

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI

**KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİNİ  
POLİMORFİZMİNİN HDL ve LDL ALT  
FRAKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Güliz DİRİMEN ARIKAN

İSTANBUL, 2017

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI

**KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİNİ  
POLİMORFİZMİNİN HDL ve LDL ALT  
FRAKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Güliz DİRİMEN ARIKAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay İSBİR

İSTANBUL, 2017

## **BEYAN**

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24.07.2017

Güliz Dirimen Arıkan

## İTHAF

Tez çalışmamı, kısa süren yaşamı boyunca eğitimime her koşulda destek veren ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan anneciğim Gönül DİRİMEN'e ithaf ediyorum.

24.07.2017

Güliz Dirimen Arıkan

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden beri bilimsel ve akademik gelişimime büyük katkı sağlayan, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı, aynı zamanda tez danışmanım çok değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Turgay İSBİR'e,

Tez çalışmama dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının seçimi, örneklerin sağlanması ile grupların klinik değerlendirmelerindeki destek ve katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Selim İSBİR'e,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde içtenlikle yol gösteren Yrd. Doç. Çiğdem ALTUNOK'a,

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her aşamasında yoğun iç yüklerine rağmen bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Moleküler Tıp ailesinin çok sevgili yeleri Ph.D. Seda GÜLEÇ YILMAZ ve MSc. Murat ALTINKILIÇ'a,

Tüm hayatım ve eğitim sürecim boyunca bugünlere ulaşmamda sonsuz emekleri olan öncelikle anneciğim merhume Gönül DİRİMEN, çok sevgili babam Selçuk DİRİMEN ile, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ağabeyim Ediz DİRİMEN ve tüm aile üyelerime,

Hayatlarımızı birleştirdiğimiz günden itibaren bana her zaman yol gösteren, her fırsatta yanımda olan, özellikle eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen çok sevgili eşim Aykut ARIKAN'a,

Hayatıma eşsiz bir anlam katan, sevinci ve gülüşüyle tüm zorlukları unutturan hayatımın neşesi biricik kızım İmge ARIKAN'a, kalpten teőekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	ii
<b>BEYAN</b> .....	iii
<b>İTHAF</b> .....	iv
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLER LİSTESİ</b> .....	vi
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	vii
<b>ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ</b> .....	viii
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	ix
<b>ÖZET (İNGİLİZCE)</b> .....	x
<b>ÖZET (TÜRKÇE)</b> .....	xi
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	5-27
<b>2.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi</b> .....	5
<b>2.2. Aterosklerozun Patogenezi ve Fizyolojisi</b> .....	5
<b>2.3. Ateroskleroz ve Lipid Metabolizması</b> .....	13
<b>2.4. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP), LDL, HDL Alt Fraksiyonları ve Ateroskleroz'daki Önemi</b> .....	19
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	28-34
<b>3.1. Örneklerin Seçilmesi ve Tanımı</b> .....	28
<b>3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar</b> .....	28
<b>3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler</b> .....	28
<b>3.2.2. Kullanılan Cihazlar</b> .....	28
<b>3.3. Yöntemler</b> .....	29-30
<b>3.3.1. Venöz Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu</b> .....	29

<b>3.3.2. Genomik DNA'nın Saflık Ölçümü.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.3. Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile</b>	
<b>Genotipleme Analizi .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.3.1. Eş Zamanlı PZR Protokolü.....</b>	<b>31</b>
<b>3.3.4. LDL ve HDL Alt Fraksiyon Analizi.....</b>	<b>31</b>
<b>3.5.1. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>34</b>
<b>3.6. Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>77</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>93-220</b>
<b>7.1. ETİK ONAY.....</b>	<b>93</b>
<b>7.2. HAM VERİLER.....</b>	<b>96</b>
<b>7.3. KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN FORMLAR.....</b>	<b>218</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>222</b>

## TABLULAR LİSTESİ:

<b>Tablo 2.1.</b> Çeşitli Lipoproteinlerin Bileşenleri ve Taşınma Yolakları.....	17
<b>Tablo 3.3.3.1-1.</b> Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonunda Kullanılan Malzemeler ve Örnek Miktarları.....	31
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubuna Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması .....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubuna Ait Demografik Verilerin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	38
<b>Tablo 4.3.</b> Cinsiyete Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Cinsiyete Göre Lipid Değerlerinin Karşılaştırması.....	40
<b>Tablo 4.5.</b> Cinsiyete Göre Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 4.6.</b> Sigara İçme Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması .....	42
<b>Tablo 4.7.</b> Sigara İçme Durumuna Göre Lipid Değerlerinin Karşılaştırması .....	43
<b>Tablo 4.8.</b> Sigara İçme Durumuna Göre Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması.....	44
<b>Tablo 4.9.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait Lipid Değerlerinin Karşılaştırması.....	45
<b>Tablo 4.10.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 4.11.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Örneklerine Ait LDL-Risk Düzeylerinin Karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 4.12.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Örneklerine Ait HDL-Risk Düzeylerinin Karşılaştırması.....	47
<b>Tablo 4.13.</b> Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait CETP Polimorfizmi Genotip ve Allel Dağılımları (CETP C>T).....	48



<b>Tablo 4.14.</b> CETP Polimorfizmi Genotiplerine (CETP, C>T) Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması.....	49
<b>Tablo 4.15.</b> CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere (CETP, C>T) Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması.....	50
<b>Tablo 4.16.</b> Lipid Değerlerinin Genotiplere Göre Dağılımı.....	51
<b>Tablo 4.17.</b> LDL Alt Fraksiyonlarının Genotiplere Göre Dağılımı.....	52
<b>Tablo 4.18.</b> LDL-Risk Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T).....	52
<b>Tablo 4.19.</b> HDL Alt Fraksiyonlarının Genotiplere Göre Dağılımı.....	53
<b>Tablo 4.20.</b> HDL-Risk Durumunun CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T).....	54
<b>Tablo 4.21.</b> Lipid Düzeylerinin Frekans Dağılımları.....	55
<b>Tablo 4.22.</b> Kolesterol Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T).....	56
<b>Tablo 4.23.</b> Trigliserid Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP, C>T).....	56
<b>Tablo 4.24.</b> LDL-Kolesterol Düzeyinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP, C>T).....	57
<b>Tablo 4.25.</b> HDL-Kolesterol Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T).....	58

## ŞEKİLLER ve GRAFİKLER LİSTESİ:

Şekil 2.1. Aterosklerotik Plakların Gelişimi.....	7
Şekil 2.2. Makropinositozun Şematik Gösterimi.....	8
Şekil 2.3. Bir LDL Partikülü .....	8
Şekil 2.4. Reseptör – aracı Endositoz ve Ekzositoz.....	9
Şekil 2.5. Klatriin Kaplı Veziküllerin Plazma Membranından Oluşumu .....	10
Şekil 2.6. LDL'nin Reseptör Aracılı Endositozu .....	10
Şekil 2.7. LDL Reseptör Yolu.....	11
Şekil 2.8. PCR'n Şematik Gösterimi.....	12
Şekil 2.9. Diyetle Alınan Yağların Taşınması ve Kaderi .....	15
Şekil 2.10. Tipik Bir Lipoprotein Molekülünün Yapısı .....	16
Şekil 2.11. Ekzojen Lipoprotein Metabolizma Yolu.....	18
Şekil 2.12. Endojen Lipoprotein Metabolizma Yolu.....	18
Şekil 2.13. Plazma Lipoprotein Metabolizmasında Yer Alan Protein ve Enzimleri Gösteren Ters Kolesterol Taşınması.....	19
Şekil 2.14. CETP'nin Yapısı.....	20
Şekil 2.15. Ters Kolesterol Taşınma Yolu.....	22
Şekil 2.16. HDL Partiküllerinin Heterojenitesi.....	23
Şekil 2-17. HDL'nin Majör Biyolojik Aktiviteleri.....	24
Şekil 3.3.4.-1. Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile Lipoproteinlerin Elektroforetik Görünümü.....	32
Grafik 3.3.4.-1. Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile LDL Analizinin Grafiği – Dansitometrik Görünüm.....	32

**Şekil 3.3.4.-2.** Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile Lipoproteinlerin

Elektroforetik Görünümü.....33

**Grafik 3.3.4.-1.** Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile

HDL Analizinin Grafiği – Dansitometrik Görünüm.....33



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ:

**KVH:** Kardiyo Vasküler Hastalıklar

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**BOH:** Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**İKH:** İskemik Kalp Hastalığı

**KKH:** Koroner Kalp Hastalığı

**CETP:** Kolesterol Ester Transfer Protein

**HDL:** High Density Lipoprotein – Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

**LDL:** Low Density Lipoprotein – Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**SNP:** Single Nucleotid Polymorphism – Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP)

**sd-LDL:** small dense LDL – Küçük Yoğun Low Density Lipoprotein

**TG:** Trigliserid

**MI:** Miyokard İnfarktüsü

**NCEP:** National Cholesterol Education Program – Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

**DNA:** Deoksi Ribonükleik Asit

**RNA:** Ribo Nükleik Asit

**HMG Ko A:** Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A

**ACAT:** Açıl-Ko A Kolesterol Açıl Transferaz

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein – Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

**CRP:** C-Reaktif Protein

**IL:** Interlökin

**VCAM-1:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

**PCR:** Polymerized Chain Reaction – Polimerize Zincir Reaksiyonu (PZR)

**TCF21:** Transcription Factor 21 – Transkripsiyon Faktörü 21

**siRNA:** small interfering Ribo Nükleik Asit – küçük etkileşen RNA

**CE:** Cholesteryl Ester – Kolesteril Esteri (KE)

**FL:** Fosfolipid

**sdHDL:** small dense HDL – küçük yoğun HDL

**IDL:** Intermediate Density Lipoprotein – Orta Yoğunluklu Lipoprotein

**Å:** Angström

**FC:** Free cholesterol (Serbest kolesterol)

**PL:** Fosfolipid

**ROS:** Reaktif Oksijen Türleri

**NO:** Nitrik Oksid

**PGI<sub>2</sub>:** Prostaglandin

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Serbest Oksijen radikali

**LPS:** Lipopolisakkarid

**CD14:** Cluster of differentiation (LPS'i hücre yüzeyinde tutan bir glikozilfosfatidilinositol protein)

**Dirimen Arıkan, G. (2017). Association of Cholesterol Ester Transfer Protein's Polymorphism with Sub-fractions of HDL and LDL. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine, MSc / PhD thesis, İstanbul.**

**Abstract:** This study conducted with 45 coronary artery disease patients (mean age:  $59.01 \pm 10.72$  year, M/F=33/12) and 45 control group (mean age:  $58.02 \pm 8.75$  year, M/F=28/17) for researching on the association of Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP)'s polymorphism with subfractions of HDL and LDL. In our study, for detecting CETP gene polymorphism, Real-Time PCR (Polymerized Chain Reaction) and for assaying subfractions of lipoproteins Quantimetrix Lipoprint System are used. SPSS v.22 and v.24 are used for the statistical analysis. At the end of the study, BMI (Body Mass Index) was higher among coronary arter disease patients ( $28.97 \pm 6.38$ ) compared to control group ( $26.52 \pm 4.39$ ) and there's a significance difference between group statistically ( $p < 0.03$ ). When considered the use of antihyperlipidemic medication, 82.6% of coronary artery disease patients ( $n=19$ ), 17.4% of control group ( $n=4$ ) had medication and there's a significant difference between groups statistically ( $p < 0.00$ ). When compared medical history, both incidence of hypertension and type 2 diabetes was higher among coronary artery disease patients compared to control group and there's a significant difference between groups statistically ( $p < 0.00$ ). When considered family history, the number of coronary artery disease patients was higher among disease group compared to control group and a significant difference between groups was determined statistically ( $p < 0.02$ ). When assessing levels of lipoprotein sub-fractions, small HDL particle level was higher among control group compared to disease group and there's a significant difference between groups statistically ( $p < 0.00$ ). When assessing distribution of HDL sub-fractions according to genotypes, large HDL particle level was higher among homozygote wild type CC genotype (11.00,  $n=81$ ) compared to heterozygote CT genotype (8.00,  $n=9$ ) and there's a significant difference between groups statistically ( $p < 0.03$ ). In conclusion, not only plasma lipid levels, also assessing the plasma lipoprotein sub-fraction levels genetically will be helpful to detect risk of coronary artery disease.

**Key Words:** Cholesterol Ester Transfer Protein, Polymorphism, Atherosclerosis, Coronary Artery Disease.

**Dirimen Arıkan, G. (2017). Kolesterol Ester Transfer Proteini Polimorfizminin HDL ve LDL Alt Fraksiyonları ile İlişkisi. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri / Doktora Tezi, İstanbul.**

**Özet:** Bu çalışma, lipid bozukluklarında Kolesterol Ester Transfer Proteini Polimorfizminin HDL ve LDL alt fraksiyonları ile ilişkisinin araştırılması amacıyla, 45 koroner arter hastası (yaş ort: 59,01±10,72 yıl, E/K=33/12) ve 45 kontrol grubu (yaş ort: 58,02±8,75 yıl, E/K=28/17) ile yapılmıştır. Çalışmamızda CETP gen polimorfizminin belirlenmesi amacıyla Real Time-PCR (Polimerize Zincir Reaksiyonu) yöntemi, lipoprotein alt fraksiyonlarının tayini için Quantimetrix Lipoprint sistem kullanılmıştır. İstatistiksel analiz SPSS v.22 ve v.24.0 ile yapılmıştır. Çalışmamızın sonucunda, VKİ (Vücut Kitle İndeksi)'nin, koroner arter hasta grubunda (28,97±6,38) kontrol grubuna göre (26,52±4,39) yüksek olduğu görülmüş, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,03). Kolesterol ilacı kullanma oranlarına bakıldığında, koroner arter hastalarının %82,6'sının (n=19), kontrol grubunun ise %17,4'ünün (n=4) ilaç kullandığı gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00). Tıbbi özgeçmişler karşılaştırıldığında, hem hipertansiyon hem de tip 2 diyabet koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (p<0,00). Aile öyküsüne bakıldığında, koroner arter hasta grubunun ailelerinde kontrol grubuna göre daha fazla koroner arter hastası olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir (p<0,02). Lipoprotein alt fraksiyon düzeylerine bakıldığında, küçük HDL partikül düzeyinin, kontrol grubunda koroner hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00). HDL alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımına bakıldığında, büyük HDL partikülünün homozigot yabancıl tip (wild type) CC genotipinde (11,00, n=81) heterozigot CT genotipine (8,00, n=9) göre daha fazla bulunduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,03). Sonuç olarak, sadece plazma lipid düzeylerinin değil, lipoprotein alt fraksiyon düzeylerinin genetik olarak incelenmesi, koroner arter hastalık riskinin saptanmasında yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolesterol Ester Transfer Proteini, Polimorfizm, Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığı.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) dünya genelinde en önemli ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir. KVH gelişmiş ülkelerdeki hastalık yükünün yaklaşık olarak yüzde 80'ini oluşturmaktadır (1, 2, 3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüm ölümlerin yaklaşık olarak yüzde 40'ı kalp hastalıklarından kaynaklanmaktadır; bütün kanser çeşitleriyle kıyaslandığında, bu sayı tüm ölümlerin yaklaşık bir buçuk katına karşılık gelmektedir. Yapılan araştırmalar, tüm KVH ortadan kaldırıldığında, yaşam beklentisinin yedi yıla kadar yükseleceğini ortaya koymaktadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün saptadığı verilere göre, her yıl onyediy milyon kişi, özellikle kalp krizi ve inme olmak üzere, KVH nedeniyle yaşamını yitirmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü'nün Küresel Sağlık Gözlem verilerine göre, kalp hastalıkları Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar (BOH) arasında tanımlanmaktadır. Aynı verilerde, plazma kolesterol düzeylerindeki artışın, başlıca Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar'a neden olan ve düzenlenebilir risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmıştır (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı sağlık istatistikleri raporunda, ülkelere göre ölüm oranları açıklanmıştır. Bu verilere bakıldığında, yaşa göre standardize edilmiş Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar'a bağlı ölüm oranının 2012 yılı için ülkemizde yüzde 5,5 olarak belirtildiği görülmektedir. Aynı raporda Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar'a bağlı yaşam kaybı yüzde 0,12 olarak belirlenmiştir (6). 2008 yılında Tokgözoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aterosklerotik hastalıkların prevalansı Türkiye'deki genç nüfusta yüksek bulunmuş ve ortalama yaşın 29 olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, diğer Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında, koroner arter hastalığı (KAH)'na bağlı ölümlerin oranının 100 kişi yılında beş olduğu rapor edilmiştir (7).

Ateroskleroza bağlı hastalıklar, önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve iskemik kalp hastalığı (İKH) ve serebrovasküler hastalıklar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır (8). İKH tüm dünyada hem kadınlar, hem de erkeklerde başlıca ölüm nedenidir ve miyokard iskemisine neden olan sendromlar ile ilişkili sık kullanılan patofizyolojik bir tanımlamadır. Çoğu olguda, miyokard iskemisinin nedeni koroner arterlerdeki tıkanmış aterosklerotik lezyonların neden olduğu azalmış kan akımıdır. Bu nedenle, İKH çoğu zaman "KAH" ve Koroner Kalp Hastalığı (KKH) olarak isimlendirilmektedir (9).



Ateroskleroz, lipid birikimi ile ilişkili, koroner arterleri etkileyen iltihabi bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Damar lumenlerine doğru çıkıntı yapan “ateroma” veya “aterosklerotik plaklar” ismi verilen intimal lezyonlar, aterosklerozun en önemli özellikleri arasında yer almaktadır. Ateromatöz plak, beyaz fibröz bir kapsül ile kaplı, yumuşak, sarı, yumru şeklinde lipid çekirdeğe (başlıca kolesterol ve kolesterol esterleri) sahip, yükselti halindeki lezyonlardan oluşur. Aterosklerotik plaklar yırtıldığında, ölümcül damar trombozuna neden olduğu belirlenmiştir. Ateroskleroz, herhangi başka bir hastalık ile karşılaştırıldığında, batı dünyasındaki tüm ölümlerin yaklaşık yarısına neden teşkil etmektedir. KAH'nın aterosklerozun önemli bir göstergesi olarak kabul edilebileceğini gösteren bir çok kanıt mevcuttur (10).

Aile öyküsü, ateroskleroz açısından en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ateroskleroza ve İKH'na ailesel yatkınlık pek çok faktörden etkilenir ve çeşitli genetik polimorfizmler, bu etkenlerin bir bölümünü oluşturmaktadır (10, 11). Çoğu KVH, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Yetişkin dönemde ortaya çıkan bazı kalp hastalıklarının belirgin genetik temeli vardır ve bu genlerdeki polimorfizmlerin, pek çok kalp hastalığının riskini değiştirebileceği düşünülmektedir (11).

Moleküler çalışmalar kolesterol ester transfer proteini (CETP)'nin HDL (High Density Lipoprotein – Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) metabolizması ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. CETP, kolesterol esterlerinin HDL'den LDL (Low Density Lipoprotein – Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)'ye dönüşümünden sorumludur ve bu nedenle, ateroskleroz için bir risk oluşturmaktadır (12). CETP genindeki pek çok tek nükleotid polimorfizminin (TNP, SNP), protein kitlesi, aktivitesi veya HDL kolesterol ile ilişkili olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur (13).

CETP geni 16q12-16q21 gen bölgelerinde 16 ekson içeren (15) ve yaklaşık 25kb'lık bir gendir (16). Genetik çalışmalar, genetik olarak CETP geni bulunmayan veya mutant CETP genine sahip bireylerin HDL düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir (17). Ülkemizde CETP geninin HDL kolesterol üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, Taq1B2B2 genotipine sahip hastalarla karşılaştırıldığında, CETP TaqB1B1 polimorfizmine sahip KAH olan hastaların plazma HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (16). CETP gen bölgesindeki genetik varyasyonların değişik etkileri söz konusudur. Genetik çalışmalar,

sıklıkla çalışılan bir SNP olan Taq1B polimorfizminin CETP sekansını değiştirmediğini, I405V polimorfizminin ise tek bir aminoasit değişikliğine yol ağtığını ortaya koymuştur (15).

Hidrofobik bir glikoprotein olan CETP, hepatositler ve adipositler tarafından sentezlenir, salgılanır ve insanlarda bir grup proteinin parçası olarak eksprese olur (18,19). CETP ekspresyonunun beslenmeye bağlı hiperkolesterolemi tarafından uyarıldığı bilinmektedir (19). CETP, kolesterol esterlerinin dönüşümünde rol alarak HDL düzeylerini düşürür ve daha küçük, HDL içermeyen kolesterol oluşturur. Bu kolesterol küçük yoğunluklu (small dense), HDL'den yoksun LDL (sd-LDL) olarak adlandırılır ve oldukça aterojeniktir. Lipoproteinlerin boyutu ve trigliserid (TG) içeriği arttıkça, CETP'nin aracılık ettiği kolesterol esterlerinin taşınması daha hızlı olmaktadır. Hipertrigliseridemi varlığında, CETP aktivitesinin de arttığı bilinmektedir (18).

CETP daha küçük ve kolesterol içermeyen HDL oluşumuna da yol açar ve bu, “yeniden biçimlenme” (remodelling) olarak bilinmektedir. Yeniden biçimlenmenin, dokulardaki fazla kolesterolün uzaklaştırılmasında yararlı olacağı kabul edilmektedir.

Günümüze dek geliştirilen farklı CETP inhibitörlerinin her biri, özellikle kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle rutin kullanıma sunulamamıştır. CETP geni, LDL ve HDL ile ateroskleroz gelişimi konusunda yapılan çalışmalar farklı ve birbirleriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Toplumların genetik çeşitliliğinin farklılığı da araştırmalarda elde edilen sonuçların birbirinden farklı ve zıt olmasında etkili olmaktadır (15). Ayrıca, araştırmalar CETP SNP'lerinin işlevselliğine dair önemli kanıtlar ortaya koymuş olsa da, farklı SNP'lerin birbirlerine nasıl bağlandıkları ve CETP'yi çevreleyen genomik yapı hakkında çalışmalar planlanmalıdır (13).

Bu çalışmaya başlarken, aşağıda sıralanan araştırma soruları ile yola çıkılmıştır:

1. CETP polimorfizminin HDL ve LDL alt fraksiyonları ile ilişkisi var mıdır?

2. CETP polimorfizmi olan ve olmayan bireylerin HDL ve LDL alt fraksiyon düzeyleri birbirinden farklı mıdır?
3. HDL ve LDL alt fraksiyon düzeylerinin değerlendirilmesi, KAH'nın gelişme riskini saptamada yardımcı olabilir mi?

Çalışma, “CETP polimorfizmi ile HDL ve LDL alt fraksiyonları ve koroner arter hastalıkları arasında ilişki vardır” hipotezini test etmek amacıyla planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, CETP polimorfizminin HDL ve LDL alt fraksiyonları ve koroner arter hastalıkları ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Yapılan bu çalışma, ülkemizdeki CETP gen polimorfizmi ile kan lipid düzeylerinin alt fraksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması bakımından bilime katkı niteliğine sahiptir. İlk kez elde edilen bu verilerin, yeni çalışmalara yol göstermesi, lipid bozukluklarının tedavisinde yeni ilaç seçeneklerinin oluşturulmasına katkıda bulunması, tedavi öncesi uygun hastaların moleküler düzeyde seçimine ışık tutması hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER:**

**2.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi:** Ateroskleroz batı toplumlarında herhangi bir başka hastalıktan çok daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır; tüm ölüm nedenlerinin kabaca yarısının nedenidir. KAH aterosklerozun önemli bir görünümüdür ve ateroskleroz ile ilişkili epidemiyolojik veriler, tipik olarak kalp hastalığından kaynaklanan ölümleri yansıtır (10). Miyokard infarktüsü (MI), Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölümlerin yaklaşık dörtte birinin nedenidir. Morbidite ve mortalitenin diğer önemli nedenleri; aortik ve karotid aterosklerotik hastalık ve inmedir (10).

Gelişmiş ülkelerin çoğunda görülen ateroskleroz, Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Asya'nın bazı bölümlerinde daha az sıklıkta görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde İKH'ndan ölüm hızı, tüm dünyada en yüksek düzeydedir ve Japonlardan yaklaşık 5 kat daha fazladır. Bununla birlikte İKH Japonlar arasında artış göstermektedir. Üstelik, Amerikan yaşam tarzına ve beslenme alışkanlıklarına uyum göstermiş Japon göçmenler, ateroskleroza aynı oranda yatkınlık kazanmışlardır (10).

