 37°C'de 2 saat inkübe edilir. Restriksiyon parçaları %2'lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (76).

#### **3.5.7. ABC1 T3212C Gen Polimorfizminin Gösterilmesi**

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP'den 220µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve T3212C Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl'lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürünün 20µl'si 5U NlaIII

restriksiyon enzimi ile 37°C’de 2 saat inkübe edilir. Restriksiyon parçaları %2’lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (76).

### **3.5.8. ABC1 $\Delta(E,D)1833,1834$ Gen Polimorfizminin Gösterilmesi**

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP’den 220µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve T3212C Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl’lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürün %4’lük metaphor agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (76).

#### **3.5.8.1. ABC1 C6370T, C2665T, T3212C ve $\Delta(E,D)1833,1834$ , Gen Bölgeleri İçin Kullanılan Amplifikasyon Koşulu**

95°C’de 12 dakika denatürasyon, 10 döngü 94°C’de 30 saniye, 58°C’de 30 saniye, 72°C’de 45 saniye; 25 döngü 89°C’de 30 saniye, 58°C’de 30 saniye, 72°C’de 45 saniye; 72°C’de 10 dakika olmak üzere gerçekleştirildi (76).

### **3.5.9. ABC1 G191C Gen Polimorfizminin Gösterilmesi**

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP’den 220µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve G191C Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl’lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürünün 15µl’si HgaI restriksiyon enzimi ile 37°C’de gece boyu inkübe edilir. Restriksiyon parçaları %2’lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (14).

#### **3.5.9.1. ABC1 G191C Gen Bölgesi İçin Kullanılan Amplifikasyon Koşulu**

96°C’de 5 dakika; 33 döngü 96°C’de 30 saniye, 62°C’de 30 saniye, 72°C’de 1 dakika; 72°C’de 10 dakika olmak üzere gerçekleştirildi (14).

### 3.5.10. ABC1 C69T Gen Polimorfizminin Gösterilmesi

10X PCR tamponu, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP'den 100µmol/L, 1.5U Taq polimeraz, ve C69T Gen bölgesine özgü her bir primerden 0.5µM içeren 50µl'lik PCR karışımı hazırlanır. PCR amplifikasyonu sonucu oluşan ürünün 15µl'si BsmAI restriksiyon enzimi ile 37°C'de 2 saat inkübe edilir. Restriksiyon parçaları %2'lik agaroz jelde yürütülerek analiz edilir (14).

#### 3.5.10.1. ABC1 C69T Gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulu

95°C'de 3 dakika; 33 döngü 94°C'de 1 dakika, 60°C'de 1 dakika, 72°C'de 1 dakika; 72°C'de 10 dakika olmak üzere gerçekleştirildi (14).

### 3.6. Biyokimyasal Profillerin Tayini

Çalışma gruplarımıza ait biyokimyasal değerler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalından temin edilmiştir.

### 3.7.Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 7.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0.05 olarak alınmıştır.

Sistolik ve diastolik kan basınçları, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol, VLDL- kolesterol, açlık kan şekeri düzeyleri açısından gruplararası farklılıkların değerlendirilmesinde student t testi kullanılmıştır.

ABC1 G191C ve C69T allellerinin görülme sıklığının gruplararası değerlendirilmesinde Ki kare (X<sup>2</sup>) testi kullanılmıştır. Ki kare testinde herhangi bir

gözdeki beklenen değer 5'den küçük olduğunda Fisher tam Ki kare testi uygulanarak p değeri verilmiştir. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve %95 güven sınırları (%95CI) verilmiştir. Allel hesaplamalarında gen sayma metodu kullanılmıştır.

ABC1 G191C ve C69T allellerinin, sistolik ve diastolik kan basınçları, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol, VLDL- kolesterol, açlık kan şekeri, vücut kitle endeksi düzeylerine olan etkilerinin değerlendirilmesinde student t testi kullanılmıştır.

ABC1 G191C ve C69T genotiplerinin grup içi biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılmalarında One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

Bu çalışma İ.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulunun 06.07.2005 tarih ve 7 no.lu toplantısında onaylanmıştır. Dosya No: 2005/515

## BULGULAR (BÖLÜM 4)

Çalışma gruplarımıza ait demografik bilgiler Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmamıza 77’si miyokard infarktüsü geçirmiş ve 33’ü diyabet hastası (tip1 ve tip2) olmak üzere toplam 110 hiperkolesterolemili hasta ve 50 sağlıklı kontrol katılmıştır.

**Tablo 4.1:** Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler

GRUP	MI (N=77)	DİYABET (N=33)	HİPERKOLES TEROLEMİLİ HASTA GRUBU (N:110)	KONTROL (N=50)	TÜM GRUP (N:160)
Cinsiyet (Kadın/erkek)	28/49	24/9	52/58	17/33	69/91
Yaş (yıl)	54,56±10,15	58,52±11,24	56,31±10,89	53,90±14,94	55,09±12,14
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,01±3,4	27,28±3,73	27,09±3,51**	25,19±3,83	26,50±3,70
Sigara içimi (evet/hayır) %	61/39	6/94	45/55*	24/76	38/62
Hipertansiyon %	34*	33*	34*	14	28
Trigliserid (mg/dl)	195,4±105,1	227,3±69,5	204,9±96,6**	109,6±34,7	175,1±93,5
Total kolesterol (mg/dl)	252,1±42,6	260,0±44,5	254,5±53,1**	152,4±27,6	222,6±61,4
HDL-kolestrol (mg/dl)	44,1±12,1	37,2±9,4*	42,0±11,8	38,1±14,0	40,8±12,6
LDL-kolesterol (mg/dl)	157,8±37,4	175,3±48,8	163,0±41,7**	95,3±26,1	141,8±48,9
VLDL-kolesterol (mg/dl)	39,7±25,2	45,5±13,9	41,5±22,8**	22,0±7,0	35,4±21,1
Açlık kan şekeri (mg/dl)	165,0±120,0	178,8±55,3	172,5±90,7**	95,2±25,4	157,7±87,2
Total kolesterol/ HDL-kolesterol	6,0±1,5	7,4±2,3*	6,4±1,9*	4,2±1,4	5,7±2,0
SBP (mmHg)	127,7±23,3	137,9±22,9*	130,8±23,5	123,8±19,5	128,6±22,5
DBP (mmHg)	80,0±14,3	84,7±12,5	81,4±13,9**	74,9±13,1	79,3±13,9

n: birey sayısı, MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu. SBP: sistolik kan basıncı, DBP:Diastolik kan basıncı, Gruplararası farklılık ki-kare ve Student t testi ile incelenmiştir. \* p<0,01, \*\* p<0,05

Yapılan istatistiksel incelemede çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı bulunmamıştır (p>0,05). Hiperkolesterolemili hasta grubunda vücut kütle indeksi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı fark gözlenmiştir (p<0,01). Ayrıca hiperkolesterolemili hasta grubunda kontrol grubuna göre sigara içme oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,013,  $\chi^2$ : 6,151, OR:0,393, %95CI:

0,186-0,832). Miyokard infarktüsülü, diyabetik ve hiperkolesterolemili hasta grubunda hipertansiyon görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak gözlemlenmiştir (MI'da  $p:0,013$ ,  $\chi^2:6,158$ , OR:3,13, %95CI: 1,238-7,921; diyabette  $p:0,036$ ,  $\chi^2:4,37$ , OR:3,07, %95CI: 1,045-9,026; hiperkolesterolemi'de  $p:0,010$ ,  $\chi^2:6,64$ , OR:3,32, %95CI: 0,132-0,783).

Hiperkolesterolemili hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, açlık kan şekeri, DBP düzeyleri ( $p<0,05$ ) ve total kolesterol/HDL-kolesterol oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). HDL-kolesterol düzeyinde ise bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Diyabetik grupta, MI'a göre HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p:0,002$ ), SBP düzeyi ( $p<0,01$ ) ve Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı ise anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Tablo 4.2'de çalışma gruplarına ait lipid profillerinin yüzde olarak dağılımları gösterilmiştir. LDL-kolesterol düzeylerinin 130 mg/dl'den ( $p<0,001$ ,  $\chi^2:67,67$ , OR:6,742, %95CI: 3,166-14,361) ve total kolesterol/HDL-kolesterol 3,5 mg/dl'den yüksek olarak görülme oranı hiperkolesterolemili hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $\chi^2:23,12$ , OR:1,351, %95CI: 1,133-1,610). Diyabetik hastaların tamamında total kolesterol/HDL-kolesterol oranı 3,5 mg/dl'den yüksek olarak gözlemlenmiştir.

**Tablo 4.2:** Çalışma gruplarına ait lipid profillerinin yüzde olarak dağılımları

GRUP	KOLESTEROL		TRİGLİSERİD		HDL		LDL		KOLESTEROL /HDL	
	<200	>200	<200	>200	<35	>35	<130	>130	<3,5	>3,5
MI	-	%100	%67	%33	%23	%77	%22	%78	%4	%96
DİYABET	-	%100	%33	%67	%58	%42	%12	%88	-	%100
HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTA GRUBU	-	%100	%57	%43	%34	%66	%19	%81*	%2,7	%97,3*
KONTROL	%100	-	%100	-	%36	%64	%88	%12	%28	%72
TÜM GRUP	%31	%69	%70	%30	%34	%66	%41	%60	%11	%89

MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu, \*: $p<0,001$ . Gruplararası istatistiksel değerlendirmelerde ki-kare testi kullanılmıştır.

ABC1 C69T genotip ve allellerinin çalışma gruplarındaki dağılımları tablo 4.3'te gösterilmiştir. Çalışma grupları arasında C69T genotip ve allellerinin dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Tüm çalışma grubunda C69T CC genotipi %41,3, TT genotipi %19,4, CT genotipi %39,3, C alleli %60,9 ve T alleli %39,1 olarak bulunmuştur.

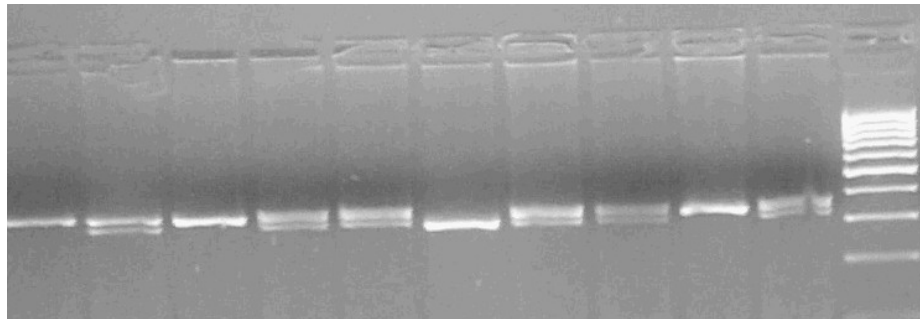
**Tablo 4.3:** Çalışma gruplarında ABC1 C69T genotip ve allel dağılımları

C69T	MI (N:77)	DİYABET (N:33)	HİPERKOLESTERO LEMİLİ HASTA GRUBU (N:110)	TÜM GRUP (N:160)	KONTROL (N:50)
<b>Genotip</b>					
<b>CC</b>	32(%41,5)	11(%33,3)	43 (%39,1)	66(%41,3)	23 (%46)
<b>TT</b>	18(%23,4)	6(%18,2)	24 (%21,8)	31 (%19,4)	7 (%14)
<b>CT</b>	27(%35,1)	16(%48,5)	43 (%39,1)	63 (%39,3)	20 (%40)
<b>Allel</b>					
<b>C</b>	91(%63,1)	38 (%57,5)	129 (%58,6)	195 (%60,9)	66 (%66)
<b>T</b>	63 (%36,9)	28 (%42,5)	91(%41,3)	125 (39,1)	34 (%34)

n: birey sayısı, MI: Miyokard İnfarktüsli hasta grubu, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu. Grup içi karşılaştırmalar  $X^2$  testi ile yapılmıştır.

ABC1 C69T gen polimorfizmine ait sonuçların %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü şekil 4.1'de gösterilmiştir.

CC CT CC CT CT TT CT CT CC CT Marker



**Şekil 4.1:** ABC1 C69T gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel görüntüsü.

CC genotipi 345bp, CT genotipi 345+310bp, TT genotip 310bp'de görülmektedir.



ABC1 G191C polimorfizmine ait genotip ve allellerin dağılımları tablo 4.4'de verilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda G191C AA genotipine ait sonuca rastlanmamıştır. Hiperkolesterolemili hasta grubunda AA genotipi taşıma oranı kontrol grubuna göre 0,89 kat artmıştır ( $\chi^2$  5,897, p:0,019, OR: 0,891 %95Cl: 0,835-0,951).

Kontrol grubunda G191C BB genotipi (1,89 kat) ve B alleli (0,900 kat) taşıma riski hiperkolesterolemili hasta grubunda artmış olmakla beraber istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0.05). Ayrıca kontrol grubunda diyabetik gruba göre B alleli taşıma oranının istatistiksel açıdan yüksek olduğu saptanmıştır ( $\chi^2$ : 9,799, p:0,003, OR: 0,222, %95Cl: 1,041-1,435).