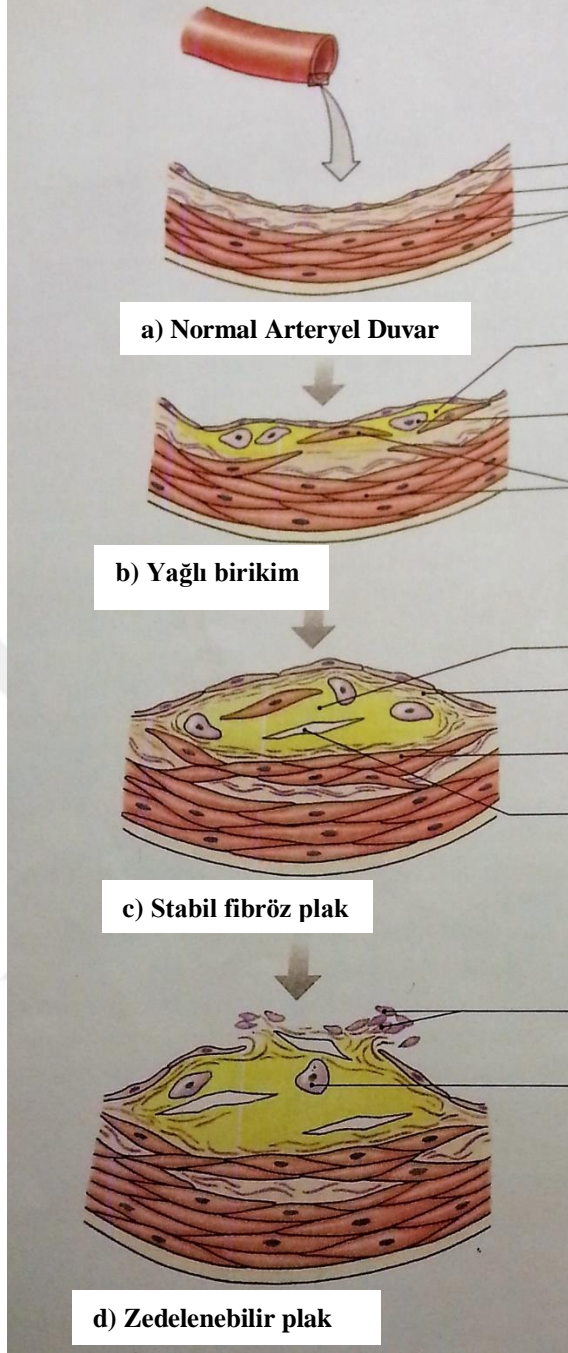
Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP'in) erişkinlerdeki yüksek kolesterolü saptama, değerlendirme ve tedavisi ile ilgili uzman paneli (Erişkin Tedavi Paneli III), LDL kolesterolün KKH'nın en önemli nedeni olduğunu vurgulamıştır (20). Aynı panel, 60 mg/dl.'nin üzerindeki HDL kolesterol düzeylerinin ise "negatif" risk faktörü olduğunu ve toplam risk faktörlerinden birini ortadan kaldırdığını rapor etmiştir (20).

**2.2. Aterosklerozun Patogenezi ve Fizyolojisi:** Aterosklerozun patogenezinin bakıldığında, iki hipotezin baskın olduğu gözlenir: hipotezlerden biri intimal hücresel proliferasyonu vurgularken, diğeri ise trombüsün tekrarlı oluşumu ve organizasyonuna odaklanır (10). "Zedelenmeye yanıt hipotezi" olarak adlandırılan modele göre ateroskleroz, endotelial zedelenmeye arter duvarının vermiş olduğu kronik iltihabi ve iyileşme yanıtıdır (21).

KAH'nın gelişiminde tütün kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet gibi risk faktörleri, uzun süredir bilinmektedir (22). KAH'nın gelişimi, sonunda angina, miyokard infarktüsü ve ölüme yol açan, aterosklerotik oluşum ve kronik iltihap ile seyreden, dekadlara yayılan bir süreçtir (23). Lezyon progresyonu, değişime uğramış lipoproteinlerin, monosit-kaynaklı

makrofajların ve T lenfositlerin arter duvarının normal hücresel bileşenleri ile etkileşimi yoluyla oluşmaktadır (21).

Ateroskleroz plağının gelişiminde farklı evreler bulunmaktadır. Başlangıç evresinde, endotelyum ve bağ doku arasında LDL birikir ve oksitlenir. Yağlı birikimlerin görülmeye başladığı evrede makrofajlar, kolesterolü sindirerek, köpük hücresi haline gelir. Makrofaj sitokinleri tarafından çekilen düz kas hücreleri bölünmeye başlar ve kolesterolü alır; sonuçta lipid çekirdek, endotelyum arasında birikir. Fibröz skar dokusu, lipid çekirdeğin duvarı haline gelir. Düz kas hücreleri yine bölünür ve intima kalınlaşmasına katkıda bulunur. Bu arada, kalsifikasyonlar aterosklerotik plaklar içinde depolanır; bu oluşum, “stabil fibröz plak” adını alır. Makrofajlar, kollajeni eriten enzimleri serbestleştirebilir ve stabil plakları anstabil hale dönüştürür (24). Aterosklerotik plakların gelişim aşamaları, Şekil 2.1.’de gösterilmiştir (24).



Endotelial hücreler

Elastik bağ doku

Düz kas hücreleri

LDL kolesterol endotelium ve bağ doku arasında toplanır ve okside olur

Makrofajlar kolesterolü sindirir ve köpük hücreleri haline gelir

Makrofajlar tarafından çekilen düz kas hücreleri bölünmeye başlar ve kolesterolü kaplar

Lipid çekirdek endotelium arasında toplanmaya başlar

Lipid çekirdek dışındaki duvara doğru fibröz skar dokusu oluşur

Düz kas hücreleri bölünür ve intimanın kalınlaşmasına katkıda bulunur

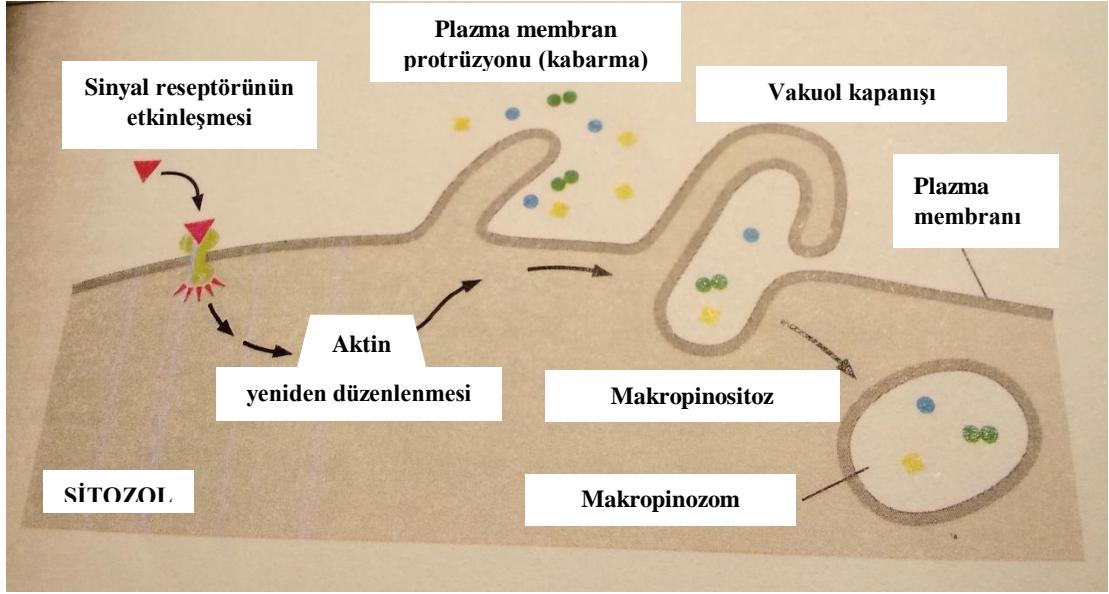
Kalsifikasyonlar plak içinde birikir

Kollajeni açığa çıkaran trombositler etkinleşir ve kan pıhtısını başlatır

Makrofajlar kollajeni eriten ve stabil plakları stabil olmayan plaklara dönüştüren enzimleri serbestleştirir

**Şekil 2.1.** Aterosklerotik plakların gelişimi – (24, Şekil 15-25’den değiştirilerek).  
**LDL:** Low Density Lipoprotein – Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

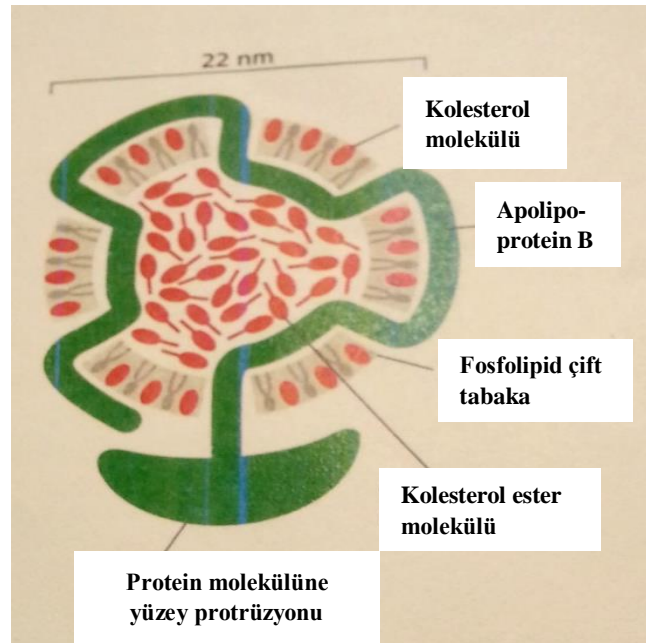
Çoğu hayvan hücresi, kolesterolü reseptör-aracılı endositoz ile alır ve bu şekilde, gereksinim duydukları yeni membran oluşumu için kolesterolü kullanırlar. Makropinositoz aşamaları, Şekil 2.2.’de gösterilmiştir (25).



**Şekil 2.2.** Makropinositozun şematik gösterimi – (25, Şekil 13-50'den değiştirilerek).

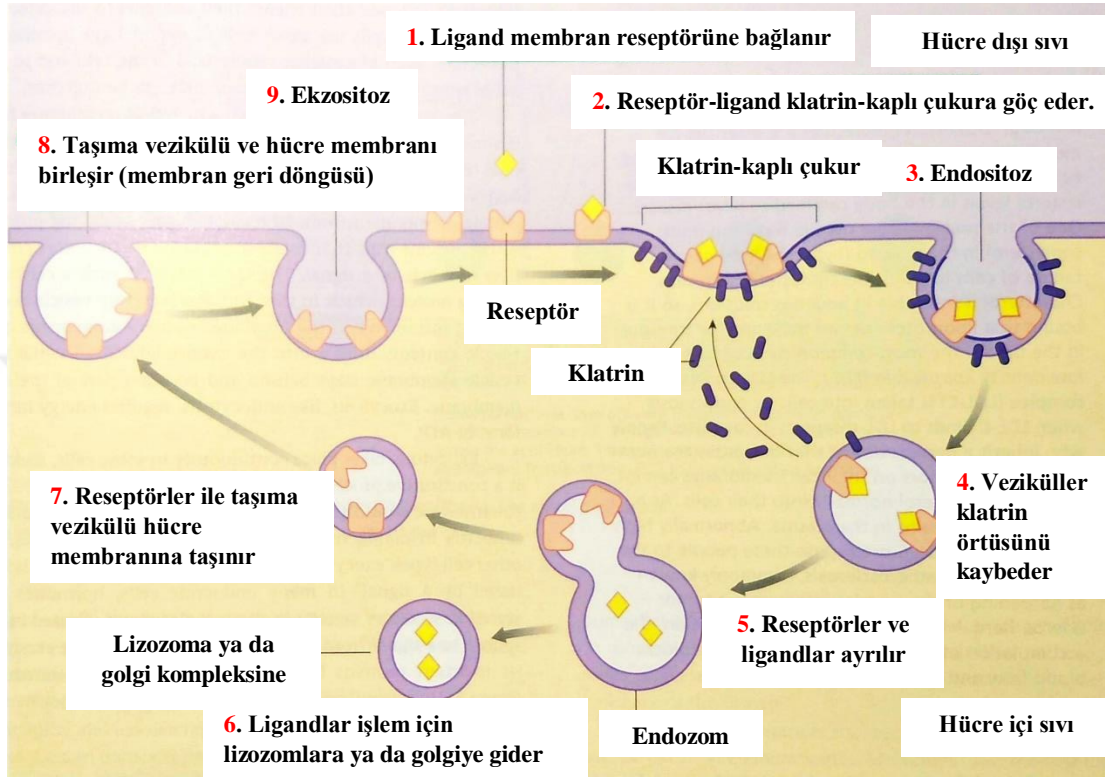
Eğer uptake (alınım) engellenir ise, kolesterol, kanda birikir ve arter duvarlarında arteriyel kan akımını tıkayarak inme ve kalp krizlerine neden olabilen aterosklerotik plakların, lipid birikimlerin ve fibröz dokunun oluşumuna katkıda bulunabilir (25).

Kolesterolün büyük bir bölümü, LDL'ler olarak bilinen, lipid-protein partikülleri şeklinde kolesterol esterleri olarak kanda taşınır (25). Bir LDL partikülünün yapısı Şekil 2.3.'de gösterilmiştir (25).



**Şekil 2.3.** Bir LDL partikülü – (25, Şekil 13-51'den değiştirilerek).

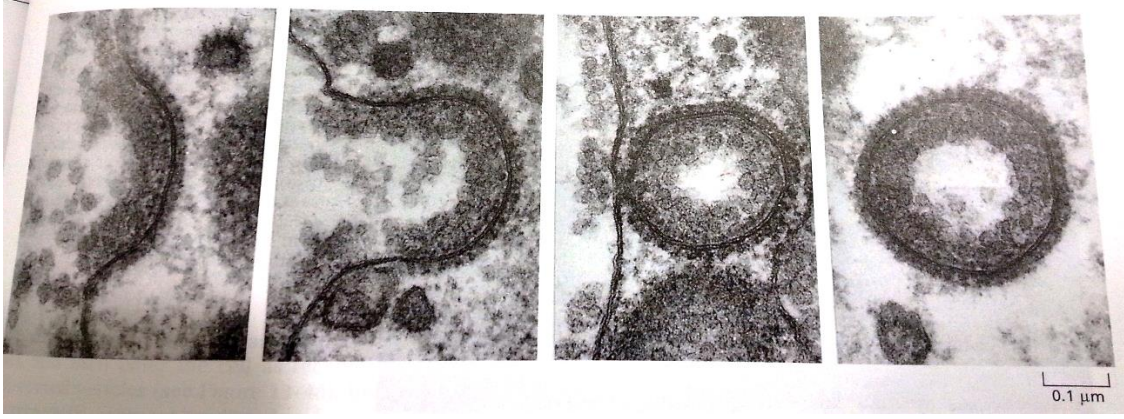
Reseptör – aracılı endositoz, hücre membranının sitoplazmik tarafında yüksek konsantrasyonda protein içeren ve “kaplı çukurlar” olarak bilinen girintilerde meydana gelir. Kaplı çukurlarda en yaygın bulunan protein klatrindir (26). Klatrinin yer aldığı reseptör-aracılı endo- ve ekzositoz, Şekil 2.4.’de gösterilmiştir (26).



**Şekil 2.4.** Reseptör – aracılı endositoz ve ekzositoz – (26, Şekil 5-21’den değiştirilerek).

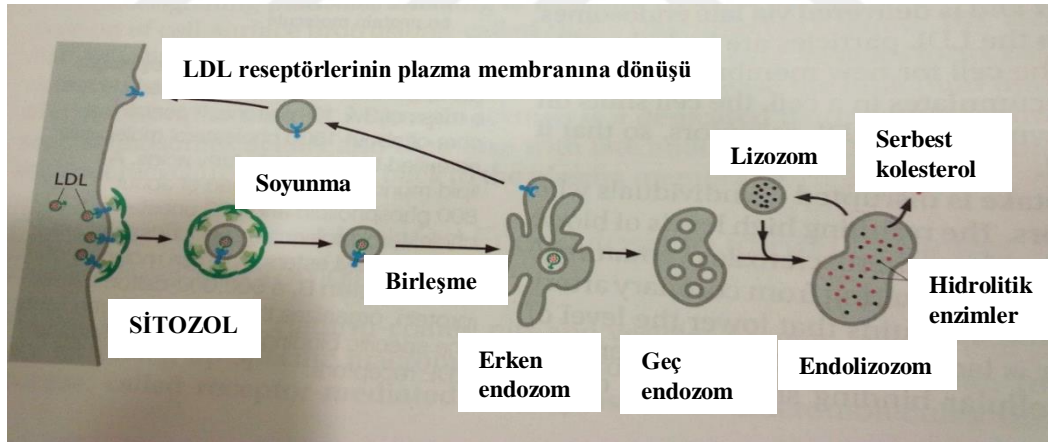
Hücrenin membran sentezi için kolesterole gereksinimi olduğunda, LDL için transmembran reseptör proteinleri yapar ve onları plazma membranı içine yerleştirir. Bir kez plazma membranına yerleştiğinde, LDL reseptörleri, şekillenme sürecinde klatrin-kaplı çukurlar ile bağlanana kadar yayılırlar. Klatrin-kaplı çukurlar kaplı veziküllere şekil vermek için sürekli olarak vezikülleri çimdiklediğinden, kaplı çukurlardaki LDL reseptörlerine bağlı herhangi bir LDL partikülü hızlıca veziküllerin içine alınır. Klatrin örtüleri yırtıldıktan sonra, veziküller içeriklerini erken endozomlara bırakır (25). Klatrin kaplı veziküllerin plazma membranından oluşumu, Şekil 2.5.’de gösterilmiştir (27).





**Şekil 2.5.** Klatrin kaplı veziküllerin plazma membranından oluşumu – (27, Şekil 13-48).

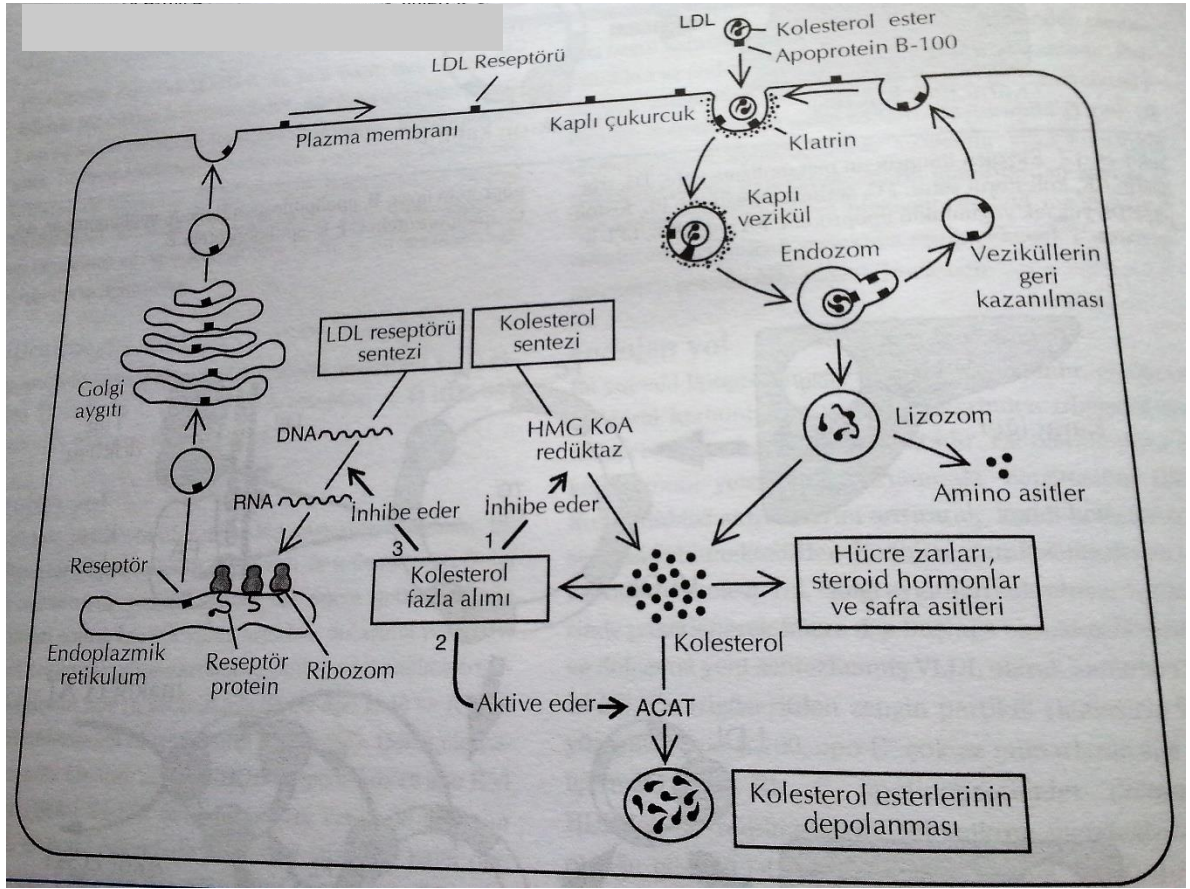
Bir kez LDL ve LDL reseptörleri erken endozomlarda düşük pH ile karşılaştığında, LDL reseptöründen serbestleşir ve geç endozomlarla lizozomlara bırakılır. Orada, LDL partiküllerindeki kolesterol esterleri hücrenin yeni membran sentezi için hazır bulunan serbest kolesterole hidrolize olur. LDL'nin reseptör aracılı endositozu, Şekil 2.6.'da gösterilmiştir (28).



**Şekil 2.6.** LDL'nin reseptör aracılı endositozu – (28, Şekil 13-52'den değiştirilerek).

Eğer hücrede çok fazla serbest kolesterol birikirse; hem kolesterol yapımını hem de alımını bitirmek için, hücre hem kendi kolesterol sentezini, hem de LDL reseptörlerinin sentezini durdurur. Kolesterol alımını düzenleyen bu yolak, LDL reseptörlerini kodlayan defektif genleri kalıtım yoluyla alan bireylerde bozulur. Kanda yüksek kolesterol düzeylerine yol açan bu durum, bu bireylerde ateroskleroza erken yatkınlığa yol açar (25).

Ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan LDL reseptör yolu, Şekil 2.7.'de gösterilmiştir (29).



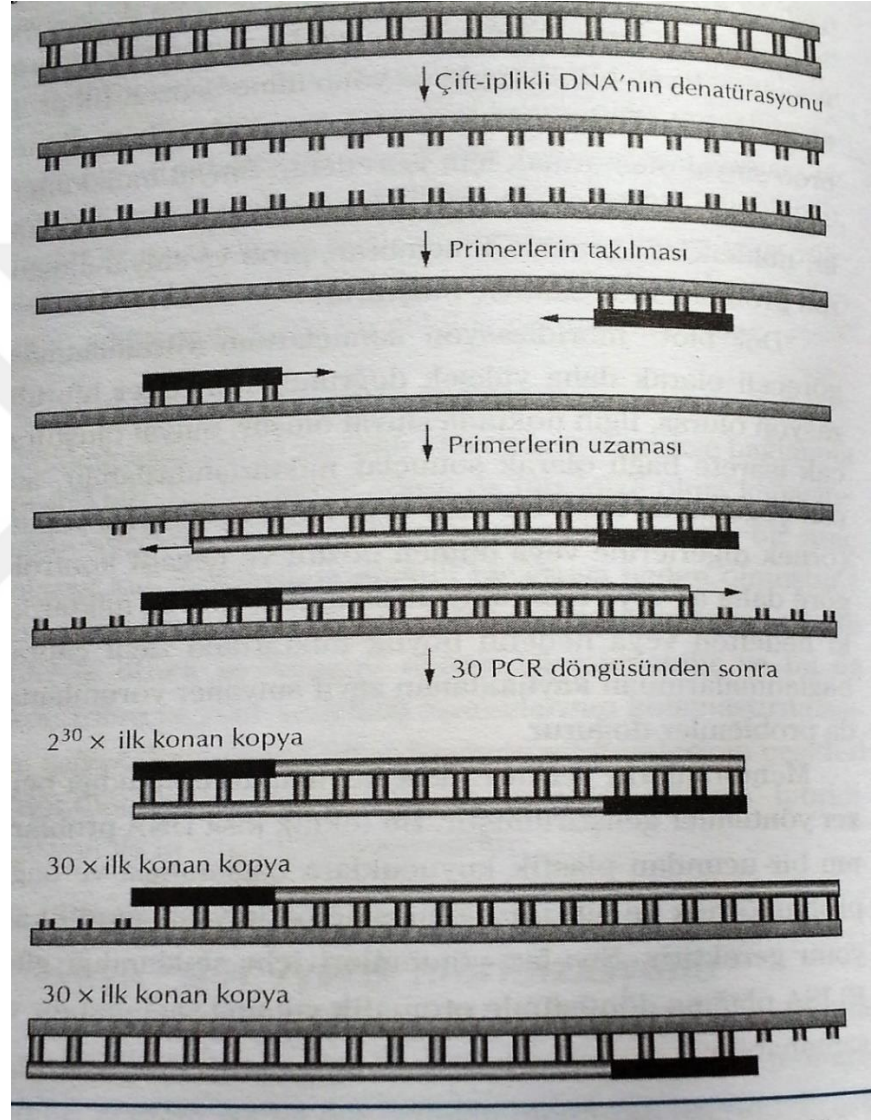
Şekil 2.7. LDL reseptör yolu – (29, Şekil 24-19).

**DNA:** Deoksi Ribonükleik Asit, **RNA:** Ribo Nükleik Asit, **HMG Ko A:** Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A, **ACAT:** Açıl-Ko A Kolesterol Açıl Transferaz.

İnsan Genom Projesi'nin 2001 yılında sonuçlanmasının ardından, KAH'nın genetik yapısını ortaya koyan çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda KAH ile ilişkili moleküler ağlar da ortaya çıkarılmıştır (22). İnsan-popülasyon temelli kohorttan elde edilen tam kan kullanılarak oluşturulan lipid-lökosit modülü (LL), HDL, VLDL [Very Low Density (Çok Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein] gibi çeşitli metabolitleri ve CRP (C-Reaktif Protein), Interlökin (IL) gibi diğer immun yanıt belirteçlerini açığa çıkarmıştır (30, 31). Ailesel düşük HDL kolesterol değerlerine sahip insan kohortunun yağ doku örneklerinin incelendiği bir başka çalışmada, kombine iltihabi yolak-VCAM-1 [Vasküler Cellular (Hücre) Adezyon Molekülü-1] ve SNP'nin, düşük HDL için bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (32).



KAH, genetik ve çevresel etkenlerin çok sayıda etkileşimiyle oluşmaktadır. SNP genotiplenmesi, ekson/genom RNA sekanslama, gen ekspresyon mikrodizileme ve metabolomik değerlendirmeler gibi maliyet-etkin ve yüksek teknolojilerdeki son gelişmeler, binlerce sayıda bireydeki milyonlarca verinin toplanmasına olanak sağlamıştır (22). Genotipleme yöntemlerinden Polimerize Zincir Reaksiyonu (PZR, PCR), Şekil 2.8.'de şematik olarak gösterilmiştir (33).



Şekil 2.8. PCR'in şematik gösterimi – (33, Şekil 11-4).

Yakın zamanda yapılmış olan genomu kapsayan asosiyasyon (bağlantı) çalışmaları, KKH'na yakalanma riskine katkıda bulunan çok sayıda geni saptamıştır (34). Bu genlerden biri olan transkripsiyon faktör 21'in, koroner arter düz kas hücreleri ve kardiyak fibroblastları oluşturan epikardiyal öncü hücrelerin gelişiminde önemli bir rolü

olduğuna inanılmaktadır. İnsan koroner arteri düz kas hücrelerinde siRNA (small interfering) ile yapılan genomu kapsayan RNA-dizileme çalışmaları, “hücre hareket” ve “hücre gelişme ve proliferasyonu” da içeren hastalıkla-ilişkili hücre işlevleri yanı sıra ”vasküler hastalık”, “arter bozukluğu” ve “arter oklüzyonu”nu içeren KAH ile ilişkili terimlerin geliştirilmesiyle belirlenen TCF21 yollarını ortaya çıkarmıştır (34).

**2.3. Ateroskleroz ve Lipid Metabolizması:** Lipidler, normal vücut işlevlerinin sürdürülmesi için gerekli olan yağlı maddelerdir (14). Hidrofobik moleküller olan lipidler, suda çözünmezler ve çoğu, yağ asitlerinden türetilir (35). İnsanlardaki kompleks lipidler, iki geniş sınıfa ayrılırlar: **1-** triaçilgliseroller ve kolesteril esterleri gibi nötral, polar olmayan lipidler, **2-** fosfolipidler ve glikolipidler gibi polar lipidler. Polar lipidler, aynı molekül içinde hidrofobik ve hidrofilik bölge içeren amfipatik moleküllerdir (36).

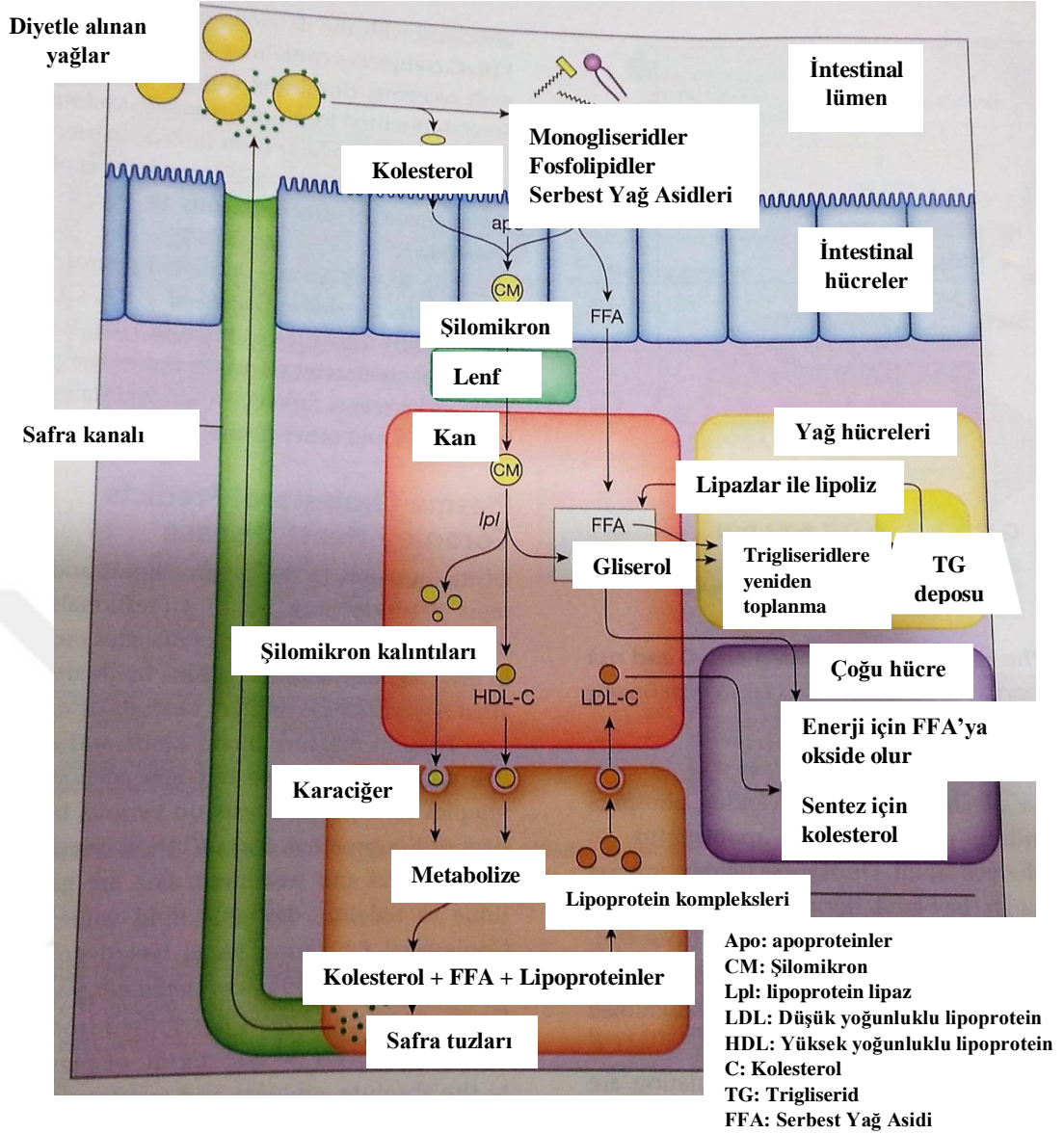
Kolesterol ve trigliseridler (TG’ler) plazmadaki başlıca lipidlerdir ve lipoproteinler olarak bilinen lipid proteinler ile kanda taşınırlar. Moleküler yapısı triaçilgliserol olan TG’ler, vücuttaki temel enerji deposudur ve memelilerde çoğu, yağ dokuda bulunur (35). Fosfolipidler, glikolipidler ve kolesterol, biyolojik membranların çok önemli bileşenleridir; bu moleküllerin eşsiz yüzey aktif özellikleri, onlara membran omurgasını şekillendirme, hücrelerin içindeki sulu kısımları tanıma ve ayrıştırma olanağı verir. Yüzey aktif lipidlerin, akciğerlerde alveoler bütünlüğün sürdürülmesi ve vücut sıvılarındaki polar olmayan maddelerin çözünürlüğünü de içeren, başka önemli özellikleri vardır. Bazı lipidler ise sinyal molekülleri olarak işlev görür. Yağ asitleri, steroid hormonlar ve prostaglandinleri de içeren ökozanoidler, hücreler arası iletişimde önemlidir. Yağ asitleri, aynı zamanda molekül ailesini üretmek için çift bağların eklenmesi ve zincir uzaması ile değişime uğratılabilir. Memelilerde bazı çoklu doymamış yağ asitleri, sadece diyetle alınan esansiyel yağ asidi öncüllerinden yapılabilir (35).

Yağ asitlerinin ve triaçilgliserollerin metabolizması öylesine önemlidir ki, bu süreçlerdeki dengesizlik ve bozukluklar, insanlarda ciddi patolojik sonuçlara yol açabilir (28). Lipid metabolizmasındaki disfonksiyonlarla ilişkili hastalıkların bazıları, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ve ketoasidoz olarak sıralanabilir (35).

Kolesterol, suda çok düşük çözünürlüğe sahiptir ve sağlıklı kişilerin plazmasındaki konsantrasyonu, genellikle 150-200 mg/dl’dir (37). Bu değer, normal kan glukoz konsantrasyonunun yaklaşık iki katıdır. Kandaki kolesterolün böyle yüksek

konsantrasyonu, olasılıkla büyük miktarda kolesterol içeren plazma lipoproteinlerinin (başlıca LDL ve VLDL) varlığından kaynaklanmaktadır. Total plazma kolesterolünün sadece yüzde 30'u serbest haldedir (esterifiye olmayan), kalanı genellikle linoleik asit olan uzun zincirli yağ asidindeki kolesteril esterleridir. Bu yağ asidi artığı, kolesterolün hidrofobik özelliğini artırır (37).

Kolesterol, hücre membranlarının önemli bir bileşenidir ve steroid hormonları ile safra asitlerinin sentezi için gereklidir (14). Günlük kolesterol gereksinimi besinlerden karşılanamadığından, çoğu (yüzde 80'i) karaciğerdeki biyosentezden elde edilirler. TG'ler, hücre membranlarının temel bileşeni olan fosfolipidlerin oluşumu için gerekli olan yağ asitleri ve enerjinin önemli bir kaynağı olan, karaciğerdeki sentez ya da besinlerden alınan, yağ asitlerinin depo şeklidir. Hem karaciğer hem barsaklar, kolesterolü, TG'leri ve yağda eriyen vitaminleri diğer dokulara vermek için lipoproteinlerin içinde paketler (14). Diyetle alınan yağların taşınması, Şekil 2.9.'da gösterilmiştir (38).



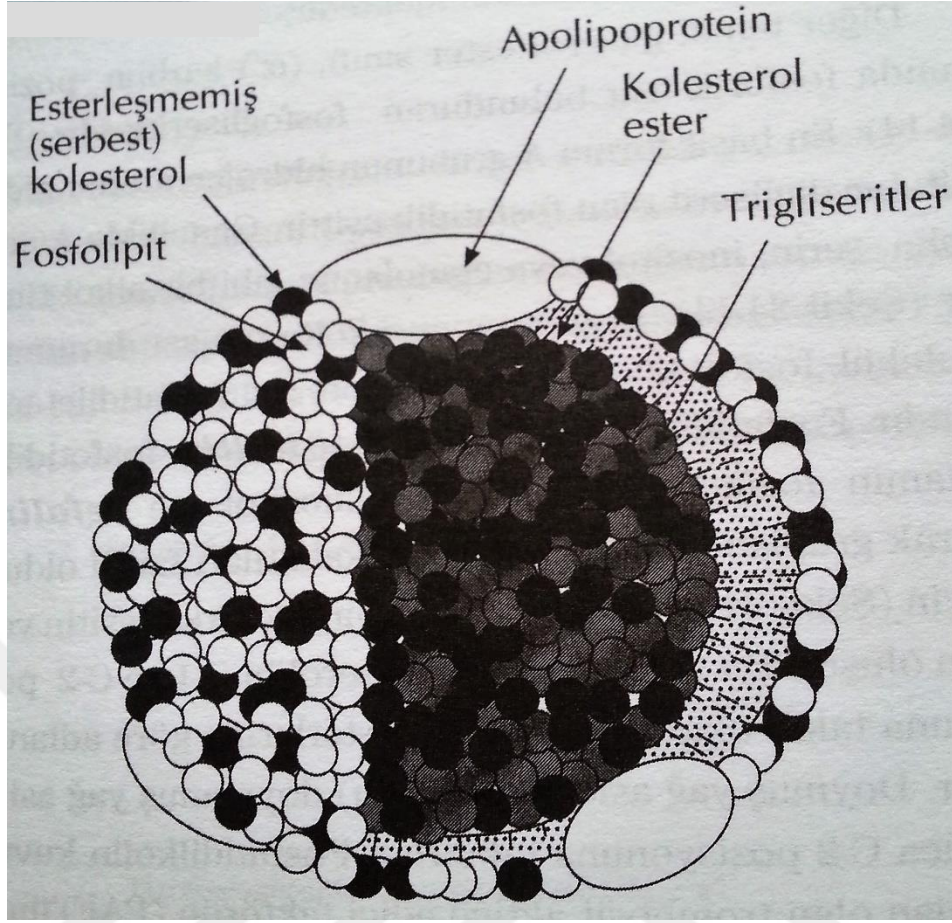
**Şekil 2.9.** Diyetle alınan yağların taşınması ve kaderi (38, Şekil 22-5'den değiştirilerek).

Lipid fraksiyonları, ultrasantrifüj yöntemiyle ayrıştırılabilen ve benzer büyüklükteki lipoproteinlerdir ve yoğunluklarına göre isimlendirilirler (14):

- Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)
- Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
- Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL).

Lipoprotein molekülünün yapısı, Şekil 2.10.'da gösterilmiştir (39).





Şekil 2.10. Tipik bir lipoprotein molekülünün yapısı – (39, Şekil 24-15).

VLDL, LDL'ye metabolize olur, kısa yaşam süreli orta yoğunluklu lipoproteinler olan IDL [Intermediate Density (Orta Yoğunluklu) Lipoprotein] oluşur (14). Plazma lipoproteinleri, lipid metabolizmasını ve lipidlerin dokular arası transferini kolaylaştırırlar (40). Lipoproteinler, çekirdek kısımda yer alan kolesterol esterleri ve triaçilgliseroller gibi en hidrofobik lipidlerle birlikte sferik partiküllerdir. Partiküllerin yüzeyindeki apoproteinler aynı zamanda lipoprotein metabolizmasında enzimler için kofaktör ve hücre reseptörleri için ligand görevi görür. Lipoproteinler, kolesterol, kolesterol esterleri ve triaçilgliserollerin vücutta taşınmasını sağlayan araçlardır. LDL'nin bir işlevi, membran oluşumu veya steroid sentezi için kolesterole gereksinim duyan periferik dokulara kolesterolü götürmektir. Kolesterol karaciğere periferik dokulardan taşınır ve şilomikronlarda bulunan kolesterol, hepatik kolesterol sentezini düzenler (40).

Öğünlerin ardından kanda görülen şilomikronlar, en büyük hacimli ve en düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir ve ultrasantrifüj yapılmaksızın hızlıca depolanmış plazmanın en üstünde yüzerler. Şilomikronlar, daha küçük VLDL partiküllerine hızlıca metabolize olurlar (şilomikron kalıntıları) (14).

Vücutta lipid homeostazının sağlanmasında başlıca üç yolak rol alır: endojen yolak, eksojen yolak ve ters (reverse) yolak. HDL metabolizmasındaki temel yolak, Ters Kolesterol Taşınması (TKT, RCT) olarak adlandırılır ve lipid homeostazının en önemli bölümüdür (14).

Her bir lipoprotein taşıma yolağı ve lipid bileşimi farklıdır ve Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (14):

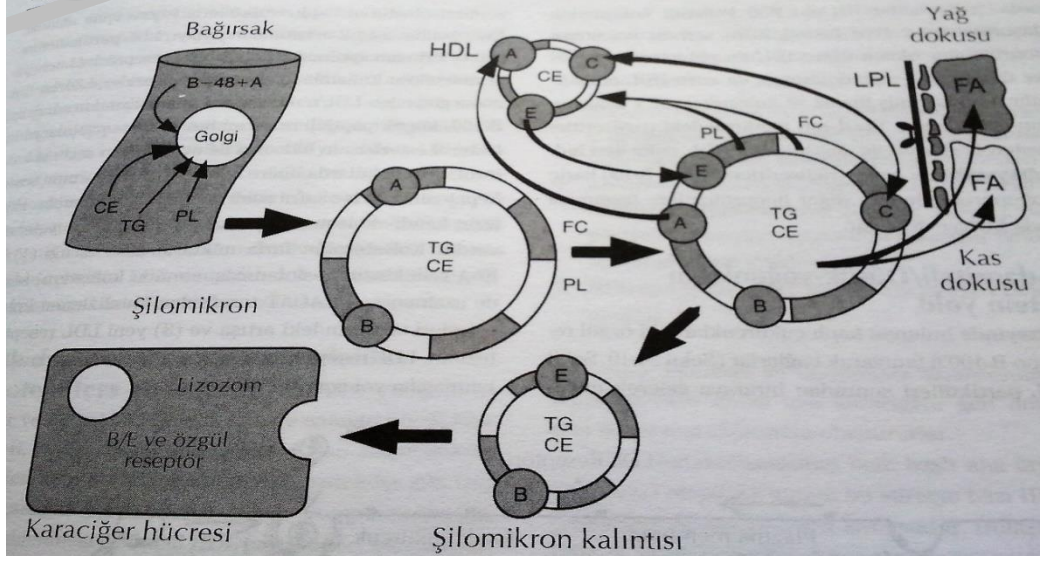
**Tablo 2.1. Çeşitli lipoproteinlerin bileşenleri ve taşıma yolakları – 14'den uyarlanmıştır.**

Bileşim	Lipoprotein Adı	Taşıma Yolağı
<b>Kolesterolden zengin</b>	<b>HDL</b> (yüksek yoğunluklu lipoprotein)	Ters (Reverse)
	<b>LDL</b> (düşük yoğunluklu lipoprotein)	Endojen
<b>Orta</b>	<b>IDL</b> (orta yoğunluklu lipoprotein)	Endojen
	<b>Şilomikron kalıntıları</b>	Eksojen
<b>Trigliseridden zengin</b>	<b>VLDL</b> (çok düşük yoğunluklu lipoprotein)	Endojen
	<b>Şilomikronlar</b>	Eksojen

Dolaşımdaki kolesterolün büyük çoğunluğu, ateroskleroz gelişimiyle en yakın ilişkili lipoprotein olan LDL'de taşınır (14).

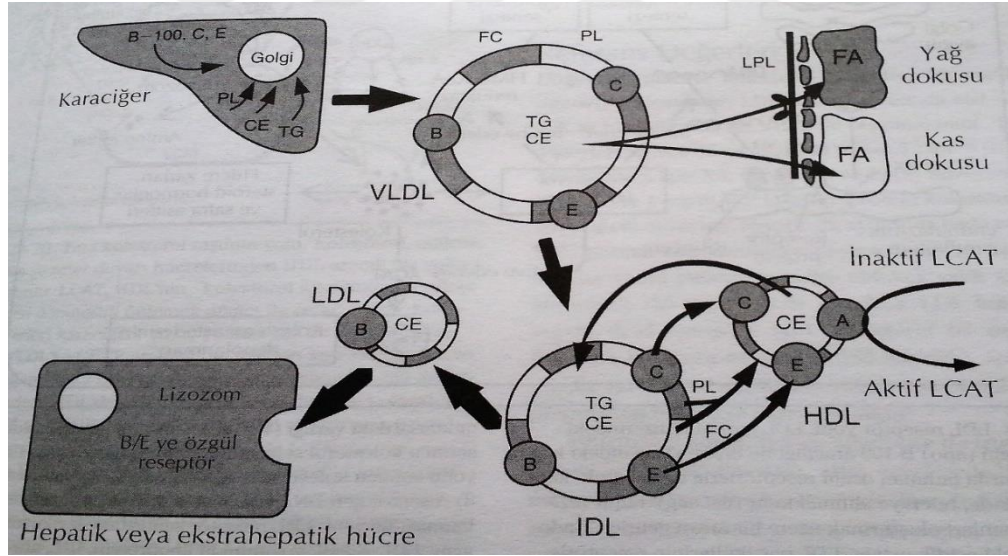
Lipoproteinlerin taşıma yollarından eksojen, endojen ve ters kolesterol taşıma yolları, sırasıyla Şekil 2.11., Şekil 2.12. ve Şekil 2.13'de gösterilmiştir (41, 42).





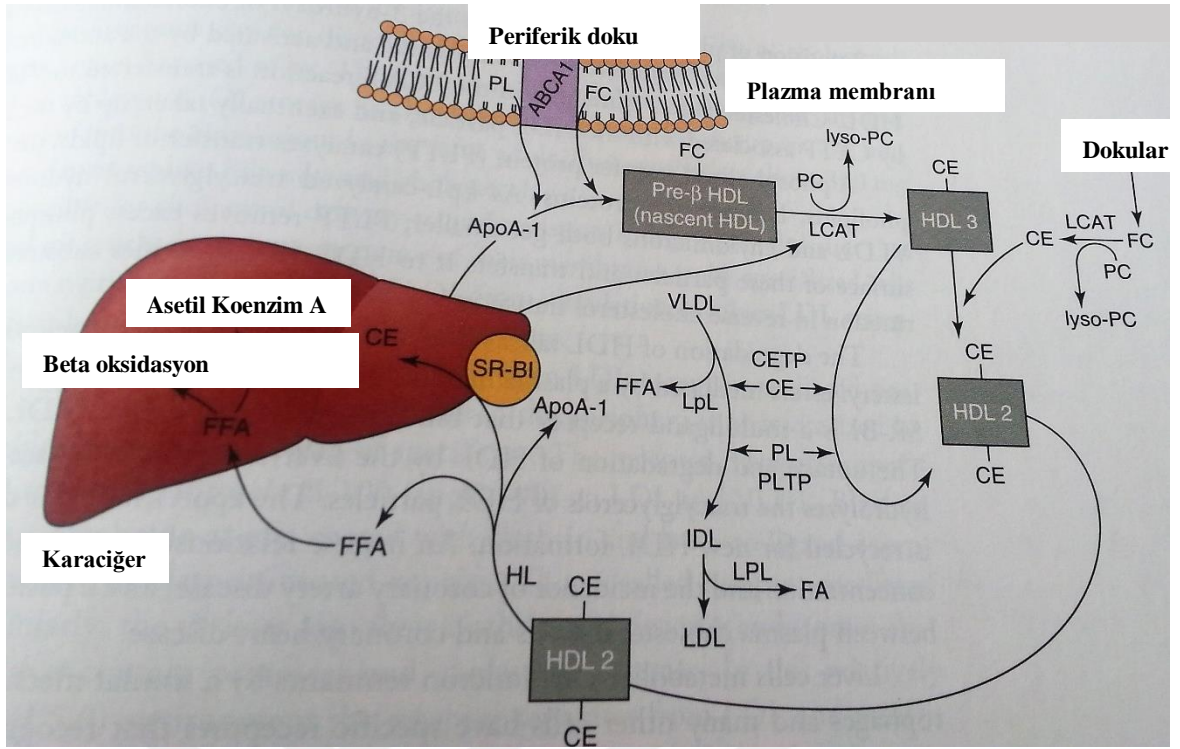
Şekil 2.11. Ekzojen lipoprotein metabolizma yolu – (41, Şekil 24-17).

**HDL:** High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein, **LPL:** Lipoprotein Lipaz, **FA:** Yağ asidi, **TG:** Trigliserid, **CE:** Kolesterol Esteri, **PL:** Fosfolipaz, **B:** Apolipoprotein B-48, **A:** Apolipoprotein A-I, **C:** Apolipoprotein C-I.



Şekil 2.12. Endojen lipoprotein metabolizma yolu – (41, Şekil 24-18).

**FC:** Free Cholesterol – Serbest kolesterol, **PL:** Fosfolipaz, **B:** Apolipoprotein B-48, **A:** Apolipoprotein A-I, **C:** Apolipoprotein C-I, **TG:** Trigliserid, **CE:** Kolesterol Esteri, **LPL:** Lipoprotein Lipaz, **FA:** Yağ asidi, **E:** Apolipoprotein E, **LCAT:** Lesitin Kolesterol Ester Transferaz, **HDL:** High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein, **IDL:** Intermediate Density (Orta Yoğunluklu) Lipoprotein.

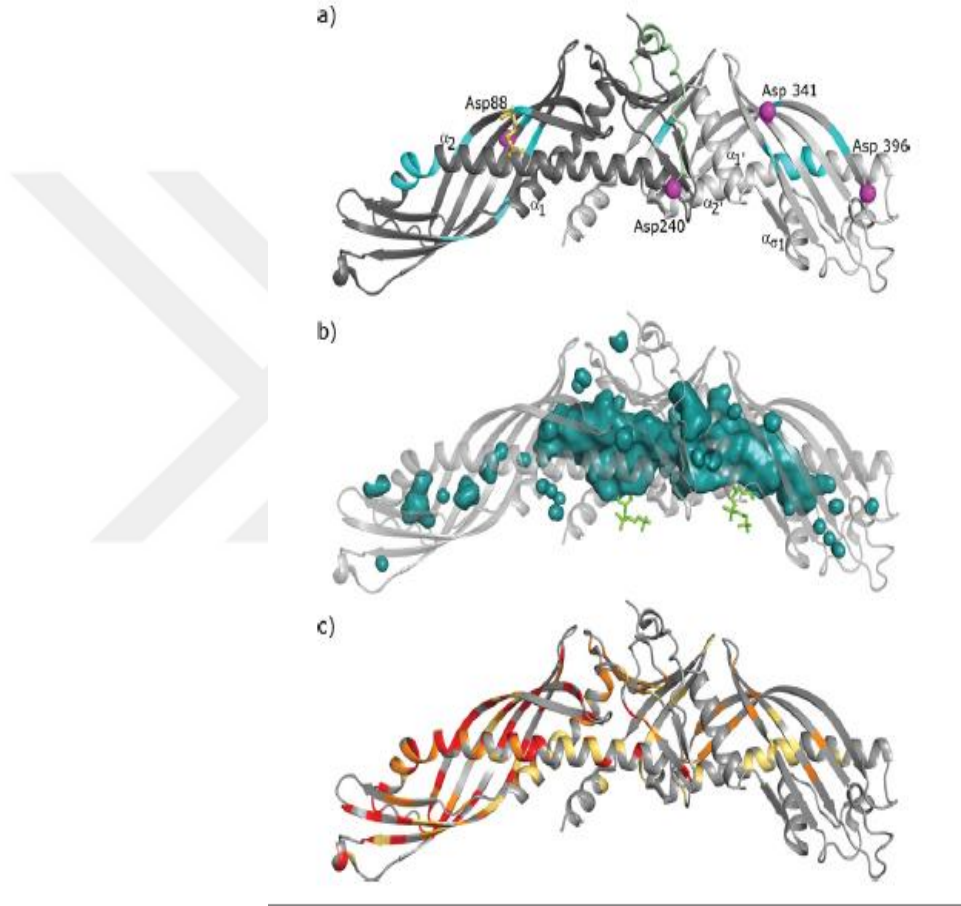


**Şekil 2.13.** Plazma lipoprotein metabolizmasında yer alan protein ve enzimleri gösteren ters kolesterol taşınması – (42, Şekil 18-38’den değiştirilerek).