Diyabetik hastalarda G191C AA genotipi taşıma riski MI ( $\chi^2$ : 5,194, p:0,023, OR: 0,258, %95Cl: 0,075-0,884) ve kontrol grubuna ( $\chi^2$  11,583, p:0,001, OR: 1,269 %95Cl: 1,063-1,515) göre anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir.

Tüm grupta ise popülasyondaki genel G191C polimorfizmi dağılımı AA, BB, AB genotip ve A ve B alleleri için sırasıyla %7,5, %61,9, %30,6, %22,8 ve %77,2 olarak saptanmıştır.

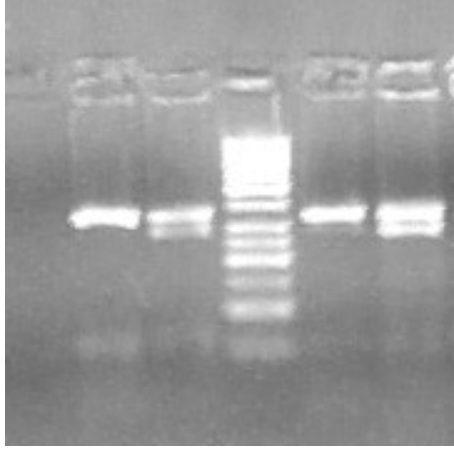
**Tablo 4.4:** Çalışma gruplarında ABC1 G191C genotip ve allel dağılımları

G191C	MI (N:77)	DİYABET (N:33)	HİPERKOLESTEROL EMİLİ HASTA GRUBU (N:110)	TÜM GRUP (N:160)	KONTROL (N:50)
<b>Genotip</b>					
<b>AA</b>	5(%6,5)	7(%21,2)	12 (%10)	12 (%7,5)	-
<b>BB</b>	44(%57,1)	19(%57,6)	63 (%57,2)	99 (%61,9)	36 (%72)
<b>AB</b>	28(%36,4)	7(%21,2)	35 (%31,8)	49 (%30,6)	14 (%28)
<b>Allel</b>					
<b>A</b>	38 (%26,4)	21(%31,8)	59 (%26,8)	73 (%22,8)	14 (%14)
<b>B</b>	116(%73,6)	45(%68,2)	161(%73,2)	247 (%77,2)	86 (%86)

n: birey sayısı , MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu, Grup içi karşılaştırmalar X<sup>2</sup> ve Fisher's Exact testi ile yapılmıştır.

ABC1 G191C gen polimorfizmine ait sonuçların %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü şekil 4.2'de gösterilmiştir.

BB AB Marker BB AB



**Şekil 4.2:** ABC1 G191C gen polimorfizmine ait %2'lik agaroz jel görüntüsü.

BB genotipi 342 bp, AB genotipi 342+287 +55 bp'de görülmektedir.

Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarımızın onikisinde sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve beş tanesinde ise sol atrium dilatasyonu (DLA) bulunmaktadır. LVH'ı bulunan hastaların tamamı G191C B alleli taşımakta iken C69T alleleleri bakımından %75'i T, % 83'ü C alleli taşımaktadır. DLA görülen beş hastanın ise tamamı G191C B alleli ve C69T CT genotipi taşımaktadırlar. Hasta sayıları yeterli olmadığından bu konuda istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 4.5'te çalışma gruplarında ABC1 C6370T, C2665T, T3212C, Δ(E,D)1833,1834 ve MVK V377I genotip dağılımları gösterilmiş olup yapılan deneysel çalışmalar sonucunda çalışma gruplarında bu polimorfizmlere ait bir mutasyona rastlanamamıştır.

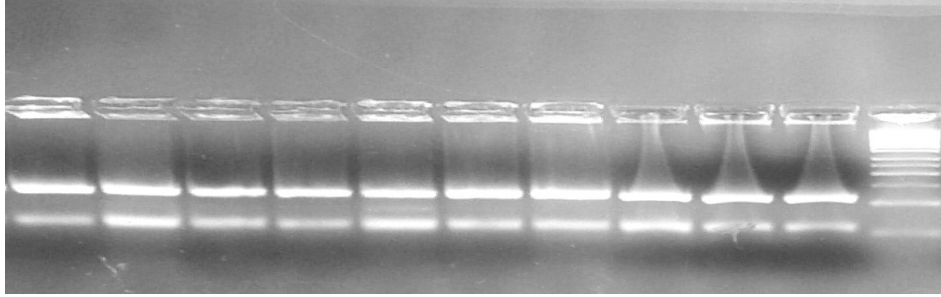
**Tablo 4.5:** Çalışma gruplarında ABC1 C6370T, C2665T, T3212C,  $\Delta(E,D)1833,1834$  ve MVK V377I Genotip Dağılımları

GRUPLAR	C6370T	C2665T	T3212C	$\Delta(E,D)1833,1834$	MVK V377I
MI (n:77)	NM	NM	NM	NM	NM
DİYABET (n:33)	NM	NM	NM	NM	NM
HİPERKOLESTEROL EMİLİ HASTA GRUBU (n:110)	NM	NM	NM	NM	NM
KONTROL (n:50)	NM	NM	NM	NM	NM

n:Birey sayısı, MI: Miyokard İnfarktüsü hasta grubu, NM: Non-mutant(mutasyon yok)

ABC1  $\Delta(E,D)1833,1834$ , T3212C, C6370T, C2665T, ve MVK V377I polimorfizmlerine ait agaroz jel örnekleri şekil 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7'de gösterilmiştir.

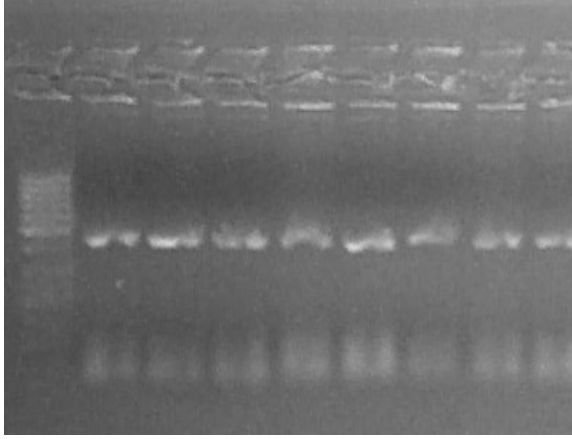
NM NM NM NM NM NM NM NM NM Marker



**Şekil 4.3:** ABC1  $\Delta(E,D)1833,1834$  gen polimorfizmine ait %4'lük agaroz jel görüntüsü görülmektedir.

143+80bp'lik bantlar mutasyon olmadığını göstermektedir. NM:Non-mutant(mutasyon yok)

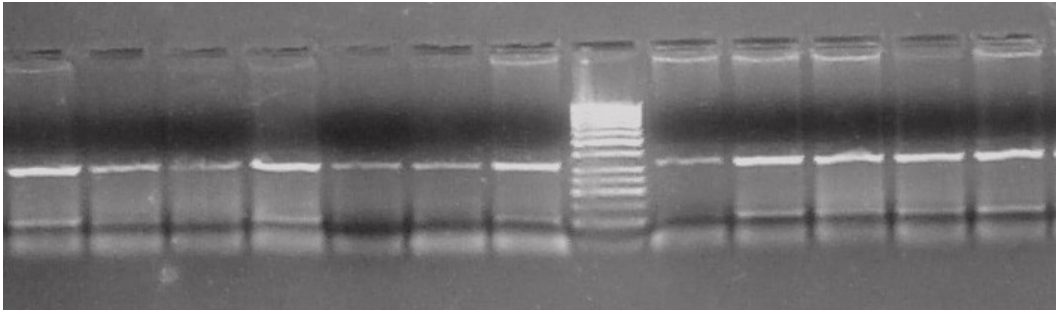
Marker NM NM NM NM NM NM NM NM



**Şekil 4.4:** ABC1 T3212C gen polimorfizmine ait %2'lük agaroz jel görüntüsü görülmektedir.

230+134+46+28bp'lik bantlar mutasyon olmadığını göstermektedir. NM:Non-mutant(mutasyon yok)

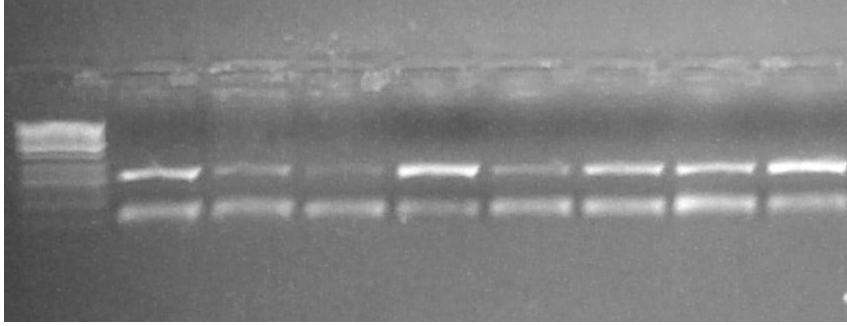
NM NM NM NM NM NM NM Marker NM NM NM NM NM



**Şekil 4.5:** ABC1 C6370T gen polimorfizmine ait %2'lük agaroz jel görüntüsü görülmektedir.

332+104 bp'lik bantlar mutasyon olmadığını göstermektedir. NM:Non-mutant(mutasyon yok)

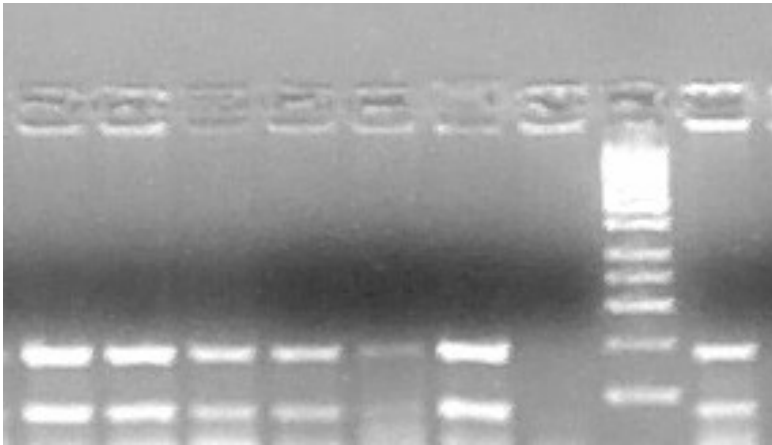
Marker NM NM NM NM NM NM NM NM



**Şekil 4.6:** ABC1 C2665T gen polimorfizmine ait %2'lük agaroz jel görüntüsü görülmektedir.

242+21 bp'lik bantlar mutasyon olmadığını göstermektedir. NM:Non-mutant(mutasyon yok)

NM NM NM NM NM NM Kontrol Marker NM



**Şekil 4.7:** MVK V377I gen polimorfizmine ait %2'lük agaroz jel görüntüsü görülmektedir.

143+80 bp'lik bantlar mutasyon olmadığını göstermektedir. NM:Non-mutant (mutasyon yok)

Hasta gruplarında cinsiyete göre G191C ve C69T polimorfizmlerinin dağılımları incelendiğinde tüm çalışma grubunda G191C B aleli taşıma oranı erkeklerde kadınlara

göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2$ : 4,220, p:0,05, OR: 3,84, %95Cl: 0,98-15,08).

Diğer gruplarda cinsiyetler arası genotip ve allel dağılımlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tablo 4.6'de hasta gruplarında cinsiyete göre ABC1 G191C ve C69T genotip ve allel dağılımları verilmiştir.

**Tablo 4.6:** Hasta gruplarında cinsiyete göre ABC1 G191C ve C69T polimorfizmlerinin dağılımları

GRUPLAR	HİPERKOLESTEROLEMİLIHA		TÜM GRUP		MI		DİYABET	
	STA GRUBU (N:110)		(N:160)		(N:77)		(N:33)	
Genotipler	Kadın (n:52)	Erkek (n:58)	Kadın (n:69)	Erkek (n:91)	Kadın (n:28)	Erkek (n:49)	Kadın (n:24)	Erkek (n:9)
<b>G191C</b>								
<b>AA</b>	8 (%15,4)	4 (%6,9)	8 (%11,6)	4(%4,4)	3 (%10,7)	2 (%4,1)	5 (%20,8)	2 (%22,2)
<b>BB</b>	28 (%53,8)	35 (60,3)	42 (%60,9)	57 (%62,6)	15 (%53,6)	29 (%59,2)	13 (%54,2)	6 (%66,7)
<b>AB</b>	16 (%30,8)	19 (%32,8)	19 (%27,5)	30 (%33)	10 (%35,7)	18 (%36,7)	6 (%25)	1 (%11,1)
<b>A</b>	32 (%30,7)	27 (%23,3)	35 (%25,4)	38 (%20,9)	26 (%39,3)	22 (%22,4)	16 (%33,4)	5 (%27,8)
<b>B</b>	72 (%69,3)	89 (%76,7)	103 (%74,6)	144 (%79,1)	40 (%60,4)	76 (%77,6)	32 (%66,6)	13 (%72,2)
<b>C69T</b>								
<b>CC</b>	20 (%38,5)	23 (%39,7)	28 (%40,6)	38 (41,8)	12 (%42,8)	20 (%40,8)	8 (%33,3)	3 (%33,3)
<b>TT</b>	12 (%23)	12 (%20,6)	14 (%20,3)	17 (%18,7)	8(%28,6)	10 (%20,4)	4 (%16,7)	2 (%22,2)
<b>CT</b>	20 (%38,5)	23(%39,7)	27 (%39,1)	36 (%39,5)	8 (%28,6)	19 (%38,8)	12 (%50)	4 (%44,5)
<b>C</b>	60 (%48,3)	69 (%59,4)	83 (%60,1)	112 (%61,5)	32 (%48,4)	59 (%60,2)	28 (%58,3)	10 (%55,5)
<b>T</b>	64(%51,7)	47 (%40,6)	55 (%39,9)	70 (%38,5)	24 (%51,6)	39 (%39,8)	20 (%41,4)	8 (%44,5)

MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu, n: Birey sayısı, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu. Gruplararası karşılaştırmalarda ki-kare ve Fischer's exact testi kullanıldı.

Tablo 4.7’de ABC1 C69T polimorfizminin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi gösterilmiştir. C69T CC genotipi taşıyan hiperkolesterolemili hasta grubunda CT genotipine göre VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ , Trigliserid için %95Cl: 8,85-89,9, VLDL-kolesterol için %95Cl: 4,06-22,83).

Miyokard infarktüsülü hasta grubunda C69T CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL-kolesterol ( $p<0,01$ , %95Cl: 7,16-32,23), trigliserid ( $p<0,01$ , %95Cl: 21,6-127,8) ve DBP ( $p<0,05$ , %95Cl: 0,47-15,17) düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Kontrol grubunda C69T CC ve CT genotipi taşıyanlara göre TT genotipi taşıyanlarda açlık kan şekeri düzeyi anlamlı olarak artmıştır ( $p<0,05$ , %95Cl: 4,51-79,9 ve %95Cl: 4,51-86,99).

Diyabetik hastalarda ise C69T genotipleri ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tüm grupta ise C69T CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL düzeyi anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ( $p: 0,044$ , %95Cl: 0,20-14,81).

Tablo 4.8’de ABC1 G191C polimorfizminin biyokimyasal değerler üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda G191C BB genotipi taşıyanlarda AB genotipi taşıyanlara oranla açlık kan şekeri daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ , %95Cl: 1,55-103,5).

Miyokard infarktüsülü hasta grubunda ise G191C AA genotipi taşıyanlarda VLDL-kolesterol düzeyi BB ve AB genotipi taşıyanlara göre anlamlı yüksek olarak gözlenmiştir ( $p<0,05$ , %95Cl: 3,82-50,19 ve %95Cl: 4,68-52,38).

Tüm gruba bakıldığında G191C AA genotipi taşıyanlarda BB ve AB genotipi taşıyanlara göre total kolesterol (BB için;  $p:0,017$ , %95Cl:7,96-81,2, AB için;  $p:0,027$ , %95Cl:5,12-82,2), LDL kolesterol (BB için;  $p:0,036$ , %95Cl:2,01-60,6, AB için;  $p:0,034$ , %95Cl:2,54-64,3) ve VLDL kolesterol (BB için;  $p:0,004$ , %95Cl:5,86-30,8, AB için;  $p:0,07$ , %95Cl:4,92-31,2) düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



**Tablo 4.7:** Çalışma gruplarında ABC1 C69T genotiplerinin biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

GRUP	MI			DİYABET			HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTA GRUBU			TÜM GRUP			KONTROL		
	C69T GENOTİPİ	CC N:32	TT N:18	CT N:27	CC N:11	TT N:6	CT N:16	CC N:43	TT N:24	CT N:43	CC N:66	TT N:31	CT N:63	CC N:23	TT N:7
<b>TRİGLİSERİD</b> (mg/dl)	229,9 ±136,4	193,7 ±76,1	155,6 ±56,7	238,2 ±72,0	204,5 ±37,1	228,3 ±78,0	232,0 ±122,4	196,4 ±67,9	182,6 ±73,7	187,1 ±117,4	177,2 ±73,2	161,6 ±70,8	103,1 ±29,1	111,7 ±51,4	116,4 ±34,5
<b>TOTAL KOLESTEROL</b> (mg/dl)	256,2 ±50,5	243,2 ±30,5	253,2 ±39,7	253,7 ±43,3	263,0 ±50,1	263,2 ±45,8	255,6 ±48,3	248,1 ±36,2	256,9 ±41,8	220,8 ±63,3	229,1 ±49,6	221,2 ±65,1	155,9 ±24,8	163,8 ±29,0	144,3 ±29,3
<b>HDL-KOLESTEROL</b> (mg/dl)	45,2 ±15,3	41,9 ±8,3	44,3 ±10,0	39,4 ±11,8	35,3 ±5,8	36,4 ±8,8	43,7 ±14,6	40,2 ±8,2	41,3 ±10,2	42,6 ±13,9	40,5 ±11,1	39,1 ±11,7	40,4 ±12,6	41,4 ±19,0	34,3 ±13,6
<b>VLDL- KOLESTEROL</b> (mg/dl)	49,0 ±33,7	38,9 ±15,1	29,3 ±11,9	48,0 ±14,4	40,8 ±7,3	45,5 ±15,7	48,8 ±29,8	39,4 ±13,4	35,3 ±15,4	39,0 ±27,6	35,5 ±14,6	31,5 ±14,4	20,8 ±6,0	22,1 ±10,2	23,4 ±6,8
<b>LDL-KOLESTEROL</b> (mg/dl)	152,3 ±32,6	160,7 ±30,8	162,3 ±46,3	167,5 ±37,7	186,3 ±50,9	176,5 ±56,4	156,2 ±34,2	167,1 ±37,3	167,6 ±50,1	136,2 ±41,9	152 ±45,1	142,7 ±56,8	99,0 ±27,1	100,1 ±28,2	89,4 ±24,5
<b>AÇLIK KAN ŞEKERİ (mg/dl)</b>	154,7 ±119,9	211,5 ±151,9	139,0 ±62,8	190,2 ±70,4	202,2 ±69,5	163,7 ±34,7	168,7 ±103,3	207,2 ±116,1	158,8 ±40,9	151,2 ±96,9	195,7 ±109,9	146,7 ±47,3	90,2 ±17,4	132,5 ±23,3	86,7 ±28,7
<b>SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)</b>	134,0 ±25,0	124,7 ±21,3	122,2 ±21,3	135,2 ±20,8	132,5 ±21,8	141,8 ±25,2	134,3 ±23,8	126,6 ±21,2	129,5 ±24,5	130,8 ±23,4	126,7 ±22,4	127,2 ±21,8	124,1 ±21,7	127,1 ±28,1	122,2 ±13,6
<b>DİASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)</b>	83,7 ±15,0	79,4 ±15,8	75,9 ±11,6	82,2 ±9,8	82, 5±7,5	87,1 ±15,4	83,3 ±13,7	80,2 ±14,1	80,1 ±14,1	80,9 ±15,0	78,0 ±13,2	78,3 ±13,1	76,5 ±16,6	70,7 ±6,0	74,5 ±10,1
<b>TOTAL KOLESTEROL/HDL- KOLESTEROL</b> (mg/dl)	6,143 ±1,889	5,970 ±1,172	5,915 ±1,304	6,952 ±2,573	7,703 ±2,299	7,643 ±2,309	6,350 ±2,083	6,403 ±1,659	6,558 ±1,916	5,56 ±2,08	5,95 ±1,79	5,88 ±2,13	4,088 ±1,058	4,432 ±1,440	4,438 ±1,869

MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu ,n: birey sayısı, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu. Tablodaki değerler X ± SD olarak verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda one-way ANOVA testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.8:** Çalışma gruplarında ABC1 G191C genotiplerinin biyokimyasal parametrelere göre dağılımı

GRUP	MI			DİYABET			HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTA GRUBU			TÜM GRUP			KONTROL	
	AA N:5	BB N:44	AB N:28	AA N:7	BB N:19	AB N:7	AA N:12	BB N:63	AB N:35	AA N:12	BB N:99	AB N:49	BB N:36	AB N=14
<b>TRİGLİSERİD</b> (mg/dl)	211,6 ±145,6	197,0 ±122,4	189,9 ± 63,4	223,4 ±53,0	216,3 ±75,0	260,8 ±66,1	218,5 ± 96,3	202,8 ± 110,0	204,1 ± 69,2	218,5 ±96,3	170,6 ±100,0	173,7 ±76,6	114,2 ± 37,9	97,8 ± 21,8
<b>TOTAL</b> <b>KOLESTEROL</b> (mg/dl)	271, 4±41,0	255,6 ±36,3	243,2 ±50,9	258,0 ±41,3	261,8 ±50,4	257,0 ±35,2	263,5 ± 39,9	257,5 ± 40,7	245,9 ± 48,0	263,5 ±39,9	219,0 ±62,8	219,8 ±59,9	151,5 ±27,7	154,6 ±28,4
<b>HDL-KOLESTEROL</b> (mg/dl)	51,6 ±17,7	45,3 ±12,7	40,8 ±9,3	34,2 ±4,8	36,6 ±8,8	41,8 ±13,4	41,5 ± 14,3	42,7 ± 12,3	41,0 ± 10,0	41,5 ±14,3	40,8 ±13,2	40,6 ±11,3	37,5 ±14,3	39,6 ±13,9
<b>VLDL-KOLESTEROL</b> (mg/dl)	65,6 ± 36,7	38,5 ±28,3	37,0 ± 13,6	42,8 ±12,1	44,0 ±14,7	52,1 ± 13,3	52,3 ± 26,6	40,2 ± 25,0	40,0 ± 14,7	52,3 ±26,6	33,9 ±22,0	34,4 ±15,7	23,0 ± 7,4	19,6 ± 5,0
<b>LDL-KOLESTEROL</b> (mg/dl)	154,6 ± 26,3	162,0 ±44,3	151,7 ±25,4	183,5 ±40,6	176,7 ±57,0	163,0 ±32,6	171,5 ± 37,0	166,4 ± 48,5	154,0 ± 26,8	171,5 ±37,0	140,1 ±54,2	138,0 ±37,2	94,1 ± 25,2	98,2 ± 29,0
<b>AÇLIK KAN ŞEKERİ</b> (mg/dl)	131,0 ±12,7	151,0 ±123,6	189,0 ±128,2	175,1 ±60,2	192,5 ±55,4	140,0 ±31,4	165,3 ± 55,8	174,9 ± 91,5	171,7 ± 105,7	165,3 ±55,8	158,3 ±87,5	153,5 ±99,5	97,4 ±22,0	91,4 ±33,2
<b>SİSTOLİK</b> <b>BASINCI (mmHg)</b>	132,0 ± 25,8	123,1 ±20,5	134,1 ± 26,1	144,2 ±19,8	135,9 ±22,5	137,1 ± 28,7	139,1 ± 22,3	127,0 ± 21,8	134,7 ± 26,2	139,1 ±22,3	125,4 ±21,2	132,3 ±24,3	122,7 ± 20,2	126,4 ±18,2
<b>DİASTOLİK</b> <b>BASINCI (mmHg)</b>	86,0 ± 11,9	77,0 ±13,5	83,5 ± 15,2	80,0 ±5,7	85,7 ±14,3	86,4 ± 12,4	82,5 ± 8,9	79,6 ± 14,2	84,1 ± 14,6	82,5 ±8,9	77,3 ±14,4	82,6 ±13,4	73,3 ± 14,0	78,9 ±9,4
<b>TOTAL</b> <b>KOLESTEROL/HDL-</b> <b>KOLESTEROL (mg/dl)</b>	5,594 ±1,408	5,983 ±1,602	6,162 ±1,480	7,728 ±2,124	7,615 ±2,562	6,598 ±2,038	6,839 ± 2,095	6,475 ± 2,063	6,249 ± 1,582	6,83 ±2,09	5,68 ±2,15	5,66 ±1,76	4,300 ±1,523	4,217 ±1,349

MI: Miyokard İnfarktüsülü hasta grubu ,n: birey sayısı, Tüm grup: Hasta grupları ve kontrol grubu. Tablodaki değerler X ± SD olarak verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda one-way ANOVA testi kullanılmıştır.