**PL:** Phospholipase (Fosfolipaz), **ABCA1:** ATP Bağlayıcı Protein Kaset taşıyıcı A1, **FFA:** Free Fatty (Serbest Yağ) Asidi, **CE:** Cholesteryl (Kolesterol) Esteri, **PC:** Phosphatidyl Choline (Fosfatidil Kolin), **LCAT:** Lesitin Kolesterol (Kolesterol) Açıl Transferaz, **HDL:** High Density Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **VLDL:** Very Low Density (Çok Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein, **LpL:** Lipoprotein lipaz, **IDL:** Intermediate Density (Orta Yoğunluklu) Lipoprotein, **SR-BI:** Scavenger Receptor Class B type I (Çöpçü Reseptör sınıf B1).

**2.4. Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP), HDL ve LDL Alt Fraksiyonları ve Ateroskleroz’daki Önemi:** CETP, HDL kolesterol (HDL-kol.) metabolizmasında ve bunun sonucu olarak ateroskleroz gelişme riski ve kardiyovasküler mortalite üzerinde çok önemli bir role sahiptir. CETP, ters yönde kolesterol taşınmasında yer alır ve plazmada LDL kolesterolün (LDL-kol.) birikimini arttırarak, ateroma gelişimine destek olmaktadır (12). Yapılan genetik çalışmalarda, CETP’nin lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (43). CETP, HDL ve LDL arasındaki kolesterol değişimine aracılık eder. Kolesterol esterlerini LDL veya VLDL’ye taşıyarak CETP, periferik dokulara kolesterol esterinin proaterojenik birikimini potansiyel olarak kolaylaştırır. Persistan (kalıcı) hipertrigliseridemi olgularında, LDL ve VLDL düzeyleri yüksektir ve temizlenmiş kolesterol esterlerinin (KE) çoğu, periferik dokulara net KE hareketi ile sonuçlanan HDL’den aktarılır (43).

CETP'nin kristal yapısı, N- ve C- bölgelerinin merkezine karşılık gelen, iki geniş hidrofobik odacık içerisinde bağlı olan iki KE ve iki fosfolipid (FL) molekülü sergiler. İki odacık, proteinin içbükey yüzeyinden uzakta yaklaşık 25 Å (Angström) ağızlı olan CETP içinden gerçek bir tünel oluşturan bir "boyun" ile birbirine bağlıdır. Fosfat kalıntıları tünelin girişinde solvante maruz halde kalırken, FL molekülleri CETP'nin hidrofobik çekirdeğine sığan odacıkların merkezine gömülü hidrofobik kuyrukları ile birbirine bağlıdır (43). CETP'nin yapısı Şekil 2.14.'de gösterilmiştir (43).



**Şekil 2.14.** CETP'nin yapısı – (43, Şekil 1).

**Asp:** Aspartik asit (a) N- bölgesi (koyu gri), C-bölgesi (açık gri) ve bağlayıcı bölgeler (soluk yeşil) gösteren şerit şeklinde omurga. Glikozilasyon yerleri,  $\pi$ -heliksler ve  $\beta$ -kabarıklıkları (cam göbeği renginde) ve 143 ve 184 (sarı çubuklar) rezidüleri arasında oluşan disülfid gösterilmiştir. N- ve C- bölgelerindeki glikozilasyon yerleri ve heliksler etiketlenmiştir. (b) FL molekülleriyle (yeşil çubuklar) yarı-geçirgen omurgaya karşı hidrofobik odacıkların iç yüzeyi gösterilmiştir. (c) %100 (kırmızı renkte),  $\geq$ %96 (turuncu) ve  $\geq$ %92 (sarı) korunmuş rezidüleri için yapıya haritalanmış sekans konservasyonu, 26 CETP ortologunun sıralanmasına dayanır. Tüm paneller solda N- bölgesine yönelmiştir ve tünel açıklıkları aşağıdadır. Şekil PyMOL kullanılarak oluşturulmuştur (<http://www.pymol.org>).

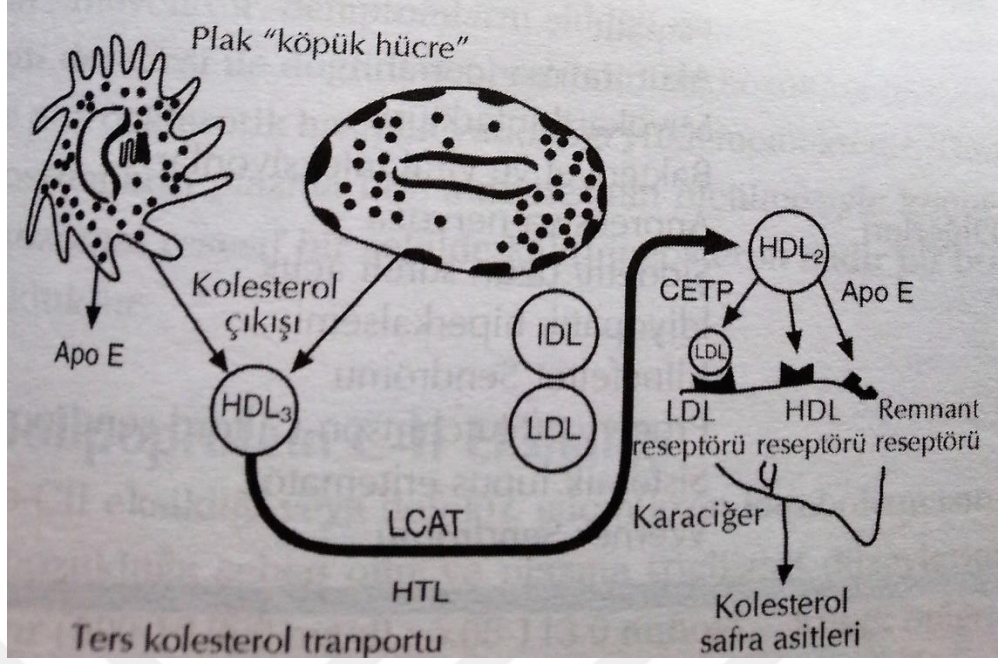
CETP gen bölgesinde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır ve Taq1B, üzerinde en çok çalışılmış olan polimorfizmdir. Taq1B'nin plazma lipid düzeylerini belirleyen önemli bir genetik faktör olduğuna inanılmaktadır (44).

Kardiyovasküler hastalıklar ile plazma HDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirirken, sadece HDL-kolesterol düzeylerinin ölçümü yerine HDL'nin işlevselliğinin değerlendirilmesi, çok daha fazla bilgi verici olabilir (45). HDL'ler, yapısal ve işlevsel olarak heterojen partiküllerdir (46). Ateroskleroz ile ilişkili hastalıklarda HDL alt fraksiyon düzeylerinde ve işlevlerinde değişiklikler gözlenir (45). Dislipidemi varlığında dolaşımdaki büyük HDL partiküllerinin düzeyleri azalırken, KAH olan hastalarda küçük yoğun HDL (sdHDL) partiküllerinin düzeyleri artar. Ayrıca, HDL metabolizmasında yer alan proteinlerdeki belirli genetik defektler, HDL alt fraksiyonlarının dağılımını önemli ölçüde etkiler. Bu nedenlerden dolayı, ateroskleroz ile ilişkili hastalığı olan hastalarda belirli HDL alt fraksiyon düzeylerinin ölçülmesi, kardiyovasküler risklerin daha iyi tanımlanmasına yardımcı olabilir (45).

HDL'ler, dansiteye, elektroforezdeki mobiliteye ve içerdiği başlıca apolipoproteine göre farklı alt fraksiyonlara ayrılır (45, 46).

Hidrofobik kolesterol esterleri (CE) partiküllerin merkezine doğru hareket eder ve dolaşımdaki en önemli HDL tipi olan sferik lipoproteinlere ( $\alpha$ -HDL) dönüşür. Fosfolipid transfer protein ve CETP, HDL'nin yeniden şekillenmesine (remodelling'e) ve büyük  $\alpha$  partiküllerinden küçük pre- $\beta$ 1 partiküllerinin oluşumuna katkıda bulunur. HDL'nin en tipik aktivitesi, ters kolesterol taşınmasıdır. Ters kolesterol taşınması, aşırı kolesterolün atılması amacıyla periferik dokulardan karaciğere taşınması olayıdır (45). Ters kolesterol taşınma yolu, Şekil 2.15.'de gösterilmiştir (47).

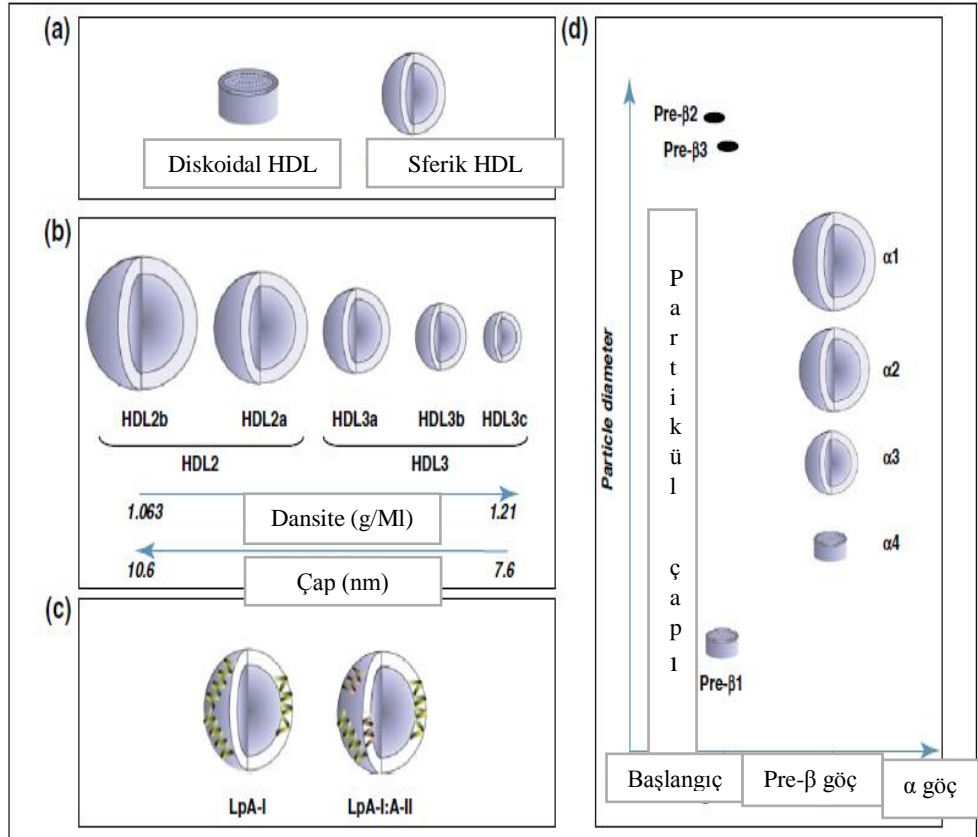




Şekil 2.15. Ters kolesterol taşıma yolu – (47, Şekil 24-20).

**IDL**: Intermediate Density (Orta Yoğunluklu) Lipoprotein, **LDL**: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein, **HDL<sub>2</sub>**: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein<sub>2</sub>, **LCAT**: Lesitin Kolesterol (Kolesterol) Açıl Transferaz, **HTL**: Hepatik lipaz, **CETP**: Kolesterol (Kolesterol) Ester Transfer Protein.

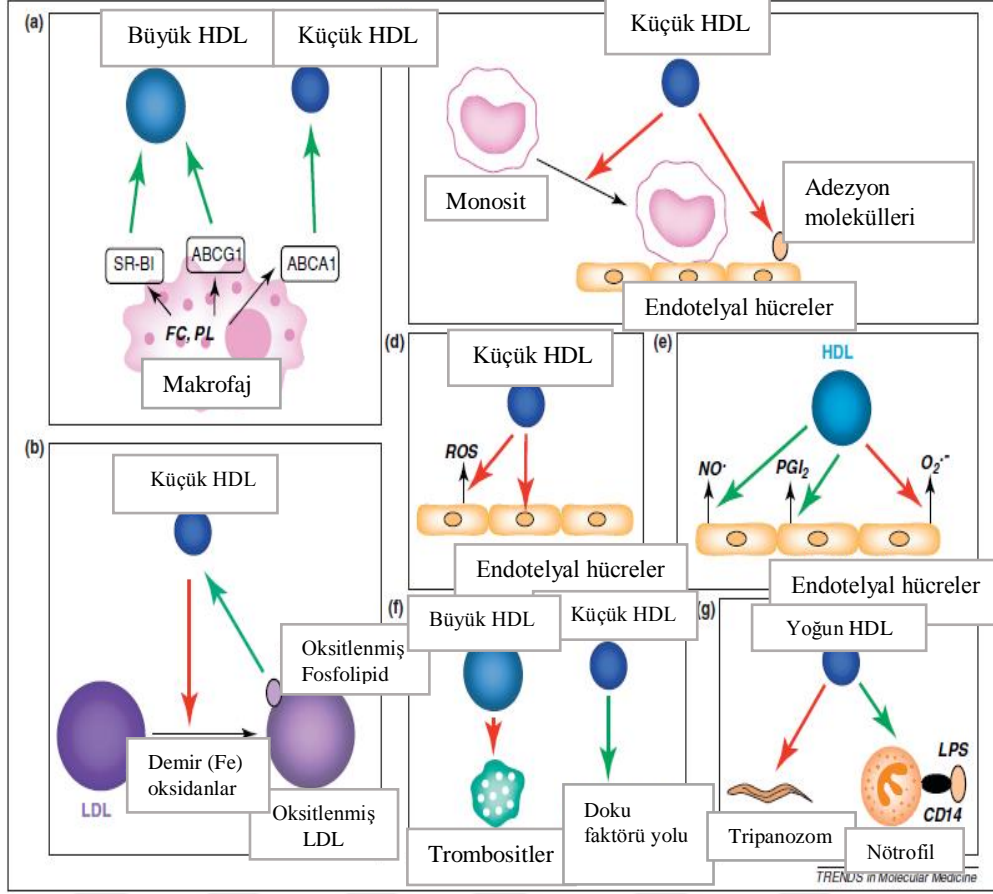
Farklı HDL alt fraksiyonları, hücrelerden aşırı kolesterolün atılması amacıyla farklı reseptörlerle etkileşime girer. HDL'ler, vasküler endotelyum üzerine koruyucu etkiye sahiptir, antitrombotik ve antiinfeksiyözdür (45, 46). HDL alt fraksiyonlarının dolaşımdaki düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklardan korunma arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, HDL metabolizması ve alt fraksiyon dağılımlarının dislipidemik durumlarda değiştiği bilinmektedir (45). Büyük HDL<sub>2</sub>'deki, küçük HDL<sub>3</sub> ve pre $\beta$ <sub>1</sub>-HDL'deki azalma sıklıkla dislipidemilerde gözlenir (48). Araştırmalar, HDL alt fraksiyonlarının HDL-kolesterol düzeylerinden KKH'nın daha iyi bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir. Farklı HDL alt fraksiyonlarının KAH'na karşı kesin koruyucu etkinlikleri vardır (45). HDL<sub>2b</sub> alt fraksiyonunun sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, KAH olan hastalarda HDL<sub>2b</sub> alt fraksiyonunun daha düşük düzeyde olduğu ortaya konulmuştur (49).



**Şekil 2-16.** HDL partiküllerinin heterojenitesi – (46, Şekil 2'den değiştirilerek).

**LpA:** Lipoprotein A

Şekil (a), dansite ve büyüklük (b), apolipoprotein bileşimi (c) ve (d) elektroforetik mobiliteye göre ayrılan HDL partiküllerinin majör alt fraksiyonları, jel elektroforezi (a, d), ultrasentrifügasyon (b) ve immunoaffinite kromatografisi (c) ile açığa çıkarılmış olarak gösterilmiştir. İki-boyutlu jel elektroforezi kullanılarak, partiküller dikey boyutta büyüklüğüne göre ve yatay boyutta yüküne göre pre-β, α ve pre-α mobiliteye ayrılır.



Şekil 2-17. HDL'nin majör biyolojik aktiviteleri – (46, Şekil 3'den değiştirilerek).

**SR-BI:** Çöpçü reseptör sınıf B Tip 1, **ABCG1:** ATP kaset bağlayıcı G1, **ABCA1:** ATP bağlayıcı kaset A1, **FC:** Free kolesterol (Serbest kolesterol), **PL:** Fosfolipid, **ROS:** Reaktif Oksijen Türleri, **NO:** Nitrik Oksid, **PGI<sub>2</sub>:** Prostaglandin, **O<sub>2</sub><sup>•-</sup>:** Serbest Oksijen radikali, **LPS:** Lipopolisakarid, **CD14:** Cluster of differentiation 14 (LPS'yi hücre yüzeyinde tutan bir glikozilfosfatidilinositol (GPI) protein).

(a) Kolesterol dışarı akışı kapasitesi [makrofajlardan başlıca ATP bağlayıcı kaset A1 (ABCA1), taşıyıcı yoluyla küçük, yoğun HDL'ye ve başlıca ATP kaset bağlayıcı G1, (ABCG1), taşıyıcı ve çöpçü reseptör sınıf B Tip 1 (SR-BI) reseptörü yoluyla büyük, hafif HDL'ye kolesterol ve fosfolipid dışarı akışı] (b) Antioksidatif aktivite (LDL inhibisyonu ile, LDL, tek-elektron oksidanları ve oksitlenmiş lipidlerin oksitlenmiş LDL'den atılması sonucu çoğunlukla küçük, yoğun HDL yoluyla inaktivasyonu) (c) Anti-inflamatuar aktivite (endotelial hücrelerde eksprese olan hücre adezyon moleküllerinin inhibisyonu ve çoğunlukla küçük, yoğun HDL yoluyla endotelyuma doğru monosit adezyonunun azalması) (d) Sitoprotektif aktivite [endotelial hücre apoptozisi ve çoğunlukla küçük, yoğun HDL yoluyla hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) yapımının inhibisyonu ile] (e) Vazodilatör aktivite [hüresel nitrik oksidin (NO) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)'in uyarılması, hüresel süperoksit serbestleşmesinin yapımı ve inhibisyonu ile] (f) Antitrombotik aktivite (çoğunlukla büyük, hafif HDL yoluyla trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve küçük, yoğun HDL'nin artmış antikoagülan aktivitesi ile) (g) Anti-infeksiyöz aktivite (LPS bağlanması ile). HDL alt fraksiyonlarının inhibitör ve stimülatör etkileri, sırasıyla kırmızı ve yeşil oklarla gösterilmiştir.

Dislipidemik olgularda, istenilen plazma lipid düzeyleriyle karşılaştırıldığında, büyük HDL<sub>2b</sub>'de belirgin bir azalma ve küçük pre- $\beta_1$  HDL'lerde artma gözlenmiştir (50).

HDL'nin sadece küçük bir bölümünde bulunan pre- $\beta$  partikülleri, ters kolesterol taşınması sürecinde önemli bir role sahiptir (45). Sağlıklı kontrol gruplarının KKH hastaları ile karşılaştırıldığı araştırmalar, KKH olan hastalarda pre- $\beta$  partiküllerinin daha yüksek düzeylerde bulunduğunu ortaya koymuştur (51, 52, 53). Pre- $\beta$ -HDL düzeyleri, dislipidemik durumlar dışlandığında bile, KAH veya İKH olan hastalarda artmıştır (52, 54). Pre- $\beta$ -HDL ile KKH ve miyokard infarktüsünün benzer doğrudan ilişkisi, bilinen risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra bile bulunmuştur (51). KAH olan postmenopozal kadınlar ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, pre- $\beta$  HDL düzeyleri daha yüksek, büyük  $\alpha$ -partikülleri ise daha düşük düzeyde bulunmuştur (55). Bu durum, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde HDL alt fraksiyonlarının dağılımının HDL konsantrasyonlarından daha bilgi verici olabildiğini doğrulamaktadır (55). Büyük  $\alpha$ -partikülleri ise KVH'lar ile ters ilişkilidir (56, 57, 58).

Düşük HDL kolesterol ve normal LDL kolesterol düzeyleri olan KKH olan hastalarda, kardiyovasküler olayların rekürrensini öngördürmede en önemli parametrenin düşük düzeydeki  $\alpha_1$ -partikülleri olduğu saptanmıştır (58). Framingham Offspring Çalışması,  $\alpha_1$ -partikül düzeyindeki 1mg/dl.'lik artışın, KKH'na yakalanma riskini yüzde 26'ya kadar azalttığını, HDL kolesteroldeki 1mg/dl.'lik artışın ise aynı riski sadece yüzde 2 kadar azalttığını göstermiştir (57).

HDL metabolizmasında çok sayıda protein, enzim ve reseptör yer alır. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, CETP ve LCAT'da olduğu gibi, sadece HDL kolesterol düzeylerinde değişikliklerle değil, aynı zamanda HDL yapısında da değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (45). Araştırmalar, CETP mutasyonu olan hastalardan elde edilen HDL<sub>2</sub>'nin, kontrol grubunun HDL<sub>2</sub> partikülleriyle karşılaştırıldığında kolesterolün dışarı akışını daha etkin bir şekilde ilerlettiğini ortaya koymuştur (59, 60, 61).

Farklı HDL alt fraksiyonlarının düzeylerindeki değişikliğin yanı sıra, HDL yapısında ve sonuç olarak HDL alt fraksiyonlarının işlevlerinde değişimler gözlenebilir (45). Kronik iltihap, oksidatif stres, dislipidemi, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda HDL partikülleri, sadece anti-aterojenik özelliklerinin azalması değil, aynı



zamanda onlara pro-aterojenik özellikler kazandıran, disfonksiyonel HDL ile sonuçlanan önemli bileşim ve yapı değişimlerine uğrayabilir (62).

Ailesel hiperkolesterolemik olgulardan elde edilen hem HDL<sub>2</sub>, hem de HDL<sub>3</sub>'ün, normolipidemik bireylerden alınan lipoproteinlerle karşılaştırıldığında, kolesterolün dışarı akışına daha az aracılık edebildiği gösterilmiştir (63).

HDL'nin lipid ve lipoproteinlerindeki yapısal ve işlevsel değişiklikleri indükleyen ve böylece onun ateroprotektif rolünü zedeleyen, HDL'nin çeşitli enzimatik ve non-enzimatik değişimleri tanımlanmıştır (64, 65, 66, 67).

CETP, HDL'nin olgunlaşmasında yer alan önemli bir enzimdir ve CETP'nin inhibisyonu, serbest kolesterolün dışarı akışının ilerletilmesi ve büyük HDL<sub>2</sub>'deki artış nedeniyle kolesterol esterlerinin seçici hepatik geri alınımına (uptake) aracılık edecek HDL kapasitesinin artırılmasıyla ilgilidir (68, 69, 70).

Pre-β HDL düzeyi düşük olan küçük bir grup diyabetik hasta ile yapılan bir araştırma, niasin tedavisinin, pre-β HDL'de daha fazla azalma ile ilişkili olduğunu, pre-β partikül olgunlaşmasını ilerleterek, diyabetiklerde ters kolesterol taşınmasını iyileştirdiğini ortaya koymuştur (71).

Artmış pre-β HDL düzeylerinin, etkin ters kolesterol taşınması yolağına katkıda bulunan, pre-β HDL gibi partiküllerin olgun α-HDL'ye daha hızlı metabolizmasıyla ilişkili olan yararlı kardiyovasküler etkiyi yansıtan niasin veya statinler ile pre-β HDL'de azalma ve bozulmuş HDL olgunlaşmasının bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (45).

Aterosklerotik KVVH'larda HDL'nin koruyucu rolü, kısmen, makrofaj köpük hücrelerindeki ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcıları (ABCA1 ve ABCG1) yoluyla kolesterol dışı akışını ilerletme yeteneğini yansıtır (72). Bu, arteryel duvardan karaciğere ters kolesterol taşınması sürecini başlatır. CETP'nin inhibisyonu, HDL'yi artırır ve olasılıkla, makrofaj köpük hücrelerinde kolesterol dışı akışını ve anti-iltihabi etkileri uyarır ama tüm ters kolesterol ters taşınma sürecini arttırmaz. CETP genindeki tek nükleotid polimorfizmleri, düşük CETP, yüksek HDL ve olasılıkla azalmış KAH ile ilişkilidir. CETP inhibitörü Torcetrapib ile ilişkili başlangıç klinik araştırmaları, başlıca endikasyon dışı toksisiteden kaynaklandığı görülen yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir (72).

CETP geni 16q12-16q21 gen bölgelerinde 16 ekson (15, 73) içeren ve yaklaşık 25kb'lık bir gendir (16). CETP genindeki genetik ve epigenetik değişiklikler, plazma kolesterol ester oluşumunu artırabilir ve düşük HDL-kolesterol düzeylerine yol açabilir ve böylece, miyokard infarktüsü riskinde bireyler arası farklılıkları açıklayabilir (73, 74). Sık görülen CETP polimorfizmleri, bu proteinin aşırı ekspresyonuna ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalmaya yol açarak, miyokard infarktüsü insidansına katkıda bulunabilir (75).