Mevalonat kinaz V377I gen polimorfizmine ait genotiplerin hiperkolesterolemili hasta grubunda ve kontrol grubunda lipid profillerine göre dağılımı tablo 4.9'da gösterilmiştir. Çalışmamızda bu hasta grubunda MVK V377I gen polimorfizmine ait herhangi bir mutasyon saptanmadığından bu mutasyonun lipid profili üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

**Tablo 4.9:** Hiperkolesterolemili hasta grubu ve kontrol grubunda MVK V377I gen polimorfizminin lipid profillerine göre dağılımı

Lipid Profilleri	HİPERKOLESTEROLEMİLİ HASTA GRUBUNDA MVK V377I GENOTİPLERİ		
	Homozigot Mutant (n:0)	Heterozigot mutant (n:0)	Non-mutant (n:110)
Trigliserid (mg/dl)	-	-	204,9± 96,6
Total kolesterol (mg/dl)	-	-	254,5± 53,1
HDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	42,0±11,8
LDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	163,0± 41,7
VLDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	41,5± 22,8
Total kolesterol/HDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	6,4± 1,9
Lipid Profilleri	KONTROL GRUBUNDA MVK V377I GENOTİPLERİ		
	Homozigot Mutant (n:0)	Heterozigot mutant (n:0)	Non-mutant (n:50)
Trigliserid (mg/dl)	-	-	109,6±34,7
Total kolesterol (mg/dl)	-	-	152,4±27,6
HDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	38,1±14,0
LDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	95,3±26,1
VLDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	22,0±7,0
Total kolesterol/HDL-kolesterol (mg/dl)	-	-	4,2±1,4

Nonmutant: Mutasyon yok, n:birey sayısı

## TARTIŞMA (BÖLÜM 5)

Hücrel kolesterol dengesi insan fizyolojisinde kritik bir rol oynamakta olup bu dengede meydana gelebilecek bozukluklar kardiyovasküler hastalıkların da dahil olduğu bir dizi patolojik olaya sebebiyet vermektedir (94). Lipid metabolizması bozuklukları ve özellikle bununla ilişkili olan aterosklerotik koroner kalp hastalıkları ve diabetes mellitus'la ilgili olarak yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır (26, 40, 41-43, 95-97).

Aterosklerotik koroner kalp hastalıkları kompleks multifaktöriyel hastalıklar olup çeşitli genetik ve çevresel faktörlerle etkileşim halindedirler. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 verilerine göre ölümlerin yaklaşık %13,7'sinin nedeni olarak koroner kalp hastalıkları gösterilmektedir. Bu hastalıklar için gösterilen en önemli risk faktörleri sigara, artmış kan basıncı, diabetes mellitus, obezite, yaşlanma, artmış plazma LDL-kolesterol ve azalmış plazma HDL-kolesterol düzeyleri olarak gösterilebilir (98).

Tip2 diyabetik hastalarda MI geçirme veya bu neden ile ölme riski %20 iken diyabetik olmayanlarda bu oranın %3,5 olduğu bildirilmiştir (99).

Türk popülasyonunun lipid profilleri üzerine yapılmış çok sayıda yayın bulunmaktadır. Mahley ve ark. (100) 1995 yılında koroner kalp hastalıkları için risk faktörlerini araştırdığı çalışmasında Türk popülasyonunun düşük total kolesterol, LDL-kolesterol ve daha da önemlisi düşük plazma HDL-kolesterol düzeylerine sahip olduğunu belirtmiştir. Türklerin sahip oldukları düşük LDL-kolesterol seviyelerine karşın koroner arter hastalıklarına yakalanma oranı Amerika ve Batı Avrupa toplumuna göre daha yüksektir (101, 102). Düşük HDL-kolesterol düzeyleri ise koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (100).

Türkiye'de yaşayan Türkler ile yurtdışında yaşayan Türklerin plazma düşük HDL-kolesterol düzeylerinin benzer olduğu gözlemlenmiştir. Luttmann ve ark. (103) kuzeybatı Almanya'da yaşayan Türk erkek ve kadınlarda HDL-kolesterol düzeylerini  $38 \pm 10$  mg/dl ve  $46 \pm 12$  mg/dl olarak bulmuşlardır. Benzer bir çalışma San Fransisco'da yapılmış ve Türk erkek ve kadınlarda HDL-kolesterol düzeyleri 37 mg/dl ve 46 mg/dl olarak gösterilmiştir (104).

Bazı populasyonlarda düşük plazma HDL-kolesterol düzeyleri hipertrigliseridemi ile ilişkili olarak gösterilmiş olmasına karşın Türk toplumunda hipertrigliseridemi çok yaygın değildir. Ayrıca Türklerde plazma trigliserid düzeyleri 50-300 mg/dl arasında değişen toplumlara göre plazma HDL-kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu Bersot ve ark (104) tarafından rapor edilmiştir.

Bununla beraber HDL-kolesterol düzeyleri üzerine lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipaz varyasyonlarının da etkili olduğu belirtilmiştir. Bireyler arasındaki HDL-kolesterol varyantlarının yarısından hepatik trigliserid lipaz ve apo-A1 varyantlarının sorumlu olabileceği açıklanmıştır (105, 106).

Bunun yanı sıra ilginç bir bulgu olarak Türk populasyonunda çocuklarda plazma HDL-kolesterol düzeyleri Dünya'da ki diğer populasyonlar ile benzerlik göstermektedir. Ancak Türkler'de yetişkinlik dönemi ile beraber sosyo-ekonomik şartlara bağlı olarak plazma HDL-kolesterol düzeylerinde azalma gözlenmektedir. Yeni doğan Türk çocuklarında plazma HDL-kolesterol düzeyi batı toplumuna paralel olarak yaklaşık 30mg/dl seviyesindedir. Yetişkinlik döneminin başlangıcı ile beraber özellikle sosyo-ekonomik durumu yüksek olan ve Avrupa toplumuna benzer diyetle beslenen çocuklarda plazma HDL-kolesterol düzeyi hemen hemen yetişkinler yakın bir düzeye gelecek şekilde azalma göstermektedir. Bu azalma erkek çocukları için plazma HDL-kolesterol düzeyinde yaklaşık 20mg/dl, kız çocukları için ise 13mg/dl'lik bir düşüşe karşılık gelmektedir. Bu azalmaya androjen/östrojen dengesindeki değişimler ve sosyo-ekonomik statüde ki farklılıkların neden olabileceği düşünülmektedir (107).

Türk populasyonunda yukarıda bahsettiğimiz lipid profilleri dışında total kolesterol/HDL-kolesterol oranı da koroner arter hastalıkları için önemli bir risk teşkil etmektedir. Normalde bu oranın erkeklerde 5,5 mg/dl'den kadınlarda ise 5 mg/dl'den yüksek olması koroner arter hastalığı için yüksek risk oluşturmaktadır (108). Çalışmamızda Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı MI hastalarında  $6,0 \pm 1,5$  mg/dl, diyabet hastalarında  $7,4 \pm 2,3$  mg/dl, hiperkolesterolemili hasta grubunda  $6,4 \pm 1,9$  mg/dl ve tüm grupta  $5,7 \pm 2,0$  mg/dl olarak saptanmıştır. Bulgularımız cinsiyete göre incelendiğinde kadınlarda MI grubunda  $5,7 \pm 1,6$  mg/dl, diyabet hastalarında  $7,6 \pm 2,5$  mg/dl, hiperkolesterolemili hasta grubunda  $6,6 \pm 2,2$  mg/dl ve tüm grupta  $5,9 \pm 2,4$  mg/dl olarak gözlemlenmiştir. Erkeklerde ise MI hastalarında  $6,1 \pm 1,4$  mg/dl, diyabet hastalarında  $6,8 \pm 1,6$  mg/dl, hiperkolesterolemili hasta grubunda  $6,2 \pm 1,5$  mg/dl ve tüm

grupta  $5,5\pm 1,7$  mg/dl olarak saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda gerek hasta gruplarımızda gerekse tüm grupta total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner arter hastalıkları için öngörülen risk değerlerinin üzerinde yer aldığı saptanmıştır.

Türk toplumunda HDL-kolesterol düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülen hepatik lipaz (104), ABCA1 transporter geni (64) ve CETP (33) genlerine ait polimorfizm ve plazma düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Türk toplumunda 173 koroner arter hastası ve 111 sağlıklı bireyde CETP Taq1B gen polimorfizmi incelendiğinde her iki çalışma grubunda da Taq1B polimorfizminin düşük plazma HDL-kolesterol düzeylerine neden olabileceği bildirilmiştir (33). Bersot ve ark (104) İstanbul'da yaşayan obez olmayan Türkler ile San Fransisco'lu obez olmayan bireylerin hepatik lipaz aktivitelerini karşılaştırdıklarında Türk kadınlarda %31, erkeklerde ise %21 oranında artış göstermişlerdir. Bu artışın en önemli sebebinin Türklerin sahip oldukları genetik yapı olabileceği görüşü ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda Türk toplumunda daha önce araştırılmamış olan ABC1 C6370T, C2665T, T3212C,  $\Delta(E,D)1833,1834$ , C69T, G191C ve (MVK)V377I gen polimorfizmlerinin hiperkolesterolemik hastalarda ve populasyondaki dağılımları ve lipid profilleri üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

ABC transporter ailesi, aralarında lipid, sterol, metabolik ürünler ve ilaçların da bulunduğu çeşitli molekülleri ATP kullanarak hücre membranından taşınmasını sağlayan en geniş transmembran protein ailesi olup 7 ana alt gruptan ve bu grupların içinde yer alan 48 farklı transporter proteinden oluşmaktadır (46). Bu ailenin üyeleri vücutta çok çeşitli dokularda sentez edilmektedirler. Vücuttaki bu yaygın dağılımları nedeni ile çeşitli hastalıklarda bu genlere ait çalışmalar yapılmıştır (47-51, 109, 110).

ABCG5/G8(-) olan farelerde kolesterolün biyosentezinde görev alan onüç enzimin mRNA düzeylerinde azalma görüldüğü, vücuttaki kolesterol dengesini sağlamak için karaciğerde kolesterol dışı sterollerin biriktiği gösterilmiştir (110).

Kajinami ve ark. (110) Atorvastatin tedavisi gören hiperkolesterolemili hastalarda ABCG5 ve ABCG8 varyantları ile tedavi öncesi ve sonrası hastaların plazma lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada ABCG5 varyantı ile lipid düzeyleri arasında bir ilişki bulunmaz iken ABCG8 D19H varyantına sahip hastalarda

tedavi sonrası plazma LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı derecede azalmanın varolduğunu göstermişlerdir.

Allikmets ve ark. (111) ABC7 geninde meydana gelen mutasyonların X'e bağlı steroblastik anemi ve ataksi'nin oluşumunda rol oynadığını belirtmişlerdir.

ABC transporter ailesinin bir üyesi olan ABCA1 geni kolesterolün periferik dokulardan karaciğere HDL aracılı olarak taşınmasında rol oynamaktadır. ABCA1 aracılı kolesterolün hücre dışına taşınması olmadığında başta makrofajlar olmak üzere bir çok dokuda hücre içi kolesteril esterleri birikimi görülmektedir. İleri derecede plazma HDL-kolesterol eksikliği, makrofajlarda ve diğer retiküloendotelial hücrelerde kolesteril esterlerinin birikimi ve premature kalp hastalığı ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan Tangier Hastalığı olarak isimlendirilmektedir. Plazma HDL-kolesterol düzeylerindeki azalmanın daha az görüldüğü başka bir hastalık olan ailesel hipoalfalipoproteinemilerde ABCA1 gen ailesine ilişkin ilk yapılan çalışmalara literatürde rastlanmaktadır (60, 61, 112, 113).

ABCA1 gen ailesine ait değişik polimorfizmlerin lipid profilleri üzerine olan etkisini gösteren çalışmalar araştırmacıların ilgisini çekmektedir (62-64, 114).

Hodoğlugil ve ark (64) Türk populasyonunda ABCA1 C14T T varyantının yüksek HDL-kolesterol düzeyleri ve yalnızca erkeklerde düşük trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğunu, ABCA1 V771M VM varyantının da yüksek HDL-kolesterol ve düşük trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu iki varyantla beraber R219K ve I833M varyantları arasındaki etkileşiminde plazma HDL-kolesterol düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini rapor etmişlerdir.

Çalışma gruplarımıza ait plazma HDL-kolesterol düzeyleri MI, diyabet, hiperkolesterolemili hastalar ve kontrol grubu için sırası ile  $44,1 \pm 12,1$  mg/dl,  $37,2 \pm 9,4$  mg/dl,  $42,0 \pm 11,8$  mg/dl,  $38,1 \pm 14,0$  mg/dl şeklinde olup Mahley ve ark.larının Türk populasyonunun HDL-kolesterol düzeyleri için verdiği değerlere benzerlik göstermektedir. Mahley ve ark. (100) Türkiye'nin altı farklı bölgesinden 9000 kişide yaptığı çalışmada Türklerde ortalama plazma HDL-kolesterol düzeylerini erkeklerde 36mg/dl ve kadınlarda 42mg/dl olarak Amerikan ve Batı Avrupa toplumundan yaklaşık %10-15 daha düşük oranda gözlemlemiştir. Bu değerlere göre Türk erkeklerinin %75'i

ve kadınların %50'sinin plazma HDL-kolesterol düzeyleri 35mg/dl'nin altında olduğu görüşü kuvvet kazanmaktadır.

Çalışmamızda ABC1 C6370T, C2665T, T3212C, Δ(E,D)1833,1834 polimorfizmlerine ilişkin genotip dağılımında herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu polimorfizmlere ilişkin olarak bugüne kadar yapılan tek çalışmada Marcil ve ark (76) ailesel hipoalfalipoproteinemisi bulunan dört ailede bu genlere ait heterozigot mutasyonlar saptamışlardır. Bu sonuçlar, ABC1 C6370T, C2665T, T3212C, Δ(E,D)1833,1834 gen polimorfizmlerinin Tangier Hastalığı veya Ailesel hipoalfalipoproteinemisi bulunan hastalar dışında Türk popülasyonu gibi düşük plazma HDL-kolesterol düzeylerine sahip bir toplumda kolesterolün hücre dışına taşınmasında bir rol oynamadıklarına dair bir izlenim elde etmemize neden olmuştur.

Çalışmamızda Türk popülasyonunda ilk olarak ABC1 C69T ve G191C polimorfizmlerine ait genotip ve allel dağılımları gösterilmiştir. Buna göre ABC1 C69T için CC genotipi %41,3, TT genotipi %19,4, CT genotipi %39,4, C alleli %60,9 ve T alleli %39,1 olarak bulunmuştur. ABC1 G191C için ise genotip ve allel dağılımları sırasıyla AA genotipi %7,5, BB genotipi %61,9, AB genotipi %30,9, A alleli %22,8 ve B alleli %77,2 olarak saptanmıştır.

ABC1 C69T genotipine ait gruplararası genotip dağılımında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmemiştir. Ancak C69T polimorfizminin lipid profilleri üzerine etkisi incelendiğinde CC genotipi taşıyan hiperkolesterolemili hastalarda CT genotipine göre VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ , trigliserid için %95CI: 8,85-89,9, VLDL-kolesterol için %95CI: 4,06-22,83). Miyokard infarktüsü geçirmiş grupta ise CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL-kolesterol ( $p<0,01$ , %95CI: 7,16-32,23) ve trigliserid ( $p<0,01$ , %95CI: 21,6-127,8) düzeyleri anlamlı olarak artış göstermiştir. Çalışmamızda diyabetik grupta ve hiperkolesterolemili hastalarda plazma trigliserid düzeyleri 200mg/dl'den yüksek olarak bulunmaktadır. Hipertrigliseridemi, trigliserid bakımından zengin lipoproteinlerin etkisi ile arteriyal duvarda endotel fonksiyon bozulmalarına ve lipid birikimine neden olarak ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynar (115). Diyabet metabolizmasında da görülen en önemli lipoprotein metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemi olarak tanımlanmıştır (40,41). Bu bilgiler ışığında ABC1 C69T polimorfizminin diyabetik hastalarda lipid profilleri üzerine etkisi olduğunu söylemek



mümkün olmamakla beraber, MI ve hiperkolesterolemili hasta grubunda C69T CC genotipinin plazma trigliserid ve VLDL-kolesterol üzerine etkisi olduğu görüşünü ileri sürebiliriz.

Cinsiyetlere göre bulgularımız incelendiğinde ABC1 C69T genotip ve allel dağılımında bir anlamlılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bizim bulgularımızın aksine Stefkova ve ark MI geçirmiş kadınlarda C69T TT genotipini erkeklere göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (78).

Çalışmamız MI grubunda ABC1 C69T genotip ve allel dağılımında bir farklılık görülmemesi açısından Stefkova ve ark. (78) ve Sheidina ve ark. (79) ile uyum göstermektedir.

Miyokard infarktüsü geçirmiş hasta grubumuzda oniki kişide LVH görülmekte olup ABC1 C69T alleleleri bakımından bu kişilerin %75'i T, % 83'ü C alleli taşımaktadır. DLA görülen beş MI hastasının tamamı ise CT genotipine sahiptir. Ancak bu konudaki hasta sayısı yetersizliği nedeni ile istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışma gruplarını ABC1 G191C gen polimorfizmi açısından incelediğimizde kontrol grubunda G191C BB genotipi (1,89 kat) ve B alleli (0,9 kat) frekansının hiperkolesterolemili hasta grubunda göre yüksek olduğu gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ayrıca kontrol grubunda diyabetik gruba göre ABC1 G191C B alleli taşıma oranı istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek bulunmuştur ( $\chi^2$ : 9,799,  $p$ :0,003, OR: 0,222, %95CI: 1,041-1,435). Ancak MI hastalarında G191C genotip dağılımı açısından bir farklılık gözlenmemiştir.

Bulgularımız incelendiğinde MI grubunda ABC1 G191C polimorfizmi allel ve genotip dağılımı açısından bir anlamlılık bulunmaması Stefkova ve ark. (78) çalışması ile benzerlik göstermektedir. Ancak Liu ve ark (69) koroner arter hastalarında G191C BB genotipi ve B allelinin taşınma sıklığının sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Diyabetik hastalarda ABC1 G191C AA genotipi frekansı MI ( $\chi^2$ : 5,194,  $p$ :0,023, OR: 0,258, %95CI: 0,075-0,884) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ( $\chi^2$  11,583,

p:0,001, OR: 1,269 %95Cl: 1,063-1,515) istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda gerek ABC1 C69T ve gerekse G191C polimorfizmleri bugüne kadar çalışılmadığından bulgularımız bu mutasyonlar bakımından bir ilk teşkil etmektedir. Ancak diyabetik hastalarda ABCA1 genine ait farklı mutasyonlar ile ilgili yapılmış çalışmalar da yer almaktadır (73-75).

ABC1 G191C polimorfizminin plazma lipid düzeyleri üzerindeki etkisi incelendiğinde tüm grupta AA genotipi taşıyanlarda BB ve AB genotipi taşıyanlara oranla total kolesterol (BB için; p:0,017, %95Cl:7,96-81,2, AB için; p:0,027, %95Cl:5,12-82,2), LDL-kolesterol (BB için; p:0,036, %95Cl:2,01-60,6, AB için; p:0,034, %95Cl:2,54-64,3) ve VLDL-kolesterol (BB için; p:0,004, %95Cl:5,86-30,8, AB için; p:0,07, %95Cl: 4,92-31,2) düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.

Miyokard infarktüsü geçirmiş hasta grubunda ABC1 G191C AA genotipi taşıyan hastalarda VLDL-kolesterol düzeyi BB ve AB genotipi taşıyanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,05, %95Cl: 3,82-50,19 ve %95Cl: 4,68-52,38). Bu bulgularımızın aksine Sheidina ve ark. (79), Liu ve ark. (69), Stefkova ve ark. (78) ve Zwarts ve ark. (14) koroner arter hastalarında G191C polimorfizmi ile lipid profilleri arasında bir bağlantı bulamadıklarını rapor etmişlerdir.

Cinsiyet dağılımına göre ABC1 G191C genotip ve allel dağılımları incelendiğinde ise tüm çalışma grubunda G191C B aleli taşıma oranı erkeklerde kadınlara göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2$ : 4,220, p:0,05, OR: 3,84, %95Cl: 0,98-15,08).

Sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyum dilatasyonu bulunan MI hastalarımızın hepsi ABC1 G191C B alleli taşımaktadır. Bu iki hastalıkla ilgili olarak G191C ve C69T polimorfizmlerine ait yayınlanmış başka bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer bir çalışma olarak Liu ve ark (69) koroner arter hastalarını akut koroner sendromu olanlar ve stabil anjina pektoris'i bulunanlar olarak G191C polimorfizminin dağılımı açısından incelemiştir. Çalışmada G191C BB genotipinin akut koroner sendromu olan hastalarda stabil anjina pektoris'i olanlara göre daha yüksek oranda bulunduğunu göstermişlerdir.

Sigara içimi Türk populasyonunda en yaygın rastlanan kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Yetişkinlerde kadınların %22'si ve erkeklerin % 58'inin sigara

içtiği rapor edilmiştir (102). Çalışmamızda hiperkolesterolemili hastaların %45'i ve tüm grubumuzun ise %38'i sigara içmekte olup ABC1 ve MVK genine ait polimorfizmlerle sigara içimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

ABCA1 genine ait diğer bazı polimorfizmlerde koroner kalp hastalarında çalışılmıştır (116-118).

Evans ve Beil (116) koroner kalp hastalarında ABCA1 R219K K allelinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olarak gözlemlenmiş ancak R219K varyantı ile lipid profilleri arasında bir ilişki saptamamışlardır.

ABCA1 R219K polimorfizmi ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada Çin populasyonunda RK+KK genotiplerinden birini taşıyan koroner arter hastalarının RR genotipi taşıyanlara göre koroner kalp hastalıkları için daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda sağlıklı grupta K alleli taşıyanlarda plazma HDL-kolesterol düzeyleri taşımayanlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (117).

Lutucuta ve ark. (118) lipoprotein ve koroner ateroskleroz çalışma grubunda ABCA1 -477C/T, -419A/C ve -320G/C gen polimorfizmleri ile koroner ateroskleroz arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Çalışmamız MI grubunda bulunan dört hastamızda preoperatif dönemde koroner anjiyografi uygulanmıştır. Hastaların lezyonları “qualifying” lezyon (kalp damar çapında %30-%75 oranında stenoz bulunması) ve total oklüzyon olarak sınıflandırılmıştır (118). Bu sınıflamaya göre bu dört hastada birden fazla “qualifying” lezyon olduğu ve hastaların bir tanesinde de bir koroner arterde total oklüzyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu dört hastanın genotiplemesine bakıldığında ABC1 G191C genotipi bakımından tüm hastalarımız A alleli ve C69T genotipi bakımından C alleli taşımaktadırlar. Koroner anjiyografi yapılan hasta sayımızın az olması bu verinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını göstermemekle birlikte çalışmamızın literatür ile uyumluluğunu kanıtlamaktadır.

Diğer bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda ABCA1 R219K varyantı ile plazma HDL-kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmemiş ancak prematüre koroner arter hastalığı bulunanlarda R219K K allelinin daha yüksek oranda bulunduğunu belirtilmiştir. Bu sonuçlar ile ABCA1 R219K varyantının ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda ateroskleroz gelişiminde ve ilerlemesinde etkin

olabileceğini ileri sürülmüştür (119). Çalışmamızda hiperkolesterolemili hastalarda ABC1 C69T ve G191C varyantlarının dağılımları açısından bir farklılık gözlemlenmediği gibi plazma HDL-kolesterol düzeyleri ile de bir ilişki bulunmamıştır.

Mevalonat Kinaz (MVK), geni izoprenoid/kolesterol biyosentezinde yer alan mevalonat'ı fosforilleyerek 5-fosfomevalonat oluşumunu katalizleyen bir enzimdir. Enzim bu işlevini ATP kullanarak gerçekleştirir. Mevalonat kinaz ilk olarak domuz ve sıçan karaciğerinde sitozolik bir enzim olarak saflaştırılmıştır (80,18). Kolesterol sentezini düzenleyen mekanizmalar içerisinde en çok çalışmalara konu olan HMG-CoA redüktaz enzimidir. Ancak Mevalonat kinaz enziminin de yapılan çeşitli çalışmalar dikkate alınarak kolesterol biyosentezinde düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Kolesterol düşürücü ilaçlar veya diyetle tedavi edilen sıçanlarda mevalonat kinaz protein ve aktivite düzeyleri incelendiğinde bulgular sıçan karaciğerinde mevalonat kinaz enzim aktivitesinin, enzimin sentez ve degradasyonunun oranı ile düzenlendiği gösterilmiştir. Diyetlerinde yalnız kolesterilamin veya kolesterilamin ile beraber lovastatin veya kolesterilamin gibi kolesterol düşürücü ajanlarla beslenen sıçanlarda hepatic mevalonat kinaz aktivitesinin yaklaşık 3-6 kat arttığı belirtilmiştir (18).

Mitchell ve ark. yedi gün süre ile %1 kolesterol diyeti ile besledikleri sıçanların karaciğerinde mevalonat kinaz aktivitesinin %50 oranında azaldığı belirtilmiştir (19). Aynı araştırmacıya ait bir diğer yayında ise ondört gün süre ile %1 kolesterol içeren diyetle beslenen hindilerde karaciğer mevalonat kinaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (18).

Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde sıçanlarda açlık etkisi ile mevalonat kinaz aktivitesinde anlamlı bir değişikliğin oluşmadığı belirtilmiştir (120).

İlk olarak sitozolik bir enzim olarak bulunan mevalonat kinazın daha sonraları peroksizomal bir enzim olabileceği ileri sürülmüştür (81). Özellikle peroksizomal metabolik hastalığa sahip bireylerde düşük plazma kolesterol düzeylerine rastlanması bu savı destekleyen en önemli faktör olmuştur (16, 82, 83, 121). Ayrıca Zellweger sendromlu hastaların bazı fibroblast ve karaciğer hücrelerinde mevalonat kinaz enzim aktivitesinde ise kayda değer bir düşüş rapor edilmiştir. Zellweger hücrelerinde görülen peroksizom kayıpları nedeni ile peroksizomal enzimlerin sitozole yanlış lokalize olması ve bunu takiben inaktive olmaları sonucu mevalonat kinaz enziminde bu aktivite kaybının olduğu görüşü bildirilmiştir (16, 121, 122).