Düşük HDL düzeylerine yatkınlık kazandıran, genlerdeki mutasyonların değişmiş HDL alt fraksiyon bileşimleriyle sonuçlanmasına karşın, bu değişimler ile artmış kardiyovasküler hasar arasındaki ilişki, hala belirsizdir ve ileri araştırmalar gerekmektedir (31). KVH olan olgularda HDL alt fraksiyon dağılımının araştırılması, HDL ve KAH arasında karmaşık ilişkinin anlaşılmasını önemli ölçüde artıracaktır (33).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1. Örneklerin Seçilmesi ve Tanımı**

Çalışmamıza dahil edilen örnekler, koroner arter hasta grubu (n=45) ve sağlıklı kontrol grubu (n=45) olmak üzere 2 gruptan elde edilmiştir. Koroner arter hasta grubu, Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp – Damar Cerrahisi Kliniği'ne başvuran ve koroner anjiyografi yapılarak koroner arter hastalığı tanısı konulmuş 18-65 yaş arasındaki hastalardan oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu ise, Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp – Damar Cerrahisi Kliniği'ne başvuran, ateroskleroz ve/veya koroner arter hastalığı tanısı konulmamış 18-65 yaş arasındaki rastgele seçilmiş olan sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

#### **3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar**

##### **3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler**

##### **DNA İzolasyonu Sırasında Kullanılan Malzemeler:**

DNA izolasyon karışımı, pH değeri 8,8 olan 10,5 mM Tris-Cl, 10,5 mM NaCl, 10,5 nM EDTA, 8M Guanidiniumhydrochloride, 1,12 mg/ml Proteinaz K içermektedir. DNA İzolasyon sistemi olarak iPrep Purelink, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc. kullanılmıştır.

##### **HDL ve LDL Alt Fraksiyonunun Analizi Sırasında Kullanılan Malzemeler:**

Poliakrilamid Jel Elektforezi yöntemi için, içinde akrilamid, bisakrilamid, gliserol, pH değeri 8,8 olan Tris tamponu, amonyum persülfat ve Tetramethylethylenediamine (TEMED), %1' lik Sudan Black (etilen glikol içinde) bulunan poliakrilamid jel ihtiva eden hazır jel kolonlar, jel kolonların görüntülerinin elde edilmesi ile HDL ve LDL alt fraksiyonlarının ayrıştırılarak analizi amacıyla Lipoprint Sistemi HDL Analiz kiti (Quantimetrix Lipoprint kapalı sistem) kullanılmıştır.

##### **3.2.2. Kullanılan Cihazlar**

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc), NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific Inc), Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu LightCycler® 480 Instrument II (Roche Diagnostics), Lipoprint Sistemi Dikey Elektforez Tankı (Quantimetrix Model 1500), 7,6 cm boy ve 0,5 cm çaplı hazır

cam kolonlar, Elektroforez güç kaynağı (EC 100 XL, Thermo Fisher Scientific Inc), Densinometre (Artiscan M1 Microtek), Lipoprint Sistem LDL ve HDL Alt fraksiyon Analizi Programı (V1.82 ImageSXM, Quantimetrix), Diz üstü bilgisayar (Apple), Santrifüj (Centrifuge 22R, Beckman Coulter), +4 C° Buzdolabı (Haier), -20 C° Buzdolabı (Haier), Ultra saf su cihazı (Purelab option Q, Elga), Vorteks (V.I. Plus Biosan), Pipet Takımı (Thermo Fisher Scientific Inc).

### 3.3. Yöntemler

#### 3.3.1. Venöz Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

Onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiş olan koroner arter hasta ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen venöz kan örnekleri EDTA'lı (Ethylenediaminetetraacetic acid) tüplere alınmıştır. DNA izolasyonu yapılana kadar venöz kan örnekleri +4 C°'de buzdolabında saklanmıştır. Genomik DNA izolasyonu, kan örneklerinde mevcut periferik kan lökositlerinden iPrep nükleik asit izolasyon robotu ve iPrep PureLink Genomic DNA Blood Kit (Invitrogen, USA) kullanılarak üreticinin öngördüğü protokollere bağlı kalınarak yapılmıştır. Bu sistemin aynı anda onüç adet örnekten DNA izolasyonu kapasitesi vardır. Ortamda bulunan tamponun pH'ı ile yüzey yüküne bağlanmış olan manyetik boncuk tabanlı teknoloji olan robotik sistemde her örnek için 350 µl periferik venöz kan kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. IPrep Nükleik Asit İzolasyon Cihazı ChargeSwitch® Teknolojisi'ne (CST®) göre çalışmaktadır. Düşük pH değerlerinde pozitif yüklü CST® (ChargeSwitchTechnology®) negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanmıştır. Bu durumda proteinler ve diğer kontaminantlar nükleik asit iskeletine bağlanamayacağından, sıvı yıkama tamponu kullanılarak yıkama işlemine tabi tutulmuştur. Nükleik asitleri kirleticilerden temizlemek amacıyla; boncuk yüzeyinin yükü, pH değeri düşük tuzlu yıkama-ayırıştırma (elüsyon) tamponu kullanılarak pH 8,5 değerine getirilerek nötralize edilmiştir. İzole edilen nükleik asit, hemen yıkama tamponuna geçerek yapılacak işlemlerde kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. İzole edilen genomik DNA örnekleri uygun tüplere alındıktan sonra +4 C°'de buzdolabında saklanmıştır (76).

### 3.3.2. Genomik DNA'nın Saflık Ölçümü:

50 ng/μl (μg/ml) çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda 1 Optik Dansite (OD) oluşturduğu tespit edilmiştir. DNA örneklerinin saflığı OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> oranı temel alınarak değerlendirilmiştir. İzole edilen genomik DNA'nın dozu ve saflık değeri Nano2000 spektrofotometre ile (Fischer Thermo Scientific, USA) ölçülmüştür ve konsantrasyon >50ng/μl ve 1,7<A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub><1,9 saflık değerleri olan (OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> değeri 1,7-1,9 arasında olan) genomik DNA örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir (77).

### 3.3.3. Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Genotipleme Analizi

Genotipleme analizi Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu [EZ-PZR, Real Time PZR (RT-PZR)] yöntemi seçilerek EZ-PZR LightCycler® 480 Instrument II (Roche Diagnostics) cihazı kullanılarak yapılmıştır. EZ-PZR, PZR'nun her döngüsünde amplifikasyon ürünlerinin oluşmasını izlemek amacıyla floresans moleküllerinden yararlanır. Bu sistem elde edilen DNA'nın çoğalması ve saptanması aşamalarını tek bir analizde bir araya getirir ve amplifikasyon ürünlerinin saptanması amacıyla jel elektroforezini gerektirmez. Floresans sinyalleri amplifikasyon esnasında hedef sekansın miktarına bağlı olarak ulaşır. EZ-PZR için kullanılan floresans problarda yabancıl (wild type) allel ve mutant allel için iki ayrı sekans ve iki ayrı dalga boyunda boya yer alır (78).

Kolesterol Ester Transfer Proteini (CETP) Polimorfizm (rs5883 polimorfizmi) tayini, EZ-PZR LightCycler FastStart DNA Master plus SYBR Green I (Roche Diagnostics) kullanılarak üreticinin talimatları izlenerek yapılmıştır. Reaksiyonlar LightCycler® 480 Instrument II (Roche Diagnostics) cihazı ile belirtilen reaksiyon koşullarında gerçekleştirilmiştir; 95 C°'de 10 s 45 siklus denaturasyon, 10 s 57 C°'de bağlanma (annealing) ve 10 s 72 C°'de uzamanın (ekstansiyonun) ardından 5 dak. polimeraz enzim aktivasyonu yapılmıştır. Amplifikasyon sonrası, en uygun PZR koşullarının sağlanması için erime eğrisi elde edilmiştir. Ölçüm, LightCycler Software 480 Instrument II (Roche Diagnostics) kullanılarak floresan eğrisinin analizi ve örneklerin kesişme noktasının saptanması ile yapılmıştır. Tüm mutasyonların belirlenebilmesi için özel primer dizileri kullanılmıştır.

Genotipleme sırasında kullanılan gen bölgeleri, CETP geni için rs5883 (C>T)' dir ve bu bölgelere spesifik primer dizisi ve prob setleri (LightCycler® 480 Probes Master),

LightSNIP CETP gene (rs5883) kullanılmıştır. rs5883'e ait olan polimorfik bölge primer dizisi aşağıda belirtilmiştir:

ACTTCTGGTTCTCTGAGCGAGTCTT[C/T]CACTCGCTGGCCAAGGTA  
GCTTTCC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs5883>, 79)

### 3.3.3.1. Eş Zamanlı PZR Protokolü

**Reaksiyonda Kullanılan Karışım:** Toplam reaksiyon karışımı her kuyucuk için 20 µl olarak hazırlanmıştır (Tablo 3.3.3.1-1).

**Tablo 3.3.3.1-1. Eş Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonunda Kullanılan Malzemeler ve Örnek Miktarları**

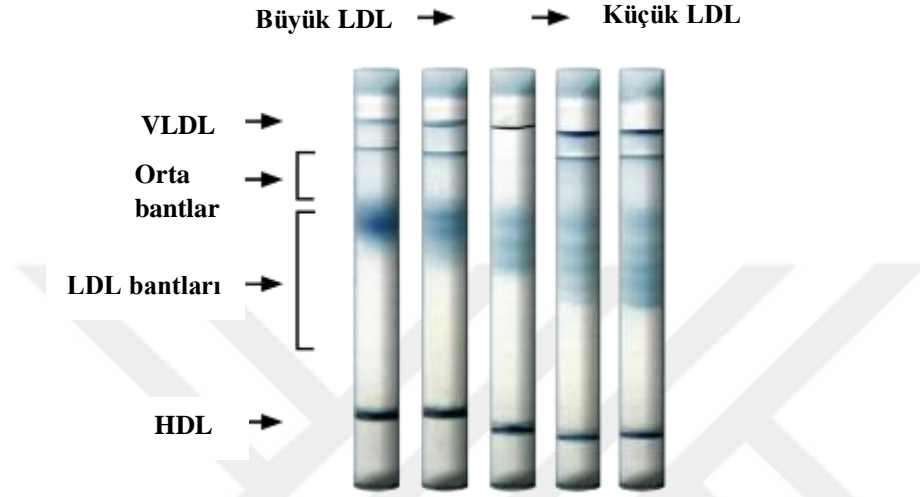
Reaksiyonda Kullanılan Malzemeler	Örnek Miktarı
Master Mix	10 µl.
DNAaz ve RNAaz içermeyen su	8,5 µl.
Template DNA	1 µl.
LightSNIP	0,5 µl.
<b>TOPLAM</b>	<b>20 µl.</b>

Eş zamanlı PZR koşulları, önce 95 C°'de 10 dakika bekleme ve her bir döngü için 92 C°'de 15 saniye denatürasyonun ardından, 60 C°'de 1 dakika bağlanma/uzama adımlarını içermektedir.

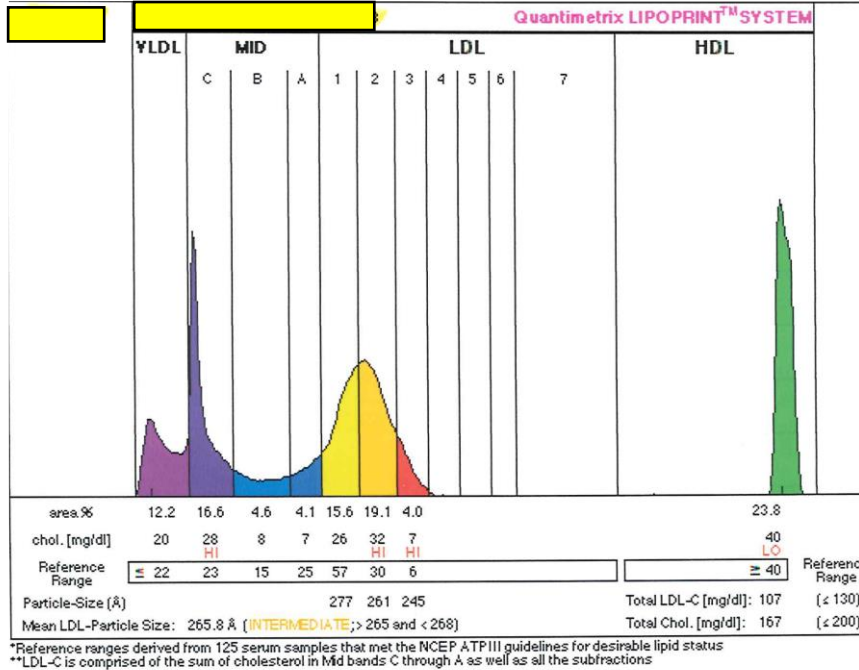
### 3.3.4. LDL ve HDL Alt Fraksiyon Analizi

Derin dondurucuda -20 C°'de saklanan serum örnekleri ve +4 C°'de saklanan elektroforez kiti iki saat oda sıcaklığında bekletilerek ısıtılmıştır. Tampon çözeltide muhafaza edilen poliakrilamid jel kolonlar (PAJ) kurutulmuş ve 25 µl serum örneği kolonlara konulmuştur. Serum örneklerinin üzerine 200 µl "loading jel (fotoaktif boya)" eklenmiştir. Kolonların ağızları parafilmle kapatılıp kolonların ters yüz edilmesi ile örnek ve boyanın karışması sağlanarak, fotoaktif boyanın polimerleşmesi için 35 dak. beyaz ışıkta bekletilmiştir. Polimerleşme sonrasında PAJ kolonlar elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Tankın 1000ml. kapağına 200ml. olacak şekilde tampon çözelti eklenerek, 500volt, 250 watt ve tüp başına 3 mA.H koşullarında 65 dak. elektroforez gerçekleştirilmiştir. Quantimetrix Lipoprint kapalı sistem kullanılarak Poliakrilamid Jel

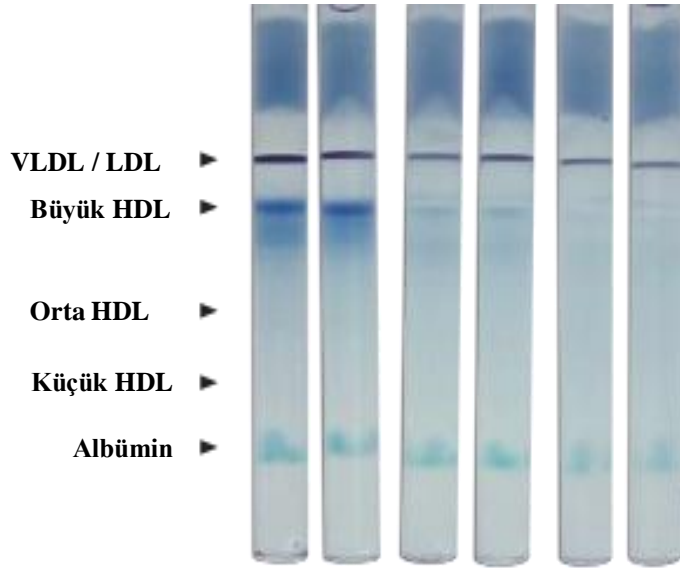
Elektroforezi yöntemi ile LDL ve HDL alt fraksiyonları ayrıştırılmıştır. Elektroforez sonrasında jel kolonların görüntüleri taranarak bilgisayar ortamına aktarılmış ve Lipoprint System Research Software yazılım programıyla analiz edilerek, LDL ve HDL alt fraksiyonlarının miktarı tayin edilmiştir. Veriler daha sonra bu yazılımın yardımıyla grafik haline getirilmiştir. LDL ve HDL alt fraksiyonlarına ait şekiller Şekil 3.3.4.-1, Şekil 3.3.4.-2'de, grafikler Grafik 3.3.4.-1 ve Grafik 3.3.4.-2'de gösterilmiştir.



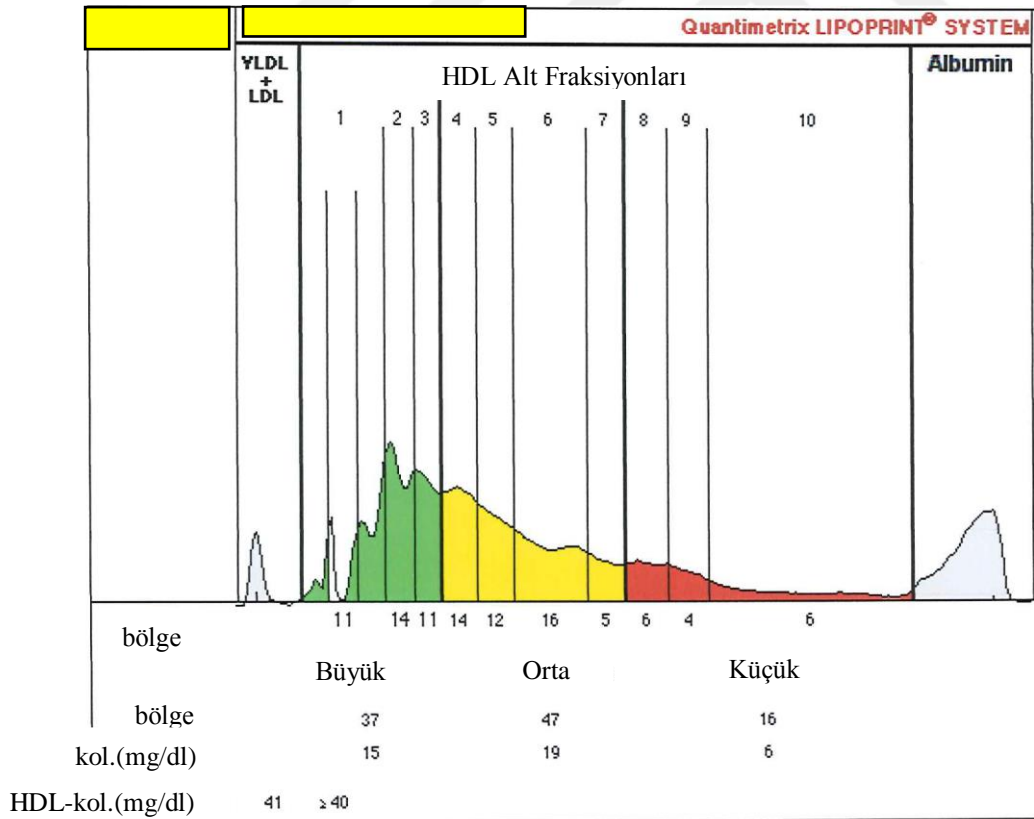
Şekil 3.3.4.-1. Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile Lipoproteinlerin Elektroforetik Görünümü.



Grafik 3.3.4.-1. Poliakrilamid Jel Elektroforez Yöntemi ile LDL Analizinin Grafiği – Dansitometrik Görünüm.



**Şekil 3.3.4.-2. Poliakrilamid Jel Elektrophrez Yöntemi ile Lipoproteinlerin Elektrophoretik Görünümü.**



**Grafik 3.3.4.-2. Poliakrilamid Jel Elektrophrez Yöntemi ile HDL Analizinin Grafiği – Dansitometrik Görünüm.**



Lipofilik boyalar, her bir lipoproteindeki kolesterol oranı ile doğru orantılı olarak bağlanmaktadır. Boyanan lipoproteine elektroforez uygulanır. Elektroforezin ilk evresinde lipoprotein partikülleri yükleme ve yığma jeli vasıtasıyla tek bir bantta yoğunlaşırlar. Lipoprotein partikülleri ayrılan jel matrisi boyunca göç ederler ve partikül boyutlarına göre çözünürler. Önce albümin göç eder, ardından HDL alt fraksiyonları, LDL/VLDL gelir (80).

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Genotipleme çalışması ile elde edilen verilerimizin istatistiksel analizi için SPSS paket programı 22.0 ve 24.0 versiyonları kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma) kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi ve Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher's exact test ve Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile analiz edilmiştir. Analizler sonrası elde edilen değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Sonuçlar,  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyinde, %95 Güven Aralığında değerlendirilmiştir. Allel frekansları gen sayma yöntemine göre saptanmıştır.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 361 karar sayılı, 20.08.2013 tarihli ve 43/361 karar sayılı, 07.05.2015 tarihli etik kurul onayları alınmış olup, koroner arter hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından ekstrakte edilen DNA materyalleri ve kan serum örnekleri kullanılarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın deney sürecinin tamamı Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR:

### 4.1. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular:

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait demografik verilerin dağılımı, Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Demografik verilere bakıldığında, kontrol grubunun yaş ortalamasının 58,02±8,75, koroner arter hasta grubunun yaş ortalamasının ise 59,01±10,72 olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda 17 kadın, 28 erkek, koroner arter hasta grubunda ise 12 kadın, 33 erkek hasta değerlendirilmiştir. Vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,06$ ), koroner arter hastalarının vücut ağırlıklarının (80,89±15,65) kontrol grubuna göre (75,13±13,41) daha fazla olduğu gözlenmiştir. VKİ (Vücut Kitle İndeksi)'nin, koroner arter hasta grubunda (28,97±6,38) kontrol grubuna göre (26,52±4,39) yüksek olduğu görülmüş, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,03$ ). Sigara içme bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,29$ ,  $\chi^2=1,11$ ). Kolesterol ilacı kullanma oranlarına bakıldığında, koroner arter hastalarının %82,6'sının (n=19), kontrol grubunun ise %17,4'ünün (n=4) ilaç kullandığı gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=13,14$ ). Grupların tıbbi öz geçmişleri karşılaştırıldığında, koroner arter hastalarının %71,0'ında hipertansiyon (n=22) ve %75,0'ında tip 2 diyabet (n=18), kontrol grubunun %29'unda hipertansiyon (n=9) ve %25,0'ında tip 2 diyabet (n=6) görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,00$ ,  $\chi^2=8,31$ ;  $p<0,00$ ,  $\chi^2=8,18$ ). Aile öyküsü açısından karşılaştırıldığında, koroner arter hasta grubunun ailelerinde (n=14, %73,7) kontrol grubuna göre (n=5, %26,3) daha fazla koroner arter hastası olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,02$ ,  $\chi^2=5,40$ ).

**Tablo 4.1. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubuna Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması**

Demografik Veriler	Kontrol Grubu (n=45)	Koroner Arter Hasta Grubu (n=45)	p-değeri
Yaş (Yıl)	58,02±8,75	59,01±10,72	0,07
Cinsiyet	Kadın	n=17 (%58,6)	0,26
	Erkek	n=28 (%45,9)	
Boy (cm)	168,27±8,20	167,56±8,72	0,69
Vücut Ağırlığı (kg)	75,13±13,41	80,89±15,65	0,06
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,52±4,39	28,97±6,38	<b>0,03*</b>
VYA (m <sup>2</sup> )	1,84±0,18	1,89±0,18	0,15
Sigara	İçen	n=20 (%44,4)	0,29
	İçmeyen	n=25 (%55,6)	
Kolesterol İlacı	Kullanan	n=4 (%17,4)	<b>0,00*</b> , a
	Kullanmayan	n=41 (%61,2)	
Hipertansiyon* (mmHg)	Var	n=9 (%29,0)	<b>0,00*</b> , b
	Yok	n=36 (%61,0)	
Tip 2 Diyabet	Var	n=6 (%25,0)	<b>0,00*</b> , b
	Yok	n=39 (%59,1)	
Aile Öyküsü **	Var	n=5 (%26,3)	<b>0,02*</b> , b
	Yok	n=40 (%56,3)	

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYA: Vücut Yüzeysel Alanı, \*Hipertansiyon: Sistolik≥140, Diyastolik≥90 mm Hg, \*\* Aile Öyküsü: Koroner Arter Hastalığı)

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}$ ±SD (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki sayısal değişkenler sayı (n) ve  $\bar{X}$ ±SD, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi, kategorik değişkenler için <sup>a</sup> Fisher's exact test ve <sup>b</sup> Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait demografik verilerinin cinsiyete göre dağılımı, Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kadınların sigara içme oranları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda sigara içmeyen kadınların (n=13, %76,5) sigara içen kadınlara göre (n=4, %33,3) daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,02$ ,  $\chi^2=5,39$ ). Erkeklerin sigara içme oranları karşılaştırıldığında, kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,66$ ,  $\chi^2=0,19$ ). Kolesterol ilacı kullanma oranları karşılaştırıldığında, kadınların kolesterol ilacı kullanma oranları bakımından kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,19$ ,  $\chi^2=1,99$ ). Erkeklerin kolesterol ilacı kullanma oranları karşılaştırıldığında, kolesterol ilacı kullanan koroner arter hastası erkeklerin (n=15, %88,2) kontrol grubundakilere göre (n=2, %11,8) daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=11,06$ ). Grupların tıbbi öz geçmişleri karşılaştırıldığında, kadınlarda hipertansiyon varlığı bakımından kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,42$ ,  $\chi^2=1,08$ ). Erkeklerde hipertansiyon varlığına bakıldığında, kontrol grubunda hipertansiyon tanısı olan koroner arter hastası erkeklerin (n=17, %77,3) kontrol grubundakilere göre (n=5, %22,7) daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=7,44$ ). Tip 2 diyabet varlığı bakımından karşılaştırıldığında, tip 2 diyabet tanısı olan koroner arter hastası kadınların (n=9, %90,0) kontrol grubundakilere göre (n=1, %10,0) daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=14,87$ ). Erkeklerin Tip 2 diyabet oranları karşılaştırıldığında, kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,38$ ,  $\chi^2=0,75$ ). Aile öyküsü bakımından karşılaştırıldığında, kadın ve erkek kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,13$ ,  $\chi^2=3,75$ ;  $p<0,13$ ,  $\chi^2=2,19$ ).