Bu çalışmamızda Mevalonat Kinaz genine ait V377I gen polimorfizmine ait mutasyon incelemesi yapılmıştır. Bu mutasyon bugüne kadar özellikle hiperimmünglobin D, Ailesel ateş sendromu, mevalonik asidüri gibi hastalıklarda çalışılmış ve bu hastalıklarla ilgili olduğu gösterilmiştir (89-91).

Çalışmamızda MVK V377I gen polimorfizmine ait bir mutasyona rastlanmamıştır. Bu sonuç ile kolesterol biyosentezinde görev alan bu enzimin hiperkolesterolemik hastalarda mevcut olan lipid metabolizması bozuklukları ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı yönünde bir görüş edinmemize neden olmuştur.

Sonuç olarak diyebiliriz ki;

Çalışma grupları arasında ABC1 C69T genotip ve allellerinin dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

ABC1 C69T CC genotipi taşıyan hiperkolesterolemili hastalarda CT genotipine göre VLDL-kolesterol ve Trigliserid düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.

Miyokard infarktüsü geçirmiş grupta ABC1 C69T CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL-kolesterol, Trigliserid ve diastolik kan basıncı düzeyleri anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tüm grupta ABC1 C69T CC genotipi taşıyanlarda CT genotipi taşıyanlara göre VLDL-kolesterol düzeyi anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.

Bu sonuçlar dikkate alındığında ABC1 C69T CC genotipinin özellikle plazma trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri üzerinde rol oynayabileceği görüşü elde edilmiştir.

Kontrol grubunda ABC1 G191C BB genotipi (1,89 kat) ve B alleli (0,9 kat) taşıma riski hiperkolesterolemili hasta grubuna göre artmış olmakla beraber istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır.

Kontrol grubunda diyabetik gruba göre ABC1 G191C B alleli taşıma oranı istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Diyabetik hastalarda ABC1 G191C AA genotipi taşıma riski MI ( p:0,023) ve kontrol grubuna ( p:0,001)göre anlamlı olarak artmıştır.

Diyabetik hastalarda ABC1 G191C BB genotipi taşıyanlarda AB genotipi taşıyanlara göre açlık kan şekeri daha yüksek bulunmuştur.

Miyokard infarktüsü geçirmiş grupta ABC1 G191C AA genotipi taşıyanlarda VLDL-kolesterol düzeyi BB ve AB genotipi taşıyanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak gözlenmiştir.

Tüm grupta ABC1 G191C AA genotipi taşıyanlarda BB ve AB genotipi taşıyanlara göre total kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuç, G191C mutasyonunun Türk populasyonunun lipid profilleri üzerinde bir etkisi olduğu yönünde izlenim edinmemize neden olmuştur.

Hiperkolesterolemili hastalarda ve tüm çalışma grubunda cinsiyete göre ABC1 G191C ve C69T polimorfizmlerinin dağılımları incelendiğinde G191C B aleli taşıma oranı erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) bulunan MI hastalarının tamamı ABC1 G191C B aleli taşımakta iken C69T alleleleri bakımından %75'i T, % 83'ü C aleli taşımaktadır. DLA görülen MI hastalarının ise tamamı G191C B aleli ve C69T CT genotipi taşımaktadırlar. Bu konuda istatistiksel sonuç verebilecek hasta sayımız olmamasına karşın LVH ve DLA için G191C B allelinin bir risk faktörü olabileceği öngörüsü elde edilmiştir.

Çalışmamızda ilk olarak Türk populasyonunda ABC1 G191C ve C69T gen polimorfizmlerinin dağılımları gösterilmiştir.

Çalışma gruplarında ABC1 C6370T, C2665T, T3212C, Δ(E,D)1833,1834 ve (MVK)V377I polimorfizmlerine ait bir mutasyona rastlanmamıştır.

MVK V377I gen polimorfizmine ait bir mutasyona rastlamamış olmamız nedeni ile kolesterol biyosentezinde görev alan bu enzimin hiperkolesterolemili hastalarda mevcut olan lipid metabolizması bozuklukları ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı yönünde bir görüş edinmemize neden olmuştur.

Çalışmamız Türk populasyonunda bugüne kadar yayınlanmamış olan ABC1 transporter gen ailesine ait C69T ve G191C polimorfizmlerinin plazma lipid düzeyleri üzerinde etkili rol oynayabileceği yönünde izlenim edinmemize neden olurken MVK V377I genine ait herhangi bir mutasyona rastlamamış olmamız bu mutasyonun

kolesterol biyosentezinde populusyonumuzda etkin rol oynamadığı yönünde bir sonuca varmamızı sağlamıştır.

Koroner anjiyografi uygulanmış dört MI hastamızın hepsi ABC1 G191C polimorfizmi için A alleli ve C69T polimorfizmi için C alleli taşımaktadırlar. Koroner anjiyografi yapılan hasta sayımızın az olması bu verinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını göstermemekle birlikte ileriki çalışmalarımız için önemli bir bulgu niteliğindedir.

## KAYNAKLAR

- 1-Tarchalski J, Guzik P, Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile. *Mol Cell Biochem* 2003; **246(1-2)**: 25-30.
- 2-Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; **90(8A)**: 62i-70i.
- 3-Attman PO, Knight-Gibson C, Tavella M, Samuelsson O, Alaupovic P. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure. *Neph.Dial Transplant* 1998; **13**: 2833-2841.
- 4-Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1986; **1(8491)**:1176-1178.
- 5-Raman M, Nesto RW. Heart disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; **25(2)**: 425-438.
- 6-Dean M, Allikmets R. Evolution of ATP-binding transporter cassette transporter genes. *Curr Opin Genet Dev* 1995; **5**: 779-785.
- 7-Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. *Genome Res* 2001; **11(7)**: 1156-1166.
- 8-Luciani MF, Denizot F, Savary S, Mattei MG, Chimini G. Cloning of two novel ABC transporters mapping on human chromosome 9. *Genomics* 1994; **2**: 150-159.
- 9-Brewer HB, Santamarina-Fojo S. Clinical significance of high-density lipoproteins and development of atherosclerosis: Focus on the role of the Adenosine Triphosphate-Binding cassette protein A1 transporter. *Am J Cardiol* 2003; **92(Suppl)**:10K-16K.
- 10-Efferth T. Adenosine triphosphate-binding cassette transporter genes in ageing and age-related disease. *Ageing Res Rev* 2003; **2**: 11-24.
- 11-Remaley AT, Rust S, Rosier M, Knapper C, Naudin L, Broccardo C ve ark. Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1): Genomic organization and identification of



the genetic defect in the original Tangier disease kindred. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 12685-12690.

12-Brousseau ME, Schaefer EJ, Dupuis J, Eustace B, Van Eerdewegh P, Goldkamp AL ve ark. Novel mutations in the gene encoding ATP-binding cassette 1 in four Tangier disease kindreds. *J Lipid Res* 2000; **41**: 433–441.

13-McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C ve ark. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci* 2000; **97**: 4245–4250.

14-Zwarts KY, Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Singaraha R, Loubser O ve ark. ABCA1 regulatory variants influence coronary artery disease independent of effects on plasma lipid levels. *Clin Genet* 2002; **61**:115-125.

15-Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Zwarts KY, Molhuizen HOF. Common genetic variation in ABCA1 associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation* 2001; **103**: 1198-1205.

16-Wanders RJ, Romeijn GJ. Differential deficiency of mevalonate kinase and phosphomevalonate kinase in patients with distinct defects in peroxisome biogenesis: evidence for a major role of peroxisomes in cholesterol biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **247(3)**: 663-667.

17-Houten SM, Wanders RJA, Waterham HR. Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1529**: 19-32.

18-Tanaka RD, Schafer BL, Lee LY, Freudenberger JS, Mosley ST. Purification and regulation of mevalonate kinase from rat liver. *J Biol Chem* 1990; **265(4)**: 2391-2398.

19-Mitchell ED Jr, Avigan J. Control of phosphorylation and decarboxylation of mevalonic acid and its metabolites in cultured human fibroblasts and in rat liver in vivo. *J Biol Chem* 1981; **256(12)**: 6170-6173.

20-Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. Newyork: Worth Publishers; 2004.

21-Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3th ed. Newyork: Worth Publishers; 2000.

22-Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th ed. Newyork: Worth Publishers; 2004.

23-Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J ve ark. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; **108(15)**: 1772-1778.

24-Jadhav UM, Kadam NN. Apolipoproteins: correlation with carotid intima media thickness and coronary artery disease. *J Assoc Physicians India* 2004; **52**: 370-375.

25-Kim HK, Chang SA, Choi EK, Kim YJ, Kim HS, Sohn DW ve ark. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. *Int J Cardiol* 2005; **101(3)**: 435-440.

26-Gordon D, Rifkind B. Current concepts: high density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1311-1315.

27-Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1150-1156.

28-Shioji K, Mannami T, Kokubo Y, Goto Y, Nonogi H, Iwai N. An association analysis between ApoA1 polymorphisms and the high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and myocardial infarction (MI) in Japanese. *J Hum Genet* 2004; **49(8)**: 433-439.

29-Jiang XC, Bruce C, Mar J, Lin M, Ji Y, Francone OL ve ark. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Inves* 1999; **103**: 907-914.

30-Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001; **42**:1717-1726.

31-Sakai N, Vaisman BL, Koch CA, Hoyt RF Jr, Meyn SM, Talley GD ve ark. Targeted disruption of the mouse lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) gene. Generation of a new animal model for human LCAT deficiency. *J Hum Gen* 1997; **272**: 7506-7510.

32-Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Schlitt A, Jungmair W, Genth-Zotz S ve ark. Genetic variation of the cholesterol ester transfer protein gene and the prevalence of

coronary artery disease. The AtheroGene case control study. *Z Kardiol* 2004; **93 (Suppl 4)**:16-23.

33-Yilmaz H, Isbir T, Agachan B, Karaali ZE. Effects of cholesterol ester transfer protein Taq1B gene polymorphism on serum lipoprotein levels in Turkish coronary artery disease patients. *Cell Biochem Funct* 2005; **23(1)**:23-28.

34-Sniderman AD, Shapiro S, Marpole DG, Skinner BF, Teng B, Kwiterovich PO, Jr. Association of coronary atherosclerosis with hyperbetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low-density (B) lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci* 1980; **77**: 604-608.

35-Varban ML, Rinninger F, Wang N, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q ve ark. Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95(8)**: 4619-4624.

36-Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003; **92(suppl)**:42J-49J.

37-De Andrade FM, Silveira FR, Arsand M, Antunes AL, Torres MR, Zago AJ ve ark. Association between -250G/A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDL-C levels in a Southern Brazilian population. *Clin Genet* 2004; **65(5)**: 390-395.

38-Santamarina- Fojo S. Genetic dyslipoproteinemias: role of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *Curr Opin Lipidol* 1992; **3**: 186-195.

39-Oram JF. Tangier disease and ABCA1. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1529**: 321-330.

40-Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; **287**: 2570-2581.

41-Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997; **46 (Suppl 2)**: S101-103.

42-Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**: 2226-2233.

- 43-Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D ve ark. Distribution of lipids in 8500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 1196-1201.
- 44-McCarthy JJ, Lewitzky S, Reeves C, Permutt A, Glaser B, Groop LC ve ark. Polymorphisms of the HDL receptor gene associated with HDL cholesterol levels in diabetic kindred from three populations. *Hum Hered* 2003; **55(4)**:163-170.
- 45-Kajinami K, Brousseau M, Ordovas JM, Schaefer AJ. Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP11A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis* 2004; **175**: 287-293.
- 46-Klein I, Sarkadi B, Varadi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1461**:237-262.
- 47-Kotrych K, Domanski L, Gornik W, Drozdziak M. MDR1 gene polymorphism in allogeneic kidney transplant patients with tremor. *Pharmacological Reports* 2005; **57**:241-245.
- 48-Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Hum Genet* 2000; **107(2)**: 138-144.
- 49-Wada M, Toh S, Taniguchi K, Nakamura T, Uchiumi T, Kohno K ve ark. Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin–Johnson syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; **7(2)**: 203-207.
- 50-De Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bomsa PJ, Ateni J ve ark. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 282–287.
- 51-Langmann T, Klucken J, Reil M, Liebisch G, Luciani MF, Chimini G ve ark. Molecular Cloning of the Human ATP-Binding CassetteTransporter 1 (hABC1): Evidence for Sterol-Dependent Regulation in Macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 29–33.

52-Santamarina-Fojo S, Peterson K, Knapper C, Qiu Y, Freeman L, Cheng JF ve ark. Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: Analysis of the human and Mouse ATP-binding cassette A promoter. *PNAS* 2000; **97(14)**: 7987–7992.