**Tablo 4.2. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubuna Ait Demografik Verilerin Cinsiyete Göre Dağılımı**

Demografik Veriler		Kontrol Grubu (n=45)	Koroner Arter Hasta Grubu (n=45)	p-değeri	
Sigara	Kadın	İçen	n=4 (%33,3)	n=8 (%66,7)	<b>0,02*</b> , <sup>a</sup>
		İçmeyen	n=13 (%76,5)	n=4 (%23,5)	
	Erkek	İçen	n=16 (%48,5)	n=17 (%51,5)	0,66 <sup>b</sup>
		İçmeyen	n=12 (%42,9)	n=16 (%57,1)	
Kolesterol İlacı	Kadın	Kullanan	n=2 (%33,3)	n=4 (%66,7)	0,19 <sup>a</sup>
		Kullanmayan	n=15 (%65,2)	n=8 (%34,8)	
	Erkek	Kullanan	n=2 (%11,8)	n=15 (%88,2)	<b>0,00*</b> , <sup>b</sup>
		Kullanmayan	n=26 (%59,1)	n=18 (%40,9)	
Hipertansiyon <sup>x</sup> (mmHg)	Kadın	Var	n=4 (%44,4)	n=5 (%55,6)	0,42 <sup>a</sup>
		Yok	n= 13 (%65,0)	n=7 (%35,0)	
	Erkek	Var	n=5 (%22,7)	n=17 (%77,3)	<b>0,00*</b> , <sup>b</sup>
		Yok	n=23 (%59,0)	n=16 (%41,0)	
Tip Diyabet	Kadın	Var	n=1 (%10,0)	n=9 (%90,0)	<b>0,00*</b> , <sup>a</sup>
		Yok	n=16 (%84,2)	n=3 (%15,8)	
	Erkek	Var	n=5 (%35,7)	n=9 (%64,3)	0,38 <sup>b</sup>
		Yok	n=23(%48,9)	n=24 (%51,1)	
Aile Öyküsü <sup>xx</sup>	Kadın	Var	n=1 (%20,0)	n=4 (%80,0)	0,13 <sup>a</sup>
		Yok	n=16 (%66,7)	n=8 (%33,3)	
	Erkek	Var	n=4 (%28,6)	n=10 (%71,4)	0,13 <sup>b</sup>
		Yok	n=24 (%51,1)	n=23 (%48,9)	

(<sup>x</sup>Hipertansiyon: Sistolik $\geq$ 140, Diyastolik $\geq$ 90 mm Hg, <sup>xx</sup> Aile Öyküsü: Koroner Arter Hastalığı)

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm$ SD (Aritmetik Ortalama $\pm$ Standart Sapma). Tablodaki sayısal değişkenler sayı (n) ve  $\bar{X}\pm$ SD, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi, kategorik değişkenler için <sup>a</sup> Fisher's exact test ve <sup>b</sup> Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile analiz edilmiştir.

Cinsiyete göre demografik verilerinin karşılaştırması, Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Kadın ve erkeklerin demografik verileri karşılaştırıldığında, kadınların boy ortalamasının erkeklerden daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00). Kadın ve erkeklerin vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan sınırda anlamlılık olmakla birlikte (p<0,05), erkeklerin vücut ağırlığı ortalamalarının kadınlardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Vücut Yüzey Alanı (VYA) karşılaştırıldığında, erkeklerin VYA ortalamasının kadınlardan daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00).

Sigara içme ve kolesterol ilacı kullanma oranlarına bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,25$ ,  $\chi^2=1,27$ ;  $p<0,46$ ,  $\chi^2=0,53$ ). Grupların tıbbi öz geçmişleri karşılaştırıldığında, hipertansiyon ve tip 2 diyabet varlığı ile aile öyküsü bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,63$ ,  $\chi^2=0,22$ ;  $p<0,24$ ,  $\chi^2=1,33$ ;  $p<0,53$ ,  $\chi^2=0,38$ ).

**Tablo 4.3. Cinsiyete Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması**

Demografik Veriler	Kadın Grubu (n=29)	Erkek Grubu (n=61)	p-değeri
Boy (cm)	159,28±5,40	172,02±6,20	<b>0,00*</b>
Vücut Ağırlığı (kg)	73,69±14,71	80,07±14,48	<b>0,05</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,22±6,68	27,05±4,88	0,08
VYA (m <sup>2</sup> )	1,75±0,14	1,92±0,17	<b>0,00*</b>
Sigara	İçen	n=12 (%26,7)	0,25
	İçmeyen	n=17 (%58,6)	
Kolesterol İlacı	Kullanan	n=6 (%26,1)	0,46
	Kullanmayan	n=23 (%34,3)	
Hipertansiyon* (mmHg)	Var	n=9 (%29,0)	0,63
	Yok	n=20 (%33,9)	
Tip 2 Diyabet	Var	n=10 (%41,7)	0,24
	Yok	n=19 (%28,8)	
Aile Öyküsü **	Var	n=5 (%26,3)	0,53
	Yok	n=24 (%33,8)	

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYA: Vücut Yüzey Alanı, \*Hipertansiyon: Sistolik≥140, Diyastolik≥90 mm Hg,

\*\* Aile Öyküsü: Koroner Arter Hastalığı)

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma). Tablodaki sayısal değişkenler sayı (n) ve  $\bar{X}\pm SD$ , kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi, kategorik değişkenler için Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.

Cinsiyete göre sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının toplam lipid değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarında cinsiyete göre lipid değerleri karşılaştırıldığında, HDL-kolesterol değerlerinin erkeklerde (37,70±7,05) kadınlara göre (41,83±8,80) daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,01).

**Tablo 4.4. Cinsiyete Göre Lipid Değerlerinin Karşılaştırması**

Lipid	Kadın Grubu (n=29) $\bar{X}\pm SD$	Erkek Grubu (n=61) $\bar{X}\pm SD$	p-değeri
Kolesterol (mg/dl)	199,14±44,42	183,11±42,90	0,10
TG (mg/dl)	154,93±77,86	156,33±87,72	0,94
LDL-kol. (mg/dl)	128,41±43,57	117,21±35,42	0,19
HDL-kol. (mg/dl)	41,83±8,80	37,70±7,05	<b>0,01*</b>
HDL_Risk	4,96±1,55	4,95±1,22	0,96
VLDL-kol. (mg/dl)	31,45±15,30	30,70±16,85	0,84

[TG: Trigliserid, LDL-kol.: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, HDL-kol.: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, VLDL-kol.: Very Low Density Lipoprotein kolesterol, HDL-Risk: Total kolesterol/HDL-kolesterol]

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Cinsiyete göre sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının toplam lipid alt fraksiyon değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Cinsiyete göre lipid alt fraksiyon değerleri karşılaştırıldığında, büyük LDL, küçük-LDL, büyük-HDL, orta-HDL ve küçük-HDL değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p<0,78, p<0,74, p<0,18, p<0,80, p<0,38).

**Tablo 4.5. Cinsiyete Göre Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması**

Lipid Alt Fraksiyonu (mg/dl)	Kadın Grubu $\bar{X}\pm SD$	Erkek Grubu $\bar{X}\pm SD$	p-değeri
Büyük LDL	55,28±16,41 (n=29)	54,25±17,05 (n=61)	0,78
Küçük LDL	5,68±9,44 (n=28)	6,35±7,99 (n=60)	0,74
Büyük HDL	12,55±4,88 (n=29)	11,03±5,13 (n=61)	0,18
Orta HDL	21,03±4,24 (n=29)	20,23±4,42 (n=61)	0,80
Küçük HDL	6,93±3,44 (n=29)	7,69±3,96 (n=61)	0,38

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein, HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Sigara içme durumuna göre sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının toplam demografik verilerinin karşılaştırması, Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Veri kaybı olmayıp, veri setinin tamamı ile analizler yapılmıştır. Sigara içen ve içmeyen grupların boy, vücut ağırlığı, VKİ ve VYA değerleri karşılaştırıldığında, hiç bir değer için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,14$ ,  $p<0,12$ ,  $p<0,46$ ,  $p<0,10$ ).



**Tablo 4.6. Sigara İçme Durumuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması**

<b>Demografik Veriler</b>	<b>Sigara İçmeyen Grup (n=45) <math>\bar{X}\pm SD</math></b>	<b>Sigara İçen Grup (n=45) <math>\bar{X}\pm SD</math></b>	<b>p-değeri</b>
<b>Boy (cm)</b>	166,62±7,18	169,20±9,41	0,14
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	75,62±13,39	80,40±15,84	0,12
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,31±5,13	28,18±6,03	0,46
<b>VYA (m<sup>2</sup>)</b>	1,83±0,15	1,89±0,20	0,10

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYA: Vücut Yüzey Alanı)

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma). Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Sigara içme durumuna göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Veri kaybı olmayıp, veri setinin tamamı ile analizler yapılmıştır. Sigara içen ve içmeyenlerin lipid değerleri karşılaştırıldığında, sigara içenlerin HDL-kolesterol değerlerinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,66$ ), HDL-Risk değerinin, sigara içenlerde ( $n=45$ ,  $5,01\pm 1,32$ ), içmeyenlere göre ( $4,89\pm 1,36$ ) daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.7. Sigara İçme Durumuna Göre Lipid Değerlerinin Karşılaştırması**

<b>Lipid</b>	<b>Sigara İçmeyen Grup (n=45) <math>\bar{X}\pm SD</math></b>	<b>Sigara İçen Grup (n=45) <math>\bar{X}\pm SD</math></b>	<b>p-değeri</b>
<b>Kolesterol (mg/dl)</b>	195,51±41,59	181,04±45,20	0,11
<b>TG (mg/dl)</b>	153,29±75,26	158,47±93,13	0,77
<b>LDL-kol. (mg/dl)</b>	122,84±34,58	118,80±42,08	0,62
<b>HDL-kol. (mg/dl)</b>	41,24±7,97	36,82±7,15	<b>0,00*</b>
<b>HDL_Risk</b>	4,89±1,36	5,01±1,32	0,66
<b>VLDL-kol. (mg/dl)</b>	30,51±13,90	31,38±18,52	0,80

[TG: Trigliserid, **LDL-kol.**: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, **HDL-kol.**: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, **VLDL-kol.**: Very Low Density (Çok Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, **HDL-Risk**: Total kolesterol/HDL-kolesterol]

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Sigara içme durumuna göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid alt fraksiyon değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Veri kaybı olmayıp, veri setinin tamamı ile analizler yapılmıştır. Sigara içen ve içmeyenlerin lipid alt fraksiyon değerleri karşılaştırıldığında, ateroprotektif olarak bilinen büyük HDL değerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

**Tablo 4.8. Sigara İçme Durumuna Göre Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması**

Lipid Alt Fraksiyonu (mg/dl)	Sigara İçmeyen Grup (n=45) $\bar{x}\pm SD$	Sigara İçen Grup (n=45) $\bar{x}\pm SD$	p-değeri
Büyük LDL	57,89±15,91	54,25±17,05	0,06
Küçük LDL	5,02±6,19	7,25±10,14	0,21
Büyük HDL	12,80±5,53	10,24±4,27	<b>0,01*</b>
Orta HDL	20,64±3,77	20,33±4,90	0,31
Küçük HDL	7,20±3,12	7,69±4,39	0,54

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein, HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı,  $\bar{x}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait lipid değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Veri kaybı olmayıp, veri setinin tamamı ile analizler yapılmıştır. Lipid düzeylerinin dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,13$ ), ateroprotektif olarak bilinen HDL-kolesterol değerinin kontrol grubunda ( $40,27\pm 8,33$ , n=45) koroner arter hasta grubuna ( $37,80\pm 7,22$ , n=45) göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.9. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait Lipid Değerlerinin Karşılaştırması**

Lipid	Kontrol Grubu (n=45) $\bar{X}\pm SD$	Koroner Arter Hasta Grubu (n=45) $\bar{X}\pm SD$	p-değeri
Kolesterol (mg/dl)	193,04±39,20	183,51±47,93	0,30
TG (mg/dl)	159,98±103,61	151,78±59,85	0,64
LDL-kol. (mg/dl)	126,38±36,09	115,27±40,11	0,17
HDL-kol. (mg/dl)	40,27±8,33	37,80±7,22	0,13
HDL_Risk	4,94±1,28	4,96±1,40	0,93
VLDL-kol. (mg/dl)	32,22±20,35	29,67±10,91	0,46

[TG: Trigliserid, LDL-kol.: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, HDL-kol.: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, VLDL-kol.: Very Low Density (Çok Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, HDL-Risk: Total kolesterol/HDL-kolesterol]

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait lipid alt fraksiyon değerlerinin karşılaştırması, Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Veri kaybı olmayıp, veri setinin tamamı ile analizler yapılmıştır. Lipid alt fraksiyon değerlerine bakıldığında, HDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük HDL partikül değerinin, kontrol grubunda (8,82±3,99, n=45) koroner hasta grubuna (6,07±3,99, n=45) göre daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,07$ ), LDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük LDL partikül değerinin koroner arter hasta grubunda (7,79±8,85, n=45) kontrol grubuna (4,56±7,78, n=45) göre daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.10. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait Lipid Alt Fraksiyon Değerlerinin Karşılaştırması**

Lipid Alt Fraksiyonu (mg/dl)	Kontrol Grubu (n=45) $\bar{X}\pm SD$	Koroner Arter Hasta Grubu (n=45) $\bar{X}\pm SD$	p-değeri
Büyük LDL	55,36±14,22	53,80±19,10	0,66
Küçük LDL	4,56±7,78	7,79±8,85	0,07
Büyük HDL	11,53±4,99	11,51±5,22	0,98
Orta HDL	20,76±4,43	20,22±4,31	0,56
Küçük HDL	8,82±3,99	6,07±3,99	<b>0,00*</b>

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı,  $\bar{X}\pm SD$  (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma). Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Gruplar arası farklılık, ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarına ait LDL risk düzeylerinin karşılaştırması, Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve koroner arter hasta grubunun LDL-Risk düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,28$ ,  $\chi^2=2,50$ ).

**Tablo 4.11. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Örneklerine Ait LDL-Risk Düzeylerinin Karşılaştırması**

LDL Risk Düzeyi	Kontrol Grubu (n=45)	Koroner Arter Hasta Grubu (n=45)	p-değeri
Tip A	n=31 (%54,4)	n=26 (%45,6)	
Tip B	n=6 (%33,3)	n=12 (%66,7)	0,28
Orta	n=8 (%53,3)	n=7 (%46,7)	

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarına ait HDL risk düzeylerinin karşılaştırması, Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Kontrol grubu ve koroner arter hasta grubunun HDL-Risk düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,11$ ,  $\chi^2=2,50$ ).

**Tablo 4.12. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Örneklerine Ait HDL-Risk Düzeylerinin Karşılaştırması**

Risk Durumu	Kontrol Grubu	Koroner Arter Hasta Grubu	p-değeri
HDL Risk (+)	n=6 (%33,3)	n=12 (%66,7)	0,11
HDL Risk (-)	n=39 (%54,2)	n=33 (%45,8)	

[HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait CETP polimorfizmi genotip ve allel dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.13’de gösterilmiştir. Koroner arter hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve allel dağılımlarına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<1,00$ ), heterozigot CT genotipinin, koroner arter hasta grubunda (n=5, %11,1) kontrol grubuna (n=4, %8,9) göre daha fazla bulunduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.13. Kontrol Grubu ve Koroner Arter Hasta Grubu Örneklerine Ait CETP Polimorfizmi Genotip ve Allel Dağılımları (CETP, C>T)**

<b>Genotip</b>	<b>Kontrol Grubu (n=45)</b>	<b>Koroner Arter Hasta Grubu (n=45)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>CC</b>	n=41 (%91,1)	n=40 (%88,9)	1,00
<b>CT</b>	n=4 (%8,9)	n=5 (%11,1)	1,00
<b>TT</b>	n=0 (%0,0)	n=0 (%0,0)	n.c*
<b>Allel</b>	<b>Allel Dağılımı</b>		
<b>C</b>	86 (%95,5)	85 (%94,4)	n.c*
<b>T</b>	4 (%4,5)	5 (%5,6)	1,00

[\*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcıların (sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta grupları) demografik verilerinin CETP polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı, Tablo 4.14'de gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve VYA değerlerinin CETP polimorfizmi genotiplerine göre dağılımına bakıldığında, hiç bir değer için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,30$ ,  $p<1,00$ ,  $p<0,21$ ,  $p<0,90$ ,  $p<0,52$ ,  $p<0,63$ ).

**Tablo 4.14. CETP Polimorfizmi Genotiplerine (CETP, C>T) Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması**

Demografik Veriler	Genotip		p-değeri
	CC	CT	
Yaş (Yıl)	56,91±13,74 (n=81)	61,78±10,54 (n=9)	0,30
Cinsiyet	Kadın	n=26 (%89,7)	1,00
	Erkek	n=55 (%90,2)	
Boy (cm)	167,54±8,46 (n=81)	171,22±7,75 (n=9)	0,21
Vücut Ağırlığı (kg)	77,94±14,54 (n=81)	78,67±17,78 (n=9)	0,90
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,87±5,67 (n=81)	26,62±4,85 (n=9)	0,52
VYA (m <sup>2</sup> )	1,86±0,17 (n=81)	1,90±0,23 (n=9)	0,63

(VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYA: Vücut Yüzey Alanı)

n= Örnek sayısı,  $\bar{x}$ ±SD (Aritmetik Ortalama±Standart Sapma).

Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplar arası farklılık, sayısal değişkenler için ikili bağımsız örneklem Student-t testi ile analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcıların (sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta grupları) demografik verilerinin CETP polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı, Tablo 4.15’de gösterilmiştir. Sigara içme ve kolesterol ilacı kullanımı ile hipertansiyon, Tip 2 diyabet ve aile öyküsü varlığı bakımından, genotipler ve alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p<1,00,  $\chi^2=0,12$ ; p<0,43,  $\chi^2=1,09$ ; p<1,  $\chi^2=0,00$ ; p<1,00,  $\chi^2=0,10$  ve p<0,67,  $\chi^2=0,60$ ).



**Tablo 4.15. CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellerine (CETP, C>T) Ait Demografik Verilerin Karşılaştırması**

Demografik Veriler	Genotip		p-değeri	Allel		
	CC	CT		C	T	
Sigara	İçen	n=41 (%91,1) n=4 (%8,9)	1,00	n=45 (%50,0)	n=4 (%8,9)	1,00
	İçmeyen	n=40 (%88,9) n=5 (%11,1)		n=45 (%50,0)	n=5 (%11,1)	
Kolesterol İlacı	Kullanan	n=22 (%95,7) n=1 (%4,3)	0,43	n=23 (%100,0)	n=1 (%4,3)	0,43
	Kullanmayan	n=59 (%88,1) n=8 (%11,9)		n=67 (%100,0)	n=8 (%11,9)	
Hipertansiyon* (mmHg)	Var	n=28 (%90,3) n=22 (%70,96)	1,00	n=31 (%100,0)	n=3 (%9,7)	1,00
	Yok	n=53 (%89,8) n=23 (%38,98)		n=59 (%100,0)	n=6 (%10,2)	
Tip 2 Diyabet	Var	n=22 (%91,7) n=2 (%8,3)	1,00	n=24 (%100,0)	n=2 (%8,3)	1,00
	Yok	n=59 (%89,4) n=7 (%10,6)		n=66 (%100,0)	n=7 (%10,6)	
Aile Öyküsü**	Var	n=18 (%94,7) n=1 (%5,3)	0,67	n=19 (%100,0)	n=1 (%5,3)	0,67
	Yok	n=63 (%88,7) n=8 (%11,3)		n=71 (%100,0)	n=8 (%11,3)	

[\*Hipertansiyon: Sistolik  $\geq$  140 mm Hg, Diyastolik  $\geq$  90 mm Hg., \*\* Aile Öyküsü: Koroner Arter Hastalığı, \*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı

Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, kategorik değişkenler için Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait lipid değerlerinin genotiplere göre dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Örnek sayılarının CC genotipi için n=81, CT genotipi için n=9 ve toplam n=90 şeklinde bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Lipid değerlerinin genotiplere göre dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yabani tip (wild type) homozigot CC genotipinde kolesterol, TG, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol değerlerinin ve HDL-risk değerinin daha düşük, HDL-kolesterol değerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,46$ ,  $p<0,27$ ,  $p<0,23$ ,  $p<0,17$ ,  $p<0,26$  ve  $p<0,58$ ). Yine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, heterozigot CT genotipinde kolesterol, TG, LDL- kolesterol ve VLDL- kolesterol değerlerinin ve HDL-risk değerinin daha yüksek, HDL-kolesterol değerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p<0,46$ ,  $p<0,27$ ,  $p<0,23$ ,  $p<0,17$ ,  $p<0,26$  ve  $p<0,58$ ).

**Tablo 4.16. Lipid Değerlerinin Genotiplere Göre Dağılımı**

Lipid	Genotip	Ortanca	En Küçük – En Büyük Değer	p-değeri
<b>Kolesterol</b> (mg/dl)	CC (n=81)	188,00	95-297	0,46
	CT (n=9)	196,00	162-243	
<b>TG</b> (mg/dl)	CC (n=81)	125,00	47-583	0,27
	CT (n=9)	164,00	104-253	
<b>LDL-kol.</b> (mg/dl)	CC (n=81)	115,00	41-222	0,23
	CT (n=9)	129,00	92-155	
<b>HDL-kol.</b> (mg/dl)	CC (n=81)	39,00	25-61	0,58
	CT (n=9)	37,00	30-46	
<b>HDL-Risk</b>	CC (n=81)	4,70	2,4-8,7	0,26
	CT (n=9)	5,36	3,9-7,5	
<b>VLDL-kol.</b> (mg/dl)	CC (n=81)	27,00	9-117	0,17
	CT (n=9)	34,00	21-51	

[TG: Triglicerid, **LDL-kol.**: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, **HDL-kol.**: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, **VLDL-kol.**: Very Low (Çok Düşük Yoğunluklu) Density Lipoprotein kolesterol]

n= Örnek sayısı.

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. Ortanca değerleri en küçük ve en büyük değerler ile birlikte belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait lipid alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımları (CETP, C>T) Tablo 4.17’de gösterilmiştir. LDL alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p < 0,30$ ), LDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük LDL partikülünün heterozigot CT genotipinde (5,00, n=9) yabanıl tip (wild type) homozigot CC genotipine (3,00, n=79) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.17. LDL Alt Fraksiyonlarının Genotiplere Göre Dağılımı**

LDL Alt Fraksiyonu (mg/dl)	Genotip	Ortanca	En Küçük – En Büyük Değer	p-değeri
Büyük LDL	CC (n=81)	53,00	15-90	0,38
	CT (n=9)	59,00	48-79	
	Toplam (n=90)			
Küçük LDL	CC (n=79)	3,00	0-47	0,30
	CT (n=9)	5,00	1-23	
	Toplam (n=88)			

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Ortanca değerleri en küçük ve en büyük değerler ile birlikte belirtilmiştir. Gruplar arası farklılık, Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 4.18’de toplam sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait LDL risk düzeylerinin genotip ve allellere göre dağılımları (CETP, C>T) gösterilmiştir. LDL risk düzeylerinin genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,27$ ).

**Tablo 4.18. LDL-Risk Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T)**

LDL Risk Düzeyi	Genotip		p-değeri	Genotip		p-değeri	Allel		p-değeri
	CC	CT		TT		C	T		
Tip A	n=24 (%60,0)	n=2 (%40,0)		n=0 (%0,0)		n=26 (%57,8)	n=2 (%40,0)		
Tip B	n=11 (%27,5)	n=1 (%20,0)	0,27	n=0 (%0,0)	n.c*	n=12 (%26,7)	n=1 (%20,0)	0,27	
Orta	n=5 (%12,5)	n=2 (%40,0)		n=0 (%0,0)		n=7 (%15,6)	n=2 (%40,0)		

[LDL: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein, \*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Pearson ki-kare ( $\chi^2$ ) testi analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait HDL alt fraksiyon değerlerinin genotiplere göre dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.19’da verilmiştir. Örnek sayılarının CC genotipi için n=81, CT genotipi için n=9 ve toplam n=90 şeklinde bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. HDL alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımına bakıldığında, HDL alt fraksiyonları arasında ateroprotektif partikül olarak bilinen büyük HDL partikülünün homzotip yabanıl tip (wild type) CC genotipinde (11,00, n=81) heterozigot CT genotipine (8,00, n=9) göre daha fazla bulunduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,03). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p<0,49), HDL alt fraksiyonları arasında aterojenik partikül olarak bilinen küçük HDL partikülünün, heterozigot CT genotipinde (8,00, n=9) homzotip yabanıl tip (wild type) CC genotipine (7,00, n=81) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.19. HDL Alt Fraksiyonlarının Genotiplere Göre Dağılımı**

HDL Alt Fraksiyonu (mg/dl)	Genotip	Ortanca	En Küçük – En Büyük Değer	p-değeri
<b>Büyük HDL</b>	CC (n=81)	11,00	4-29	<b>0,03*</b>
	CT (n=9)	8,00	5-21	
<b>Orta HDL</b>	CC (n=81)	20,00	9-31	0,61
	CT (n=9)	21,00	18-28	
<b>Küçük HDL</b>	CC (n=81)	7,00	1-19	0,49
	CT (n=9)	8,00	3-18	

[HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein]

n= Örnek sayısı.

Tablodaki değerler sayı (n) olarak belirtilmiştir. \*Tabloda koyu renk ile gösterilen değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Ortanca değerleri en küçük ve en büyük değerler ile birlikte belirtilmiştir. Gruplar arası farklılık, Mann-Whitney U testi analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait HDL risk durumunun genotip ve allellere göre dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.20’de gösterilmiştir. HDL risk durumunun genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p<0,68), HDL riski (-) gruplar arasında homozigot yabancı tip (wild type) CC genotipi ve C alleli oranlarının daha yüksek, heterozigot CT genotipi ve T alleli oranlarının ise daha düşük olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.20. HDL-Risk Durumunun CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T)**

Risk Durumu	Genotip		p-değeri	Genotip		Allel		Allel	
	CC	CT		TT	p-değeri	C	p-değeri	T	p-değeri
<b>HDL Risk</b>	(+)	n=17 (%94,4)	n=1 (%5,6)	0,68	n=0 (%0)	n.c*	n=18 (%100,0)	n=1 (%5,6)	0,68
	(-)	n=64 (%88,9)	n=8 (%11,1)		n=0 (%0)		n=72 (%100,0)	n=8 (%11,1)	

[HDL: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein, \*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher’s exact test ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait lipid düzeylerinin toplam frekans dağılımları, Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Lipid düzeylerinin sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarındaki toplam frekans dağılımına bakıldığında, katılımcıların %60’ının kolesterol değerlerinin 200 mg/dl’nin altında, %23,3’ünün kolesterol değerlerinin 200-239 mg/dl arasında, %13,3’ünün kolesterol değerlerinin ise 240 mg/dl’nin üzerinde, % 77,8’inin trigliserid değerlerinin 200 mg/dl’nin altında, %20’sinin trigliserid değerlerinin 200-399 mg/dl arasında, %2,2’sinin trigliserid değerlerinin 400 mg/dl’nin üzerinde, % 64,4’ünün LDL-kolesterol değerlerinin 130 mg/dl.’nin altında, %16,7’sinin LDL-kolesterol değerlerinin 130-159 mg/dl. arasında, %16,7’sinin LDL-kolesterol değerlerinin 160 mg/dl’nin üzerinde, %33,3’ünün HDL-kolesterol değerlerinin 35 mg/dl’nin altında, %43,3’ünün HDL-kolesterol değerlerinin 35-44 mg/dl. arasında ve %23,3’ünün HDL-kolesterol değerlerinin 45 mg/dl’nin üzerinde olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.21. Lipid Değer Aralıklarının Frekans Dağılımları**

Lipid düzeyi (mg/dl)	Frekans	Yüzde (%)
<b>Kolesterol</b>		
<200	54	60,0
200-239	21	23,3
>240	12	13,3
Kayıp veri	3	3,4
<b>Toplam</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>
<b>Trigliserid</b>		
<200	70	77,8
200-399	18	20,0
>400	2	2,2
<b>Toplam</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>
<b>LDL-kol.</b>		
<130	58	64,4
130-159	15	16,7
>160	15	16,7
Kayıp veri	2	2,2
<b>Toplam</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>
<b>HDL-kol.</b>		
<35	30	33,3
35-44	39	43,3
>45	21	23,3
<b>Toplam</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>

[LDL-kol.: Low Density (Düşük Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol,  
HDL-kol.: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol]

Tablo 4.22’de sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait kolesterol düzeylerinin genotip ve allellere göre dağılımları (CETP, C>T) gösterilmiştir. TT genotipi hiç saptanmadığından (n=0), karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Katılımcı sayıları az olduğundan, kolesterol düzeyleri 200 mg/dl.’nin altı ve 200 mg/dl.’nin üzeri olacak şekilde gruplandırılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Kolesterol düzeylerinin CETP polimorfizmi genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, hiçbir düzey için genotip ve alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (CC ve CT genotipleri karşılaştırması için  $p<1,00$ ,  $\chi^2=0,04$ , T alleli için  $p<1,00$ ,  $\chi^2=0,04$ ).

**Tablo 4.22. Kolesterol Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T)**

Kolesterol düzeyi (mg/dl)	Genotip		p-değeri	Allel		Allel	p-değeri
	CC	CT		C	T		
<200	n=51 (%89,5)	n=6 (%10,5)	1,00	n=57 (%100,0)	n.c.*	n=6 (%10,5)	1,00
>200	n=30 (%90,9)	n=3 (%9,1)		n=33 (%100,0)		n=3 (%9,1)	

[\*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait TG düzeylerinin allellere göre dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.23'de gösterilmiştir. TT genotipi hiç saptanmadığından (n=0), karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Katılımcı sayıları az olduğundan, trigliserid düzeyleri 200 mg/dl'nin altı ve 200 mg/dl'nin üzeri olacak şekilde gruplandırılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. TG düzeylerinin CETP polimorfizmi genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, hiçbir düzey için genotip ve alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (CC ve CT genotipleri karşılaştırması için p<1,00,  $\chi^2=0,00$ ; T alleli için p<,  $\chi^2=0,00$ ).

**Tablo 4.23. Trigliserid Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP, C>T)**

TG düzeyi (mg/dl)	Genotip		p-değeri	Allel		Allel	p-değeri
	CC	CT		C	T		
<200	n=63 (%90,0)	n=7 (%10,0)	1,00	n=70 (%100,0)	n.c.*	n=7 (%10,0)	1,00
>200	n=18 (%90,0)	n=2 (%10,0)		n=20 (%100,0)		n=2 (%10,0)	

[TG: Trigliserid, \*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait LDL düzeylerinin genotip ve allellere göre dağılımları (CETP, C>T), Tablo 4.24'de gösterilmiştir. TT genotipi hiç saptanmadığından (n=0), karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Katılımcı sayıları az olduğundan, LDL düzeyleri 130 mg/dl'nin altı ve 130 mg/dl'nin üzeri olacak şekilde gruplandırılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. LDL-kolesterol düzeylerinin CETP genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, hiç bir düzey için genotipler ve alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (CC genotipi için LDL<130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,71$ ,  $\chi^2=0,34$ ; LDL>130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,48$ ,  $\chi^2=0,44$ ; CT genotipi için LDL<130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,71$ ,  $\chi^2=0,34$ ; LDL>130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,48$ ,  $\chi^2=0,44$ ; T alleli için LDL<130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,71$ ,  $\chi^2=0,34$ ; LDL>130 mg/dl. düzeyinde  $p<0,48$ ,  $\chi^2=0,44$ ).

**Tablo 4.24. LDL-Kolesterol Düzeyinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP, C>T)**

LDL-kol. düzeyi (mg/dl)	Genotip		p-değeri	Allel		Allel T	p-değeri
	CC	CT		C	p-değeri		
<130	n=53 (%91,4)	n=5 (%8,6)	0,71	n=58 (%100,0)	n.c*	n=5 (%8,6)	0,71
>130	n=27 (%87,1)	n=4 (%12,9)	0,48	n=31 (%100,0)		n=4 (%12,9)	0,48

[LDL-kol.: Low Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol, \*n.c.: not computed (hesaplanamadı)]

n= Örnek sayısı. Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher's exact test ile analiz edilmiştir.



Tablo 4.25’de sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait HDL düzeylerinin allellere göre dağılımları (CETP, C>T), gösterilmiştir. TT genotipi hiç saptanmadığından (n=0), karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Katılımcı sayıları az olduğundan, HDL düzeyleri 35 mg/dl’nin altı ve 35 mg/dl’nin üzeri olacak şekilde gruplandırılarak, karşılaştırmalar yapılmıştır. HDL-kolesterol düzeylerinin CETP polimorfizmi genotip ve allellere göre dağılımına bakıldığında, hiçbir düzey için genotip ve alleller arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,71$ ,  $\chi^2=0,55$ ).

**Tablo 4.25. HDL-Kolesterol Düzeylerinin CETP Polimorfizmi Genotip ve Allellere Göre Dağılımı (CETP C>T)**

HDL-kol. düzeyi (mg/dl)	Genotip		p-değeri	Allel		Allel T	p-değeri
	CC	CT		C	p-değeri		
<35	n=28 (%93,3)	n=2 (%6,7)	0,71	n=30 (%100,0)	n.c*	n=2 (%6,7)	0,71
>35	n=53 (%88,3)	n=7 (%11,7)		n=60 (%100,0)		n=7 (%11,7)	

[HDL-kol.: High Density (Yüksek Yoğunluklu) Lipoprotein kolesterol]

n= Örnek sayısı.

Tablodaki değerler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Tabloda gösterilen değerlerin anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası farklılık, Fisher’s exact test ile analiz edilmiştir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

KVH (başlıca kalp hastalığı ve inme) 17 milyon ölüm ile, önde gelen kronik hastalıklar olarak görülmektedir. KVH aynı zamanda, sıklıkla kişinin yaşamının on yıllarına mal olan sakatlığın çoğundan sorumludur (81). KVH'dan kaynaklanan ölümler artan yaş ile birlikte daha sık görülmesine karşın, bu ölümlerin yaklaşık yüzde 45'i 70 yaş altında görülmektedir (2).

KVH'a bağlı tüm ölümlerin yüzde 80'inin, 2001 yılında kişi başı yıllık geliri dokuz bin Amerikan Dolarından daha az olan ülkelerde görüldüğü bildirilmiştir (2). Leeder ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı ve beş ayrı ülkeden 35-64 yaş arası bireylerdeki KVH'ın ekonomik yükünün araştırıldığı bir çalışmada, 2000 yılında 20,6 milyon olan KVH yükünün, 2030 yılında 33,7 milyona ulaşacağını öngörüldüğü belirtilmektedir (82).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 Sağlık İstatistikleri raporunda sağlıkla ilişkili belirleyiciler konularına göre yedi sınıfta toplanmıştır. (83). Bu sınıflardan biri olan Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar'ın (BOH) başında KVH gelmektedir. DSÖ'nün raporunda yer alan durum analiz sonuçları, BOH'ın ve risk faktörlerinin (örneğin: tütün kullanımı) önemine dair açık kanıtlar ortaya koymuştur. Bu rapora göre, 2015 yılı içinde öngörülen 40 milyon ölümün BOH nedeniyle gerçekleştiği ve bu sayının, toplam 56 milyon ölümün yüzde 70'ini oluşturduğu vurgulanmıştır. Bu ölümlerin içinde 17,7 milyon ölüm (tüm BOH'a bağlı ölümlerin yüzde 45'i) KVH, 1,6 milyon ölüm ise (tüm BOH'a bağlı ölümlerin yüzde 4'ü) diyabete bağlı oluşmaktadır. Aynı raporda, yaşa göre standardize edilmiş KV mortalitenin yüksek gelirli ülkelerde son yıllarda azalmasına karşın, düşük ve orta gelirli ülkelerde hala istenilen oranda gerilemediği belirtilmiştir. Ülkelere göre mortalite oranlarının da açıklandığı bu rapora göre, ülkemizde KVH dahil herhangi bir BOH nedeniyle ölüm oranının 30-70 yaş aralığı için yüzde 16,8 olduğu dikkati çekmektedir (83). Onat ve arkadaşlarının yaptığı ve 1987 yılından beri devam eden TEKHARF çalışması, ülkemizdeki KVH ile ilgili önemli veriler sağlamıştır. Türkiye'deki 2014 yılından önceki 16 yılın 36 yaş ve üzeri nüfusunun temsil edildiği TEKHARF 2014 Çalışmasında, ülkemizde yılda 340 bin yetişkinin yaşamını yitirdiği ve yılda 420 bin yeni KKH geliştiği rapor edilmektedir (84). Aynı çalışmada, 45-74 yaş aralığında KKH'na bağlı mortalitenin, Avrupa ülkelerindeki değerlerle karşılaştırıldığında, 2-4 kat fazla olacak şekilde devam ettiği bildirilmektedir. Ayrıca,

ülkemizdeki KKH'na bağı mortalitenin gerilememesinde, KKH'larının gelişiminde önemli bir risk faktörü olan obezitenin rolü olabileceğı vurgulanmıştır (84).

KVH'nın temelindeki patolojilerden biri olan aterogenez, çok etkenli bir süreçtir. Lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, KVH'nın gelişimine katkıda bulunan risklerin yaklaşık yüzde 50'sini oluşturan önemli etkenlerdendir. Son on yılda KVH yönetimindeki kayda değer gelişmelere rağmen, bu hastalıkların önlenmesi amacıyla yeni KV risk faktörleri araştırılmaktadır (85). Bu risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla genetik çalışmalar iki binli yıllarda hız kazanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, Tayvanlı ve Çinli popülasyonun CETP'ndeki genetik varyasyonlar ile HDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma sonunda, CETP gen lokusundaki genetik varyasyonların HDL-kolesterol düzeylerinde önemli oranda farklılıklara yol açabileceğı ortaya konulmuştur (86). Inouye ve arkadaşlarının yaptığı bir popülasyon kohort çalışmasında, dolaşımdaki lökositlerdeki gen ko-ekspresyonunun serum metabolit konsantrasyonlarına bağı olduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışma ile, moleküler ağların çevresel faktörlerden etkilendiğine dair hipoteze bir kanıt elde edilmiştir. Aynı çalışmada, lipoproteinlerin alt fraksiyonları ile lipid-lökosit modülü arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Bu sonuçlara göre, modül ile VLDL ve küçük HDL arasında güçlü, orta ve küçük LDL arasında zayıf ilişki saptanırken, modül ile büyük HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır (31).

Literatürdeki bu bilgilerin ışığında, aşağıdaki sorular ile çalışmaya başlanmıştır:

4. CETP polimorfizminin HDL ve LDL alt fraksiyonları ile ilişkisi var mıdır?
5. CETP polimorfizmi olan ve olmayan bireylerin HDL ve LDL alt fraksiyon düzeyleri birbirinden farklı mıdır?
6. HDL ve LDL alt fraksiyon düzeylerinin değerlendirilmesi, KAH'nın gelişme riskini saptamada yardımcı olabilir mi?

Bu sorularla yola çıkılarak çalışmada, "CETP polimorfizmi ile HDL ve LDL alt fraksiyonları ve koroner arter hastalıkları arasında ilişki vardır" hipotezinin test edilmesi planlanmıştır. Çalışmada, koroner arter hastalığı gelişmesinde rolü olduğu düşünülen CETP gen polimorfizmi ile HDL ve LDL alt fraksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, öncelikle sağlıklı kontrol grubu ve koroner arter hasta gruplarının demografik verileri ortaya konularak, grupların özellikleri tanımlanmış ve gruplar arasındaki olası farklılıklar karşılaştırılmıştır.

Deneyisel araştırma tasarımı ile yapılan moleküler genetik çalışmamıza, S.B. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp – Damar Cerrahisi Kliniği'nde, Ateroskleroz ve/veya Koroner Arter Hastalığı tanısı konulmuş ve bilgilendirme yapılarak gönüllü olur alınmış 18-65 yaş arasında 45 hasta ve belirtilen hastalıkları olmayan, kontrol amacı ile hastaneye başvuran 45 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen **sağlıklı kontrol** ( $58,02 \pm 8,75$ ,  $n=45$ ) ve **koroner arter hasta** ( $59,01 \pm 10,72$ ,  $n=45$ ) gruplarının **yaş ortalamaları** arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p < 0,07$ ).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından obeziteyi sınıflandırmak amacıyla yaygın olarak Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, VKİ  $25 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olan bireyler aşırı kilolu,  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır (87). Çalışmamıza dahil edilen grupların bireysel özellikleri karşılaştırıldığında, KAH açısından önemli risk faktörleri arasında olduğu kabul edilen obezitenin bir göstergesi olan **VKİ**'nin, **koroner arter hasta** grubunda ( $28,97 \pm 6,38$ ,  $n=45$ ) **kontrol** grubuna göre ( $26,52 \pm 4,39$ ,  $n=45$ ) yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,03$ ).

**Cinsiyete göre demografik veriler** karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan sınırdan anlamlılık saptanmakla birlikte, erkeklerin **vücut ağırlığı** ortalamalarının ( $80,07 \pm 14,48$ ,  $n=61$ ) kadınlardan ( $73,69 \pm 14,71$ ,  $n=29$ ) daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Vücut Kitle İndeksi (**VKİ**) dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p < 0,08$ ), çalışmamızda kadınların VKİ'nin ( $29,22 \pm 6,68$ ,  $n=29$ ) erkeklere göre ( $27,05 \pm 4,88$ ,  $n=61$ ) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında da VKİ bakımından kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p < 0,68$ ) (86). 2010 yılında Ujic-Voortman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amsterdam-Hollanda'da yaşayan etnik grupların demografik verileri karşılaştırılmıştır (88). Hollandalı, Türk ve Faslı toplam 1220 bireyin dahil edildiği çalışmada, özellikle Türk kadın ve erkeklerin **VKİ**'nin (kadınlarda daha yüksek olmak üzere), Hollandalı bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Bu sonuca, Asya kökenli bireylerde, Avrupa kökenli bireylere göre sağlıklı beslenme ve özellikle düzenli egzersiz alışkanlığının kazanılmamış olmasının neden olabileceği düşünülmüştür. Bu konu çalışmamızın amaçları arasında yer almadığından, detayına değinilmemiştir. **Vücut Yüzey Alanları (VYA)** karşılaştırıldığında, erkeklerin VYA ortalamasının ( $1,92 \pm 0,17$ ,

n=61) kadınlardan (1,75±0,14, n=29) daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00). **Sigara içme durumları karşılaştırıldığında**, çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p<0,25), kadınlar arasında sigara içmeyenlerin oranının (n=17, n=%58,6) erkeklere göre (n=28, %45,9) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Hsu L.A. ve arkadaşlarının çalışmasında da, erkeklerin kadınlara göre daha fazla sigara içtiği gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00) (86). Ujcic-Voortman ve arkadaşlarının çalışmasında, özellikle Türk erkeklerinin diğerk etnik gruplara göre daha fazla oranda sigara içtikleri gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Kadınlarda ise en az sigara içenler Faslı kadınlar olmak üzere, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte Türk kadınlarının da Hollandalı kadınlara göre daha az sigara içtikleri gözlenmiştir (88). Türk ve Faslı erkeklerin kadınlara göre daha fazla sigara içiyor olmalarında, ortak Asya etnik kökenin etkili olabileceği düşünülmüştür. Avrupalı kadınlara göre Türk ve özellikle Faslı kadınların daha az sigara içiyor olmasında ise kadının sigara içmesinin hoş karşılanmaması, sosyal yaşamda kadınların erkeklere göre daha kısıtlı yer alması rol oynuyor olabilir. Bu konu çalışmamızın amaçları arasında yer almadığından, daha ayrıntılı değerlendirilmemiştir. **Diyabet varlığı** bakımından karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,24). Hsu L.A. ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabeti olan erkeklerin kadınlara göre daha fazla olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,02) (86).

**Cinsiyete göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid düzeyleri** karşılaştırıldığında, erkeklerin **HDL-kolesterol** değerlerinin (37,70±7,05 mg/dl., n=61) kadınların HDL-kolesterol değerlerine (41,83±8,80 mg/dl., n=29) göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,01). Hsu ve arkadaşlarının Tayvanlı Çinli bir grupta yaptığı çalışmada da, HDL-kolesterol değerlerinin erkeklerde kadınlarda göre daha düşük olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,00) (86). Ujcic-Voortman ve arkadaşlarının etnik gruplarla yaptığı çalışmada, Türk ve Faslı göçmenlerdeki görece düşük total kolesterol düzeylerine karşın, özellikle Türk kadın ve erkeklerde (erkeklerde daha düşük olmak üzere), HDL-kolesterol düzeylerinin Hollandalı bireylere göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001) (88). Mahley ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir derleme çalışmasında bizim gözlemlediğimiz değerlerden daha düşük değerlerle

karşılaşılmış olup, erkeklerin yüzde 50'sinin, kadınların ise yüzde 25'inin HDL-kolesterol değerlerinin 35 mg/dl.'nin altında olduğu vurgulanmıştır (89). Total kolesterol/HDL-kolesterol oranını yansıtan **HDL-Risk** değeri bakımından karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda erkeklerin ( $4,95 \pm 1,22$ ,  $n=61$ ) ve kadınların ( $4,96 \pm 1,55$ ,  $n=29$ ) HDL-Risk değeri ortalamalarının birbirine yakın olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p < 0,96$ ). Bu sonucun, kadın ve erkek gruplarının sayıca az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p < 0,11$ ), kadınların total kolesterol değerlerinin ( $195,51 \pm 41,59$ ,  $n=29$ ) erkeklere göre ( $181,04 \pm 45,20$ ,  $n=61$ ) daha fazla iken, erkeklerin HDL-kolesterol değerlerinin ( $37,70 \pm 7,05$  mg/dl.,  $n=61$ ) kadınlara göre ( $41,83 \pm 8,80$  mg/dl.,  $n=29$ ) daha düşük ( $p < 0,01$ ) olmasının da bu oranı etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Ujcic-Voortman ve arkadaşlarının çalışmasında, hem erkek, hem de kadın Türk bireylerde HDL risk değerinin Hollandalı bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,01$ ) (88). Hsu ve arkadaşlarının 718 Tayvanlı Çinli'de yaptığı araştırmada, 392 erkek ve 326 kadının demografik verileri karşılaştırılmıştır (86). Bu çalışmada, erkeklerin trigliserid ve ve HDL-Risk değerlerinin kadınlara göre daha fazla olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,00$ ) (86). 14 bin 916 erkek kohortunun izlendiği Doktorların Sağlığı Araştırması'nın alt analizinde, total kolesterol/HDL-kolesterol oranının en iyi risk öngördürücü gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (90). Ayrıca, HDL-Risk değerindeki her bir birimlik artışın, miyokard infarktüsü riskinde yüzde 53'lük bir artış ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (90).

Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı, aterojenik gösterge (indeks) olarak bilinmektedir ve KV riski öngördürücü değerinin, LDL gibi parameterlerden daha fazla olduğu kabul edilmektedir (85). Bu oranın değeri, özellikle lipid profili istenilen sınırlar içinde iken önemlidir. Birincil korunmada HDL-Risk değerinin erkeklerde 5, kadınlarda 4,5'in üzerinde olması risk anlamına gelmektedir. Birincil korunmada, HDL-Risk değerinin erkeklerde 4,5'in, kadınlarda 4'ün altında olması hedeflenmektedir. İkincil korunmada bu değer erkeklerde 4'ün, kadınlarda 3,5'in üzerinde olması, riski göstermektedir. İkincil korunmada, HDL-Risk değerinin erkeklerde 3,5'in, kadınlarda 3'ün altında olması hedeflenmektedir (85). Bizim çalışmamızda kadın ve erkeklerin HDL-Risk ortalamalarına bakıldığında, istatistiksel açıdan fark saptanmamakla birlikte ( $p < 0,96$ ), hem erkeklerin ( $4,95 \pm 1,22$ ,  $n=61$ ) hem de kadınların ( $4,96 \pm 1,55$ ,  $n=29$ ) hedef

değerlerin üstünde değerlere sahip oldukları görülmektedir. Benzer şekilde, Mahley ve arkadaşlarının Türkiye'nin altı farklı bölgesinde yaptığı Türk Kalp Çalışması'nda da, tüm bölgelerdeki erkeklerde bu oranın 4,5 ve üzerinde olduğu gösterilmiştir (91)

**Cinsiyete göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid alt fraksiyon düzeyleri** karşılaştırıldığında; büyük LDL, küçük-LDL, büyük-HDL, orta-HDL ve küçük-HDL düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,78$ ,  $p<0,74$ ,  $p<0,18$ ,  $p<0,80$ ,  $p<0,38$ ).

HDL-kolesterolün artırılması, KVH'ı azaltmada başvurulan stratejilerden biri olmakla birlikte, HDL partikülleri, yapı, intravasküler metabolizma ve biyolojik aktivite açısından oldukça heterojendir (46). Araştırmalar, HDL alt fraksiyonları arasında küçük, yoğun, proteinden zengin HDL partiküllerinin güçlü ateroprotektif özellikler sergilediğini göstermiştir (46).

**Sigara içme durumuna göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının demografik verileri** karşılaştırıldığında; boy, kilo, VKİ ve VYA değerleri karşılaştırıldığında, hiç bir değer için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,14$ ,  $p<0,12$ ,  $p<0,46$ ,  $p<0,10$ ). Bu sonucun, grupların sayıca yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

**Sigara içme durumuna göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid düzeyleri** karşılaştırıldığında, sigara içenlerin HDL-kolesterol düzeylerinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ).

**Sigara içme durumuna göre toplam sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta gruplarının lipid alt fraksiyon düzeyleri** karşılaştırıldığında, ateroprotektif olarak bilinen büyük HDL düzeyinin sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

Çalışmamızda **sağlıklı kontrol** ( $n=45$ ) ve **koroner arter hasta** ( $n=45$ ) **grupları arasında sigara içme durumlarına** bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,29$ ,  $\chi^2=1,11$ ). Benzer şekilde, **CETP polimorfizmi olan ve olmayan gruplar arasında da sigara içme durumunun** farklı olmadığı saptanmıştır ( $p<1,00$ ,  $\chi^2=0,12$ ). Bu durumun, çalışmaya dahil edilen grupların sayıca azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında da, CETP polimorfizmi ile sigara içme arasında bir ilişki saptanmamıştır (86). Hodoğlugil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Türklerde görülen CETP polimorfizmi (Taq1B) ve sigara içme ile HDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (92). Bu

çalışmada, sigara içen ve içmeyen CETP Taq1B polimorfizimli bireylerin HDL-kolesterol düzeyleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (92). Bizim çalışmamız ile Hodoğlugil ve arkadaşlarının çalışmasının aksine Devi ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer CETP polimorfizm çalışmasında (-629 C/A), anjiyografik olarak ateroskleroz saptanan hasta grubunda sigara içenlerin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,000$ ) (93).

**Kolesterol ilacı kullanma** oranlarına bakıldığında, koroner arter hastalarının yüzde 82,6'sının ( $n=19$ ), kontrol grubunun ise yüzde 17,4'ünün ( $n=4$ ) ilaç kullandığı gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=13,14$ ).

**Hipertansiyon varlığının kontrol ve koroner arter hasta grupları** arasındaki dağılımı karşılaştırıldığında, koroner arter hastalarının yüzde 71'inde ( $n=22$ ), kontrol grubunun yüzde 29'unda hipertansiyon ( $n=9$ ) olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=8,31$ ). Devi ve arkadaşlarının çalışmasında da hipertansiyon, anjiyografik olarak ateroskleroz saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,005$ ) (93).