53-Broccardo C, Luciani MF, Chimini G. The ABCA subclass of mammalian transporters. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1461**: 395-404.

54-Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro A, Medina J, Li L, Lusting K ve ark. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; **289**: 1524-1529.

55-Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, Wang X, Schwartz K, Porter JG ve ark. The tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999; **104**: R25-R31.

56-Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Tora IP ve ark. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; **7**: 53–58.

57-Panousis CG, Zuckerman SH. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1565–1571.

58-Batal R, Tremblay M, Krimbou L, Mamer O, Davignon J, Genest J Jr ve ark. Familial HDL deficiency characterized by hypercatabolism of mature Apo-A1 but not proApo-A1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 655-664.

59-Fredenrich A, Bayer P. Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 201-205.

60-Huang W, Moriyama K, Koga T, Hua H, Ageta M, Kawabata S ve ark. Novel mutations in ABCA1 gene in Japanese patients with Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency with coronary artery disease. *Biochim Biophys Acta* 2001; **1537**: 71-78.

61-Pisciotta L, Hamilton-craig I, Tarugi P, Bellocchio A, Fasano T, Alessandrini P ve ark. Familial HDL deficiency due to ABCA1 gene mutations with or without other genetic lipoprotein disorders. *Atherosclerosis* 2004; **172**: 309-320.

62-Xiao ZJ, Zhao SP, Nie S, Tan LM, Wu J, Jiang B ve ark. Effect of the interaction between paraoxonase 1 and ATP-binding cassette transporter 1 gene polymorphism on serum lipid level. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; **22(3)**: 272-276.

63-Kobayashi KY, Yanagi H, Yu YX, Endo K, Arinami T, Hamaguchi H. Association between serum high-density lipoprotein cholesterol or apolipoprotein A1 levels and common genetic variants of the ABCA1 gene in Japanese school aged children. *Metabolism* 2004; **53(2)**: 182-186.

64-Hodoglugil U, Williamson DW, Huaung Y, Mahley RW. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein levels in Turks. *Atherosclerosis* 2005; **183(2)**: 199-212.

65-Corti MC, Barbato GM, Baggio G. Lipoprotein alterations and atherosclerosis in the elderly. *Curr Opin Lipidol* 1997; **8**: 236-241.

66-Harada T, Imai Y, Nojiri T, Morita H, Hayashi D, Maemura K ve ark. A common Ile 823 Met variant of ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) alters high density lipoprotein cholesterol level in Japanese population. *Atherosclerosis* 2003; **169(1)**: 105-112.

67-Tregouet DA, Ricard S, Nicaud V, Arnould I, Soubigou S, Rosier M ve ark. In-Depth Haplotype Analysis of ABCA1 Gene Polymorphisms in Relation to Plasma ApoA1 Levels and Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**:775-781.

68-Tan JH, Low PS, Tan YS, Tong MC, Saha N, Yang H ve ark. ABCA1 gene polymorphisms and their associations with coronary artery disease and plasma lipids in males from three ethnic populations in Singapore. *Hum Genet* 2003; **113(2)**: 106-117.

69-Liu L, Guo ZG, Wang QG, Liu SL, Lai WY, Tu Y. Significance of -191G/C single nucleotide polymorphisms in the promoter region of ATP binding cassette transporter gene in coronary artery disease. *J First Mil Med Univ* 2005; **25(6)**: 660-662, 666.

70-Hong SH, Riley W, Rhyne J, Friel G, Miller M. Lack of association between increased carotid intima-media thickening and decreased HDL-cholesterol in a family with a novel ABCA1 variant, G2265T. *Clin Chem* 2002; **48(11)**: 2066-2070.

- 71-Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; **12**: 647-656.
- 72-Grundy SM, Howard S, Smith S, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Preventive conference VI: diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; **105**: 2231-2239.
- 73-Yamada Y, Ichihara S, Izawa H, Tanaka M, Yokoto M. Genetic risk for coronary artery disease in individuals with or without type2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2004; **81**: 282-290.
- 74-Daimon M, Kido T, Baba M, Oizumi T, Jimbu Y, Kameda W ve ark. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **329**: 205–210.
- 75-Saleheen D, Nazir A, Khanum S, Haider SR, Frossard PM. R1615P: A novel mutation in ABCA1 associated with low levels of HDL and type II diabetes *mellitus*. *Int J Cardiol* 2005; Jul 28 (Epub ahead of print).
- 76-Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L ve ark. Mutations in the ABC 1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 1999; **354**: 1341– 1346.
- 77-Pullinger CR, Hakamata H, Duchateau PN, Eng C, Aouizerat BE, Cho MH ve ark. Analysis of hABC1 gene 5' end: additional peptide sequence, promoter region, and four polymorphisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **271(2)**: 451-455.
- 78-Stefkova J, Poledne R, Hubacek JA. Polymorphisms in ABCA1 transporter and plasma lipids. *Physiol Res* 2004; **53**: p3.
- 79-Sheidina AM, Pchelina SN, Demidova DV, Rodygina TI, Taraskina AE, Toperverg OB ve ark. Allele Frequency Analysis of Four Single Nucleotide Polymorphisms Locating in Promoter and 5'-Untranslated Regions of ABCAI Gene in Young Men - Survivors From Myocardial Infarction. *Kardiologiia* 2004; **44(8)**: 40-45.
- 80-Beytia E, Dorsey JK, Marr J, Cleland WW, Porter JW. Purification and mechanism of action of hog liver mevalonic kinase. *J Biol Chem* 1970; **245(20)**: 5450-5458.
- 81-Stamellos KD, Shackelford JE, Tanaka RD, Krisans SK. Mevalonate kinase is localized in rat liver peroxisomes. *J Biol Chem* 1992; **267(8)**: 5560-5568.

82-Mandel H, Meiron D, Schutgens RB, Wanders RJ, Berant M. Infantile refsum disease: gastrointestinal presentation of a peroxisomal disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; **14(1)**: 83-85.

83-Scotto JM, Hadchouel M, Odievre M, Laudat MH, Saudubray JM, Dulac O ve ark. Infantile phytanic acid storage disease, a possible variant of Refsum's disease: three cases, including ultrastructural studies of the liver. *J Inherit Metab Dis* 1982; **5(2)**: 83-90.

84-Hogenboom S, Tuyp JJM, Espeel M, Koster J, Wanders RJA, Waterham HR. Mevalonate kinase is a cytosolic enzyme in humans. *J Cell Sci* 2004; **117**: 631-639.

85-Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE ve ark. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; **63(1)**: 55-62.

86-FitzPatrick DR, Keeling JW, Evans MJ, Kan AE, Bell JE, Porteous ME ve ark. Clinical phenotype of desmosterolosis. *Am J Med Genet* 1998; **75(2)**: 145-152.

87- Derry JM, Gormally E, Means GD, Zhao W, Meindl A, Kelley RI ve ark. Mutations in a delta 8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1999; **22(3)**: 286-290.

88-Konig A, Happle R, Bornholdt D, Engel H, Grzeschik KH. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet* 2000; **90(4)**: 339-346.

89-Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, Wanders RJ, Kuis W, Waterham HR. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; **11(25)**: 3115-3124.

90-Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ ve ark. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; **22(2)**: 175-177.

91-Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJA, Rijkers GT, Duran M ve ark. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunglobulinemia D. *Rheumatology* 2001; **40**: 579-584.



- 92-Miller SA, Dykes DD, Polesky HS. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res* 1988; **16/3**:1215.
- 93-Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, Wanders RJ, Waterham HR. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2003; **11(2)**: 196-200.
- 94-Oram JF. Molecular basis of cholesterol homeostasis: lessons from Tangier disease and ABCA1. *TRENDS Mol Med* 2002; **8(4)**: 168-173.
- 95-The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients With Coronary Artery Disease The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;**102**:21-27.
- 96-Assmann G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am J Cardiol* 1992; **70(19)**:10H-13H.
- 97-Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 17F-21F.
- 98-Dong C, Nevins JR, Goldschmidt-Clermont PJ. ABCA1 Single Nucleotide Polymorphisms: Snipping at the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* 2001; **88**: 855-857.
- 99- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-234.
- 100-Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Pepin JD, Langois AM, Cheung V ve ark. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; **36**: 839-859.
- 101-Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women . Relation to three major risk factors in five year follow up cohort. *Int J Cardiol* 1997; **61(1)**: 69-77.
- 102-Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; **156**: 1-10.
- 103-Luttman S, von Eckardstein A, Wei W, Funke H, Kohler E, Mahley RW ve ark. Electrophoretic screening for genetic variation in apolipoprotein C-III: identification of

a novel apoC-III variant, apoC-III(Asp45-->Asn), in a Turkish patient. *J Lipid Res* 1994; **35(8)**:1431-40.

104- Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu KE, Atagunduz P, Ozbayrakci S ve ark. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 1999; **40(3)**:432-8.

105-Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; **7**: 209–216.

106-Cohen JC, Wang Z, Grundy SM, Stoesz MR, Guerra R. Variation at the hepatic lipase and apolipoprotein AI/CIII/ AIV loci is a major cause of genetically determined variation in plasma HDL cholesterol levels. *J Clin Invest* 1994; **94**: 2377–2384.

107-Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, Pepin GM, Agacdiken A, Karaoglu N ve ark. Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res* 2001; **42(12)**: 1996-2006.

108-Onat A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among Turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; **4(3)**: 236-245.

109-Yu L, von Bergmann K, Lutjohann D, Hobbs HH, Cohen JC. Selective sterol accumulation in ABCG5/ABCG8-deficient mice. *J Lipid Res* 2004; **45**: 301–307.

110-Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C, Ordovas JM, Schaefer EJ. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res* 2004; **45**: 653-656.

111-Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Gen* 1999; **8(5)**: 743-749.

112-Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M ve ark. Mutations in *ABCI* in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; **22**: 336-345.

113--Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC ve ark. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; **22**: 352–355.

- 114- Hong HS, Rhyne J, Zeller K, Miller M. ABCA1<sub>Alabama</sub> : a novel variant associated with HDL deficiency and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; **164**: 242-250.
- 115-Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998; **138**: 229-235.
- 116-Evans D, Beil FU. The association of the R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene with coronary heart disease and hyperlipidemia. *J Mol Med* 2003; **81**: 264-270.
- 117-Sun P, Bo XP, Guo DP, Li XY, Hu ZB, Wang J ve ark. Study on the association of ABCA1 gene common variants with the risk of coronary atherosclerotic heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; **33(7)**: 627-630.
- 118-Lutucuta S, Ballantyne CM, Elghannam H, Gotto AM Jr, Marian AJ. Novel polymorphisms in promoter region of ATP binding cassette transporter gene and plasma lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy. *Circ Res* 2001; **88**: 969- 973.
- 119- Cenarro A, Artieda M, Castillo S, Mozas P, Reyes G, Tejedor D ve ark. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *J Med Genet* 2003; **40**: 163-168.
- 120-Slakey LL, Craig MC, Beytia E, Briedis A, Feldbruegge DH, Dugan RE ve ark. The effects of fasting, refeeding, and time of day on the levels of enzymes effecting the conversion of -hydroxy- methylglutaryl-coenzyme A to squalene. *J Biol Chem* 1972; **247(10)**:3014-3022.
- 121-Biardi L, Sreedhar A, Zokaei A, Vartak NB, Bozeat RL, Shackelford JE ve ark. Mevalonate kinase is predominantly localized in peroxisomes and is defective in patients with peroxisome deficiency disorders. *J Biol Chem* 1994; **269(2)**:1197-1205.
- 122- Krisans SK, Ericsson J, Edwards PA, Keller GA. Farnesyl-diphosphate synthase is localized in peroxisomes. *J Biol Chem* 1994; **269(19)**:14165-14169.

**ETİK KURUL KARARI**

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	H.Arzu	<b>Soyadı</b>	Ergen
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğum Tarihi</b>	1977
<b>Uyruğu</b>	TC		
<b>Tel</b>	0212 635 19 59	<b>Email</b>	a_ergen@yahoo.com

### Eğitimi

<b>Eğitim Düzeyi</b>	<b>Lise / Fakülte, Üniversite</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
Doktora	İ.Ü DETAE Moleküler Tıp AD	
Yüksek Lisans	İ.Ü DETAE Moleküler Tıp AD	2001
Fakülte/Yük.Okul	İ.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	1998
Lise	Küçükalyalı Kadir Has Lisesi	1994

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
1. Araştırma Görevlisi	İ.Ü DETAE Moleküler Tıp AD	2001-
2.		-
3.		-

### Yabancı Dilleri

	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ
Almanca			
Fransızca			

Çok iyi, iyi, orta, zayıf, - olarak değerlendirin

### Bilgisayar Bilgisi

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Word	İYİ
Power point	İYİ
SPSS	İYİ
Office	İYİ
Excel	İYİ
Photoshop	IYI

## **Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

### **Ödüller**

1-İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği Başarılı Araştırmacı Belgesi, 2004.

2- Türk Biyokimya Derneği Ödül Belgesi. Hülya Yılmaz, Selim İsbir, Bedia Ağaçhan, Arzu Ergen, Bora Farsak, Turgay İsbir. “Türk Koroner Arter Hastalarında Metilentetrahidrofolatredüktaz C677T Mutasyonu Ve Serum Homosistein Düzeylerinin Düzenlenmesi” konulu çalışma ile 18.Ulusal Biyokimya Kongresi. 15-19 Mayıs 2004 Trabzon.

### **Ulusal Kongrelerde Yer Alan Posterler**

1)- **H.Arzu Ergen**, H.Hüsrev Hatemi, Bedia Ağaçhan, Turgay İsbir. Tip1 ve Tip2 Diabetiklerde Angiotensin Konverting Enzim (ACE) Gen Polimorfizmi.1.Ulusal Obezite Kongresi 8-10 Nisan 2001,İstanbul.

2)-Oğuz Öztürk, İlhan Yaylım, **H.Arzu Ergen**, Ebru Emekli, Umut Küçüksezer, Rukset Attar, Turgay İsbir. Obez ve Sağlıklı Bireylerde Serum Çinko(Zn) Düzeylerinin İncelenmesi. 1.Ulusal Obezite Kongresi 8-10 Nisan 2001, İstanbul.

3)-Zeybek Ü, Yaylım İ, **Ergen A**, Aydın M. Sıçanlarda oluşturulan akciğer iskemi reperfüzyon modelinde lipid peroksidasyonunun rolü. 7.Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi 18-21 Eylül 2001, Eskişehir, p103-p28.

4)- **H.Arzu Ergen**, Rukset Attar, Altuğ Koray, Neslişah Uyar, Makbule Aydın, Turgay İsbir. Akut Myokard Infarktüsünün Oksidan Ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkisi. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi 24-27 Haziran 2002 Ankara, p61

5)- İlhan Yaylım, **H.Arzu Ergen**, Rukset Attar, Fatih Alpdemir, Nilüfer Bozkurt, Turgay İsbir. Meme Kanserinde Oksidatif Stress. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi 24-27 Haziran 2002 Ankara, p205

6)- **H.Arzu Ergen**, İlhan Yaylım, Rukset Attar, Makbule Aydın, Nadin Narsisoğlu, Ece Koç , Turgay İsbir. Mide Kanserinde Glutatyon , Dien Konjugat Ve Malondialdehit

Düzelelerinin İncelenmesi. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi 24-27 Haziran 2002 Ankara, p62

7)- **H.Arzu Ergen**, İlhan Yaylım, Ümit Zeybek, Ebru Kalay, Soykan Arıkan, Seden Küçüçük, Nilüfer Bozkurt, Turgay İsbir. Meme Ve Mide Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyonu. 15.Ulusal Kanser Kongresi 23-27 Nisan 2003 Antalya

8)- Turgay İsbir, **H.Arzu Ergen**, Bedia Ağaçhan, İlhan Yaylım, Ümit Zeybek, Soykan Arıkan. Tiroid Kanserli Olgularda Serum Paraoksanaz Düzeyleri Ve Gen Polimorfizminin İncelenmesi. 15.Ulusal Kanser Kongresi 23-27 Nisan 2003 Antalya

9)- **H.Arzu Ergen**, C.Selim İsbir, Bedia Ağaçhan, Turgay İsbir. Türk koroner arter hastalarında plazma endotelin-1 düzeylerinin incelenmesi. 18.Ulusal Biyokimya Kongresi. 15-19 Mayıs 2004 Trabzon, p056.

10)- U.Zeybek, **A.Ergen**, H.Yılmaz, N.Hekim, E.Akoğlu, T İsbir. Renal transplant hastalarında CETP Taq1B polimorfizminin etkisi. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p15.

11)- B.Ağaçhan, S.İsbir, H.Yılmaz, **A.Ergen**, U.Zeybek, T İsbir.Türk koroner arter hastalarında endotelin (G8002A) gen polimorfizminin serum endotelin seviyelerine etkisi. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p105.

12)- S.İsbir, B.Ağaçhan, H.Yılmaz, **A.Ergen**, U.Zeybek, T İsbir.Paraoksanaz 192 ve 55 polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p106.

13)- H.Özger, O.Kılıçoğlu, **A.Ergen**, U.Zeybek, N.Hekim, H.Yılmaz, İ.Yaylım, T.İsbir. Kondrosarkoma ve osteosarkoma hastalarında Metilentetrahidofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p68.

14)- H.Yılmaz, İ.Yaylım, **A.Ergen**, S.Arıkan, S.Küçüçük, U.Zeybek, T.İsbir. MTHFR C677T polimorfizmi ve meme kanseri. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p55.

15)- İ.Yaylım, H.Yılmaz, **A.Ergen**, U.Zeybek, T.İsbir, S.Arıkan, E.Kaytan. Metilen tetrahidofolat redüktaz C677T polimorfizmi ve mide kanseri. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. 16 –19 Nisan 2005, İstanbul, p56.

### **Uluslararası Kongrelerde Yer Alan Tebliğler**

- 1)- **Ergen Arzu H.**, Ağaçhan B., Hatemi H., İsbir T. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism in Diabetic Nephropathy. The 28th FEBS Meeting 20-25 October 2002, Istanbul, Turkey
- 2)- Makbule Aydın, **H.Arzu Ergen**, Oguz Ozturk, Ilhan Yaylim, Soykan Arikan, Bedia Agachan, Hulya Yılmaz, Turgay Isbir. Nitric Oxide Levels In Breast And Gastric Cancer. The 28th FEBS Meeting 20-25 October 2002, Istanbul, Turkey
- 3)- Tekant Y, Demirel T, **Ergen HA**, Bozkurt N, Yaylım İ, Bilge O, Arıoğul O, İsbir T. Correlation Between L-Myc Gene Polymorphism And Pancreatic Adenocarcinoma. 5th European Congress of the IHPBA May 28-31, 2003, İstanbul-Turkey
- 4)- Makbule Aydın, Oğuz Öztürk, Ümit Zeybek, İlhan Yaylım, **Arzu Ergen**, Koray Ak, C. Selim İsbir. The Late Effect of Ischemia-Reperfusion on oxidant and antioxidant system. Turkish-Italian joint meeting on hypertension and atherosclerosis. 30March-02April 2000 Antalya/ Turkey.
- 5)- Tekant Y, Demirel T, **Ergen HA**, Bozkurt N, Ağaçhan B, Yılmaz H, Özden İ, Arıoğul O, İsbir T. Paraoxanase Levels And Paraoxanase Gene Polymorphism In Pancreatic Carcinoma. 5th European Congress of the IHPBA May 28-31, 2003, İstanbul-Turkey
- 6)- Yılmaz Hülya, Ağachan Bedia, Ermiş Karaali Zeynep, **Ergen Arzu**, İsbir Selim, İsbir Turgay. MTHFR C677T mutation and hypercholesterolemia in elderly CAD patients. NATO Advanced Research Workshop. Frontiers in neurodegenerative disorders and aging: Fundamental aspects, clinical perspectives and new insights. May 26- June 1, 2003 Antalya- Turkey

### **Ulusal Kongrelerde Yer Alan Sözlü Sunumlar**

- 1)- **H.Arzu Ergen**, H.Hüsrev Hatemi, Bedia Ağaçhan, Oğuz Öztürk, Turgay İsbir Diabetes Mellitus Tip2'li Hastalarda Vücut Kitle İndeksi, Lipid Profilleri Ve ACE Gen Polimorfizminin Koroner Arter Hastalığı Gelişimindeki Rolünün İncelenmesi. XVII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi 13-16 Ekim 2001, İzmir.



- 2)- Nilüfer Bozkurt, Hülya Yılmaz, **Arzu Ergen**, Barış Döner, Turgay İsbir. İlik Naklinda Kimerik Analiz 1. Ulusal Tanıda Moleküler Tıp Sempozyumu 5-8 Haziran 2003, Diyarbakır.
- 3)- **H.Arzu Ergen**. ACE gen Polimorfizmi. Kalıtsal Hastalıklara Moleküler Tıp Açısından Bakış Sempozyumu 24-27 Eylül 2003, Elazığ.
- 4)- Hülya Yılmaz, Selim İsbir, Bedia Ağaçhan, **Arzu Ergen**, Bora Farsak, Turgay İsbir. Türk Koroner Arter Hastalarında Metilentetrahidrofolatredüktaz C677T Mutasyonu Ve Serum Homosistein Düzeylerinin Düzenlenmesi. 18.Ulusal Biyokimya Kongresi. 15-19 Mayıs 2004 Trabzon, SB-04.
- 5)- Bedia Ağaçhan, C.Selim İsbir, Hülya Yılmaz, Zeynep Karaali, **H.Arzu Ergen**, Turgay İsbir. Türk Koroner Arter Hastalarında Paraoksanaz 55 ve 192 Polimorfizmlerinin Serum Paraoksanaz Aktivitesi Ve Lipid Profilleri Arasındaki İlişki. 18.Ulusal Biyokimya Kongresi. 15-19 Mayıs 2004 Trabzon, SB-05.
- 6)- **H.Arzu Ergen**. Tümör Markerleri. 18.Ulusal Biyokimya Kongresi. Kongre Sonrası Kurs.20-21 Mayıs 2004, Trabzon
- 7)- **H.Arzu Ergen**. DNA Dizileme. 1.Ulusal Moleküler Tıp Kongresi. Moleküler Tıpta Temel Kavramlar Kursu. 16 Nisan 2005, İstanbul

#### **Uluslararası Dergilerde Yayımlanan Makaleler**

- 1)- Hulya Yılmaz, Bedia Agachan, **H. Arzu Ergen**, Zeynep Ermis Karaali, Turgay Isbir. Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Mutation And Left Ventricular Hypertrophy In Turkish Patients With Type II Diabetes Mellitus. Journal of Biochemistry and Molecular Biology. 37(2): 234-238, 2004.
- 2)- Bedia Agachan, Hulya Yılmaz, **H.Arzu Ergen**, Zeynep Ermis Karaali, Turgay Isbir. Paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and its effects to oxidant-antioxidant system in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Physiol Res. 54: 287-293, 2005
- 3)- **Arzu Ergen H**, Hatemi H, Agachan B, Camlica H, Isbir T. Angiotensin-I Converting Enzyme Gene Polymorphism In Turkish Type 2 Diabetic Patients. Exp Mol Med. 2004 Aug 31;36(4):345-350.

- 4)- Yılmaz H, Isbir S, Agachan B, **Ergen A**, Farsak B, Isbir T. C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct*. 2006 Jan-Feb;24(1):87-90.
- 5)-Okay E, Karadenizli A, Müezzinoğlu B, Zeybek U, **Ergen HA**, Isbir T. N-Acetylcysteine attenuates bacterial translocation after partial hepatectomy in rats. *Journal of Surgical Research*. 2005 Aug;127(2):164-70.
- 6)- N. Hekim, **A. Ergen**, I. Yaylim, H. Yılmaz, U. Zeybek, O.Ozturk, T. Isbir. No association between MTHFR C677T polymorphism and breast cancer. *Cell Biochem Funct*. 2005 Aug 30; [Epub ahead of print]
- 7)- Ali Metin Kafadar, **Arzu Ergen**, Umit Zeybek, Bedia Agachan, Cengiz Kудay and Turgay Isbir. Paraoxonase 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in high grade gliomas and meningiomas. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 1–6.
- 8)-Agachan B, Isbir CS, **Ergen HA**, Yılmaz H, Yaylım İ, Zeybek U, Ozturk O. No association between paraoxonase 192 and 55 polymorphism and increasing risk of coronary artery disease in Turkish patients. *Adv Mol Med* 2005; 1(2): 92-96.
- 9)- U. Zeybek, L. Yaylim, H. Yılmaz, B. Agachan, **A. Ergen**, S. Arıkan, S. Bayrak, & T. Isbir. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* (Kabul edildi)
- 10)- Bedia Agachan, **H.Arzu Ergen**, C.Selim Isbir, Oguz Ozturk, Bora Farsak, Ümit Zeybek. Effects of endothelin (G8002A) gene polymorphism on serum endothelin levels in Turkish coronary artery disease patients. *Adv Mol Med* 2005; 1(3): 123-127
- 11)- Nese Karaaslan Biyikli, Harika Alpay, Nurdan Yıldız, Bedia Agachan, **Arzu Ergen**, Umit Zeybek, Nilufer Bozkurt, Turgay Ispir. Paraoxonase1 192 and 55 polymorphisms in nephrotic children. *Pediatric Nephrology*. Kabul edildi.

**Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler**

1)- Oguz Öztürk, **H. Arzu Ergen**, Nilüfer Bozkurt, İlhan Yaylım, Bedia Ağaçhan, Hülya Yılmaz, Ebru Kalay, Ümit Zeybek, Turgay İsbir. The Role Of Free Radicals In Gastric Carcinoma Patients. Endokrinolojide Yönelişler Aralık 12(6):202-203, 2003.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Sinema ve tiyatroya gitmek, müzik dinlemek