**Tip 2 Diyabet varlığının kontrol ve koroner arter hasta grupları** arasındaki dağılımı karşılaştırıldığında, koroner arter hastalarının yüzde 75'inde ( $n=18$ ), kontrol grubunun ise yüzde 25'inde ( $n=6$ ) tip 2 diyabet olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,00$ ,  $\chi^2=8,18$ ).

**Aile Öyküsüne** bakıldığında, **koroner arter hasta** grubunun ailelerinde ( $n=14$ , %73,7) **kontrol grubuna** göre ( $n=5$ , %26,3) daha fazla koroner arter hastası olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,02$ ,  $\chi^2=5,40$ ).

**Lipid düzeylerinin** dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,13$ ), ateroprotektif olarak bilinen HDL-kolesterol düzeyinin **kontrol grubunda** ( $40,27\pm 8,33$ ,  $n=45$ ) **koroner arter hasta grubuna** ( $37,80\pm 7,22$ ,  $n=45$ ) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Mahley ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir derleme çalışmasında, diğer popülasyonlarla karşılaştırıldığında, Türklere daha düşük HDL-kolesterol düzeyleri bulunduğu gözlenmiştir (89). Ayrıca bu durumun bölgesel farklılıklardan (özellikle yağ tüketimi açısından) bağımsız olduğuna dikkat çekilmiştir. Yüksek hepatik lipaz aktivitesinin bu duruma yol açtığı, ayrıca sigara içme,



hareketsizlik, obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri gibi ikincil faktörlerin de etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, düşük total kolesterol düzeylerine rağmen HDL-kolesterol düşüklüğü nedeniyle HDL-risk değerlerinin arttığı ve bunun da KKH için önemli bir risk faktörü oluşturduğu ortaya konulmuştur (89).

**Lipid alt fraksiyon düzeylerine** bakıldığında, HDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük HDL partikül düzeyinin, **kontrol grubunda** ( $8,82 \pm 3,99$ ,  $n=45$ ) **koroner arter hasta grubuna** ( $6,07 \pm 3,99$ ,  $n=45$ ) göre daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,00$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p < 0,07$ ), LDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük LDL partikül düzeyinin koroner arter hasta grubunda ( $7,79 \pm 8,85$ ,  $n=45$ ) kontrol grubuna ( $4,56 \pm 7,78$ ,  $n=45$ ) göre daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar, HDL alt fraksiyonlarının ateroprotektif özellikler açısından eşit olmadığını göstermiştir. HDL partikülleri, yapı, intravasküler metabolizma ve antiaterojenik aktivite açısından oldukça heterojendir. Küçük, yoğun HDL güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir ancak bu özelliği aterosklerotik dislipidemi durumlarında ortaya çıkmaktadır. HDL'nin işlevsel eksikliği, sıklıkla HDL-kolesterol konsantrasyonunda azalma ve HDL metabolizması ile yapısında değişimlerle birlikte görülür (94). Asztalos ve arkadaşlarının HDL alt fraksiyonları ile ilgili çalışması, büyük HDL<sub>2b</sub> partikül içeriğindeki azalmanın ve küçük- pre $\beta$ 1-HDL partikül içeriğindeki artışın KAH riskiyle belirgin olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (57).

HDL partiküllerinin vazodilatör etkileri de içeren farklı biyolojik işlevleri sadece plazma HDL-kolesterol ölçümüyle anlayamayacağından, özellikle KV risk değerlendirilmesinde HDL işlevlerinin ölçümünün daha yararlı olacağı ortaya konulmuştur (46).

**Sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta grupları arasında genotip dağılımlarına bakıldığında**, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p < 1,00$ ), heterozigot CT genotipinin koroner arter hasta grubunda ( $n=5$ , %11,1) kontrol grubuna ( $n=4$ , %8,9) göre daha fazla bulunduğu gözlenmiştir.

**Lipid düzeylerinin genotiplere göre dağılımına** bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yabancıl tip (wild type) homozigot CC genotipinde kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ve HDL risk değerinin daha düşük, HDL-kolesterol düzeyinin ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $p < 0,46$ ,  $p < 0,27$ ,  $p < 0,23$ ,  $p < 0,17$ ,  $p < 0,26$  ve  $p < 0,58$ ). Yine

istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, heterozigot CT genotipinde kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ve HDL risk değerinin daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $p<0,46$ ,  $p<0,27$ ,  $p<0,23$ ,  $p<0,17$ ,  $p<0,26$  ve  $p<0,58$ ). Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında, CETP polimorfizimli ve Taq1B polimorfizimli bireyler karşılaştırılmış ve HDL-kolesterol değerinin CETP polimorfizimli bireylerde en düşük, Taq1B B<sub>2</sub>B<sub>2</sub> genotipinde en yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.003$ ) (86). Aynı çalışmada, LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-Risk değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,17$ ,  $p<0,35$ ,  $p<0,14$ ) (86).

Çalışmamızda **HDL alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımına** bakıldığında, HDL alt fraksiyonları arasında ateroprotektif partikül olarak bilinen büyük HDL partikülünün homzogiot yabanıl tip (wild type) CC genotipinde (11,00, n=81) heterozigot CT genotipine (8,00, n=9) göre daha fazla bulunduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,03$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,49$ ), HDL alt fraksiyonları arasında aterojenik partikül olarak bilinen küçük HDL partikülünün, heterozigot CT genotipinde (8,00, n=9) homzogiot yabanıl tip (wild type) CC genotipine (7,00, n=81) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

**HDL alt fraksiyonlarının**, dolaşımdaki düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklardan korunma arasındaki ilişki halen açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte, HDL metabolizmasının ve HDL alt fraksiyon dağılımlarının dislipidemik durumlarda değiştiği bilinmektedir (31). Inouye ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma, HDL alt fraksiyonlarının HDL-kolesterol düzeylerinden KKH'nın daha iyi bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (31). HDL<sub>2b</sub> alt fraksiyonunun sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı Nurnberg ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, KAH olan hastalarda HDL<sub>2b</sub> alt fraksiyonunun daha düşük düzeyde olduğu ortaya konulmuştur (34).

Sağlıklı kontrol gruplarının KKH hastaları ile karşılaştırıldığı araştırmalar, KKH olan hastalarda pre- $\beta$  partiküllerinin daha yüksek düzeylerde bulunduğunu ortaya koymuştur (52, 53). Pre- $\beta$ -HDL düzeyleri, dislipidemik durumlar dışlandığında bile, KAH veya İKH olan hastalarda artmıştır (53, 54). Pre- $\beta$ -HDL ile KKH ve miyokard infarktüsünün benzer doğrudan ilişkisi, bilinen risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra bile bulunmuştur (52). KAH olan postmenopozal kadınlar ile sağlıklı kontrol grubunun

karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, pre- $\beta$  HDL düzeyleri daha yüksek, büyük  $\alpha$ -partikülleri ise daha düşük düzeyde bulunmuştur (55). Bu durum, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde HDL alt fraksiyonlarının dağılımının HDL konsantrasyonlarından daha bilgi verici olabildiğini doğrulamaktadır (55). Büyük  $\alpha$ -partikülleri ise KVH'lar ile ters ilişkilidir (56, 57).

**LDL alt fraksiyonlarının genotiplere göre dağılımına** bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,30$ ), LDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük LDL partikülünün heterozigot CT genotipinde (5,00, n=9) yabancıl tip (wild type) homozigot CC genotipine (3,00, n=79) göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

**HDL risk durumunun genotip ve allellere** göre dağılımlarına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,68$ ), HDL risk varlığının homozigot yabancıl tip (wild type) CC genotipinde ve C allelinde daha yüksek, heterozigot CT genotipi ve T allelinde daha düşük olduğu gözlenmiştir.

**Lipid değer aralıklarının sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta** gruplarındaki toplam frekans dağılımına bakıldığında, katılımcıların yüzde 40'ının kolesterol düzeylerinin 200 mg/dl'nin altında, yüzde 77,8'inin trigliserid düzeylerinin 200 mg/dl'nin altında, yüzde 64,4'ünün LDL-kolesterol değerlerinin 130 mg/dl.'nin altında ve yüzde 43,3'ünün HDL-kolesterol değerlerinin 35-44 mg/dl. arasında olduğu görülmektedir. Mahley ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu üzere, çalışmamızda da lipid değer aralıkları benzer şekilde oluşturulmuştur (91).

**Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait LDL risk düzeyleri** karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,28$ ).

**Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait HDL risk düzeyleri** karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,11$ ).

**Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait CETP polimorfizmi genotip ve allel dağılımlarına** bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<1,00$ ), heterozigot CT genotipinin koroner arter hasta grubunda (n=5, %11,1) kontrol grubuna (n=4, %8,9) göre daha fazla bulunduğu gözlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm katılımcıların (sağlıklı kontrol ve koroner arter hasta grupları) **demografik verileri CETP polimorfizmi genotip ve allellerine göre** karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve VYA değerlerinin bakımından, hiç bir değer için gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,30$ ,  $p<1,00$ ,  $p<0,21$ ,  $p<0,90$ ,  $p<0,52$ ,  $p<0,63$ ). Literatüre bakıldığında, farklı ve çarpıcı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Ruan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, VKİ  $27 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan CETP polimorfizimli (Taq1B) grupta, normal kontrol grubuna göre (VKİ $\leq 24$ ) daha fazla HDL-kolesterol artışı saptanmıştır (95). VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerine çıktığında, HDL- kolesterol artışının daha belirgin olduğu gözlenmiş ve Taq1B polimorfizminin, kısmen VKİ'nden bağımsız olarak HDL-kolesterol düzeylerini modüle etmede trigliserid (TG) ile etkileşime girdiği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada, obez grupta (VKİ $>27 \text{ kg/m}^2$ ) normal kontrol grubuna göre (VKİ $\leq 24$ ) HDL-kolesterol düzeyinin daha düşük, TG düzeyinin ise daha yüksek olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (her iki değişken için de  $p<0,01$ ) (95).

**Sigara ve kolesterol ilacı kullanımı ile hipertansiyon, Tip 2 diyabet ve aile öyküsü** varlığı bakımından, **genotipler** ve **alleller** arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<1,00$ ,  $\chi^2=0,12$ ;  $p<0,43$ ,  $\chi^2=1,09$ ;  $p<1$ ,  $\chi^2=0,00$ ;  $p<1,00$ ,  $\chi^2=0,10$  ve  $p<0,67$ ,  $\chi^2=0,60$ ).

Çalışmamıza dahil edilen **sağlıklı kontrol** (n=45) ve **koroner arter hasta** (n=45) **gruplarına ait lipid düzeylerinin genotiplere göre dağılımlarına bakıldığında**, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yabancı tip (wild type) homozigot CC genotipinde kolesterol, TG, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ve HDL riskinin daha düşük, HDL-kolesterol düzeyinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,46$ ,  $p<0,27$ ,  $p<0,23$ ,  $p<0,17$ ,  $p<0,26$  ve  $p<0,58$ ). Yine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte, heterozigot CT genotipinde kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinin ve HDL riskinin daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,46$ ,  $p<0,27$ ,  $p<0,23$ ,  $p<0,17$ ,  $p<0,26$  ve  $p<0,58$ ).

**Sağlıklı kontrol** (n=45) ve **koroner arter hasta** (n=45) **gruplarına ait lipid alt fraksiyon düzeylerinin genotiplere göre dağılımlarına bakıldığında**, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,30$ ), LDL alt fraksiyonları arasında aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük LDL partikülünün heterozigot CT

genotipinde (5,00, n=9) yabancı tip (wild type) homozigot CC genotipine (3,00, n=79) göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.

KVH ve lipoproteinlerin ilişkisi, moleküler araştırmaların odağı olmaya devam etmektedir. Özellikle HDL ve LDL alt fraksiyonlarının oluşumu, hepatik lipaz ve CETP'nden etkilenmektedir. Bu alt fraksiyonları etkileyen genetik belirleyicileri ortaya koymak amacıyla Todur ve arkadaşları tarafından, HDL ve LDL alt fraksiyonları ile CETP ve hepatik lipaz (LIPC) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yapılmıştır (96). 117 sağlıklı kontrol ve 119 koroner arter hastasının dahil edildiği bu çalışmada, gen polimorfizmleri PCR-temelli restriksiyon enzim analizi ve sekanslama ile saptanmıştır. Çalışma sonunda, hiç bir polimorfizm KAH ile ilişkili bulunmamıştır ancak, CETP gen polimorfizminin düşük küçük yoğun LDL (sdLDL) değerleri ile, LIPC gen polimorfizminin ise artmış HDL<sub>3</sub> değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). Daha önceki çalışmalar HDL alt fraksiyonlarından özellikle HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> partiküllerine yoğunlaşmış ve birbirinden farklı sonuçlarla karşılaşılmış olmasına rağmen, her iki partikülün de daha kardiyoprotektif olduğu gösterilmiştir (97, 98). CETP genindeki polimorfizmlerin, CETP aktivitesi, HDL ve LDL partikül büyüklüğü ve KAH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). Todur ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubu ile koroner arter hastaları karşılaştırıldığında, total kolesterol, HDL-kolesterol, HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> değerlerinin kontrol grubunda, total kolesterol/HDL-kolesterol oranı, VLDL değerlerinin ise koroner arter hastaları grubunda fazla olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (tüm değişkenler için p<0,0001) (96). Çalışmada, CETP gen polimorfizmi (rs5882) varlığı ile KAH arasında ilişki bulunmamış ancak V allel taşıyıcılığının sağlıklı kontrol grubunda düşük küçük yoğun LDL (sdLDL) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p<0,03). Ayrıca, V allel taşıyıcılarında total kolesterol, LDL-kolesterol ve sdLDL değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve VV genotipine sahip bireylerin, lipid düşürücü ilaçlara daha iyi yanıt verebileceği öngörülmüştür (96). Bu çalışmada da vurgulandığı üzere, CETP gen polimorfizmi çalışmaları özellikle lipid düşürücü tedaviler için uygun hastaların seçiminde yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamızda, katılımcı sayıları yetersiz olduğundan, değişkenlerin ilişki analizi yapılamamıştır.

İsbir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CETP, Apo E ve lipoprotein lipaz gen polimorfizmlerinin Türklerdeki serum lipid konsantrasyonları üzerine etkisi değerlendirilmiştir (100). Çalışmada, kontrol grubu ile koroner arter hastalarının CETP

gen polimorfizmleri ve HDL-kolesterol düzeyleri karşılaştırılmıştır. VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile total kolesterol ortalamalarının koroner arter hastaları grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklı olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p<0,004$  ve  $p<0,001$ ). Ayrıca, sigara içme bakımından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,003$ ). Genotip ve allel dağılımına bakıldığında,  $M_1$  alleli ve  $M_{sp}M_1M_1$  genotipinin koroner arter hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (100). Aynı çalışmada, koroner arter hasta grubunda CETP  $M_{sp} M_1$  alleli taşıyıcılarında,  $M_{sp}M_2$  taşıyıcılarına göre total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $p<0,021$ ). Kontrol grubunda ise  $M_{sp}M_2$  alleli taşıyıcılarında daha yüksek HDL-kolesterol düzeyleri görülmüştür ( $p<0,012$ ). Çalışma sonunda, koroner arter hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında HDL-kolesterol serum düzeyleri üzerine CETP  $M_{sp}M_1$  ve ApoE gen polimorfizmlerinin Türklerde önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (100).

**Toplam sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait LDL risk düzeylerinin genotip ve allellere göre dağılımlarına bakıldığında;** gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,27$ ). Bu sonucun, gruplar arası anlamlı farkı saptamada yetersiz katılımcı sayılarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

**Sağlıklı kontrol (n=45) ve koroner arter hasta (n=45) gruplarına ait HDL alt fraksiyon düzeylerinin genotiplere göre dağılımlarına bakıldığında,** HDL alt fraksiyonları arasında ateroprotektif partikül olarak bilinen büyük HDL partikülünün homozigot yabanıl tip (wild type) CC genotipinde (11,00, n=81) heterozigot CT genotipine (8,00, n=9) göre daha fazla bulunduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,03$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,49$ ), HDL alt fraksiyonları arasında aterojenik partikül olarak bilinen küçük HDL partikülünün, heterozigot CT genotipinde (8,00, n=9) homozigot yabanıl tip (wild type) CC genotipine (7,00, n=81) göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Sodre ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı normolipidemik bireylerde HDL alt fraksiyonları değerlendirilmiştir (101). Çalışma, kolesterol düzeylerinden (200 mg/dl.'nin altı) bağımsız olarak, KKH'nın HDL-kolesterol düzeyleriyle ters ilişkili olduğunu ve HDL-Risk değerini yansıtan total kolesterol/HDL-kolesterol oranının yüksek riskli bireyleri belirlediğini göstermiştir. Aynı çalışmada, sağlıklı kadınlarda

erkeklere göre total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0,005$ ). Kadınlarda HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> partikül düzeylerinin erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüş, VKİ açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p<0,05$ ) (101).

Thompson ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında, CETP genotipleri ile lipid düzeyleri ve koroner risk arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, 1970 ile 2008 yılları arasında yayınlanmış araştırmalar incelenmiştir (102). Bu derlemeye göre, sık görülen CETP genotiplerinin (ör: Taq1B, 1405 V, -629 C>A gibi) CETP kitlesi ve aktivitesini yaklaşık yüzde beş ile on arası azalttığı, HDL-kolesterol ve Apo-A1'i yaklaşık yüzde üç ile beş kadar arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada, özellikle HDL-kolesterol ve Apo-A1 düzeylerindeki bu farklılığın, sigara içen ve içmeyen bireyler arasında gözlenen farklılığa eş değer olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, genetik olarak CETP'ndeki azalmaların aracılık ettiği artmış HDL-kolesterol düzeylerine sahip bireylerin, koroner risklerinin hafifçe azalmış olabileceğine dikkat çekilmiştir. Aynı çalışmada, belirli CETP genotiplerinin CETP aktivitesinde ılımlı inhibisyon, hafifçe artmış HDL-kolesterol düzeyleri ve koroner riskle zayıf ters ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur (102).

Çalışmamıza dahil edilen **sağlıklı kontrol** (n=45) ve **koroner arter hasta** (n=45) **gruplarına ait HDL risk durumunun genotip ve allellere** göre dağılımına bakıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla birlikte ( $p<0,68$ ), HDL riski (-) gruplar arasında homozigot yabancıl tip (wild type) CC genotipi ve C alleli oranlarının daha yüksek, heterozigot CT genotipi ve T alleli oranlarının ise daha düşük olduğu gözlenmiştir.

HDL partiküllerinin yapısal ve kompozisyonel analizleri, spesifik biyolojik işlevler gösteren alt fraksiyonların belirlenmesini, KV riskin saptanmasını ve yeni belirleyici maddelerin (marker) açığa çıkarılmasını sağlayabilecektir (46). Vasküler hastalığı olan hastaların, kolesterol düşürücü yoğun tedavilere rağmen (özellikle statin tedavisi) KVH riskleri devam etmektedir (103). Bu riski azaltmaya yönelik yeni terapötik ajanlarla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Söz konusu ajanların önemli hedeflerinden biri CETP inhibisyonudur. Bu amaçla planlanmış çalışmalardan biri de, bir CETP inhibitörü olan Anacetrapib'in lipid modifikasyonu yoluyla etkilerinin değerlendirildiği REVEAL çalışmasıdır (103). Ağustos 2011 ile Ekim 2013 arasında Avrupa, Kuzey Amerika ve Çin'den 30 bin 449 bireyin dahil edildiği çalışmada, katılımcılar günlük 100 mg.

anacetrapib ve eşdeğer plaseboya randomize edilmiştir. REVEAL çalışması, etkin statin tedavisine ek olarak verilen anacetrapibin etkinlik ve güvenliliğine dair güçlü bir değerlendirme sağlayacaktır. Çalışma sonuçlarının 2017 yılının sonlarına doğru açıklanması planlanmaktadır (103).

Wang ve arkadaşları tarafından dokuz ayrı olgu-kontrol çalışmasının incelendiği bir meta-analizde, 8623 MI olgusu ve 8564 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir (104). CETP genindeki yedi işlevsel polimorfizm ile MI riski arasında ilişkinin araştırıldığı meta-analizde, bir CETP gen polimorfizminin özellikle beyaz ırktan bireyler arasında artmış MI riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Bu çalışma, erken MI tanısında CETP gen polimorfizmlerinin potansiyel biyobelirteçlerden olabileceğini ortaya koyması bakımından önemlidir. CETP gen polimorfizmini saptamak amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmaların çoğunda restriksiyon enzimleri kullanılmasına karşın, Meiner ve arkadaşları ile Zee ve arkadaşlarının çalışmasında sekanslama yöntemi kullanılmıştır (105, 106).

On yedi ülkeden altı yüzden fazla toplumun sağlığının değerlendirildiği PURE Çalışması'nda, kentsel ve kırsal kesimdeki sağlıkla ilişkili farklılıklar incelenmiştir (107, 108). Yüksek, orta ve düşük gelirli ülkelerin araştırıldığı çalışmada, KVH yükünün tüm gelir gruplarında benzer olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada, KVH kökenli ölümlerin kentsel kesimde daha fazla olduğu gösterilmiştir (107,108). Bu durumun, KVH'nin ekonomik yükünün artışında önemli bir etken olduğu açıktır. Çözümün girişimsel tedavilerden çok, KAH'nin önlenmesinde olacağı vurgulanmıştır (107). Yapılacak moleküler çalışmalar, uygun hastaların seçimine olanak sağlayarak, ilaç tedavi maliyetinin azaltılmasına katkıda bulunabilecektir.

KVH ve CETP polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yüksek lisans ve doktora tezi çalışmaları da yayınlanmıştır. 2000 yılında yapılmış olan Yılmaz'ın doktora tezi çalışmasında, MI geçirmiş hastalarda risk faktörü olarak CETP polimorfizmleri incelenmiştir (109). Çalışmada, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, VKI'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p < 0,01$ ,  $0,076$ ). Genotipler açısından karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızdan farklı olarak,  $M_1 M_1$  genotipinin MI geçirmiş olanlarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Lipid düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında, yine bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmiştir.  $M_1 M_1$



genotipini taşıyanlarda M<sub>1</sub>M<sub>2</sub> genotipini taşıyanlara göre total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p<0,026, p<0,063). Allellere göre karşılaştırıldığında, M<sub>2</sub> allellini taşıyanlarda total kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin M<sub>1</sub> allele göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla p<0,021 ve p<0,046). Sık gözlenen CETP gen polimorfizmlerinden olan Taq1B polimorfizmi bakımından gruplar arasında fark saptanmamıştır ancak, Taq1B allel varlığının MI riskini 1,21 kat arttırdığı gösterilmiştir (109).

2010 yılında yapılmış ve MI geçirmiş koroner arter hastalarında CETP gen polimorfizmlerinin araştırıldığı Yanmaz'ın tez çalışmasında, grupların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır (110). Bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak bu çalışmada, sigara içenlerin koroner hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,000). Bizim çalışmamızda hipertansiyon, Tip 2 Diyabet ve aile öyküsü koroner arter hasta grubunda daha fazla iken (sırasıyla p<0,00, p<0,00 ve p<0,02), Yanmaz V.'nin çalışmasında gruplar arasında hiç bir değişken bakımından gruplar arasında farklı olmadığı görülmüştür (sırasıyla p<0,28, p<1,00, p<1,00). Lipid değerlerine bakıldığında, bizim çalışmamızın aksine, HDL-kolesterol değerinin koroner arter hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p<0,000). Sonuçlardaki bu farklılığın hasta gruplarının özelliklerinden ve grupların sayıca farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada Taq1B CETP gen polimorfizmi bakımından karşılaştırıldığında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,94) (110).

2012 yılında kardiyoloji alanındaki bir başka tez çalışmasında, HDL-kolesterol düzeyi yüksek olan koroner arter hastası ve kontrol grubunda HDL alt fraksiyonları, CETP aktivitesi ve CETP miktarı karşılaştırılmıştır (111). Demografik özelliklerin dağılımına bakıldığında, bizim çalışmamız ile benzer ve farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Kunak'ın çalışmasında da, bizim çalışmamız ile benzer şekilde, sigara içme bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p<0,11). Bizim çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmada VKİ ortalamalarının da hasta ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı gözlenmiştir (p<0,77). Ayrıca, yine bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak ancak Yanmaz'ın çalışmasına benzer şekilde,

hipertansiyon, diyabet ve aile öyküsü bakımından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p<0,23$ ,  $p<0,14$  ve  $p<0,23$ ). Bu durumun grupların özellik ve sayıca farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Lipid düzeylerinin dağılımına bakıldığında, bizim çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde, grupların total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinin ve HDL-alt fraksiyonlarının da benzer olduğu görülmüştür (111).

Pirim'in 2014 yılında yaptığı doktora tezi çalışmasında, 683 İspanyol olmayan beyaz ve 788 Afrikalı siyah ırktan bireyde, bizim incelediğimiz rs5883 CETP gen polimorfizmini de içeren (C>T) CETP polimorfizmi ve ilişkili lipid parametrelerinin dağılımı araştırılmıştır (112). Çalışmada, her iki popülasyonda da, gen polimorfizmlerinin sadece HDL-kolesterol ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sık görülen polimorfizmlerin yanında, lipid özellikleri etnik gruplara göre listelenmiş ve yeni varyantlar da gösterilmiştir (112).

Sonuç olarak, koroner arter hastalığı gelişmesinde CETP gen polimorfizmi ile LDL ve HDL alt fraksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmada, 45 koroner arter hastası ve 45 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Gruplarımızın sayısı az olmakla birlikte, çalışma sonunda önemli olduğuna inandığımız veriler elde edilmiştir. Demografik özelliklere bakıldığında, sayısal değişkenlerden VKİ'nin koroner arter hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Tıbbi özgeçmişler karşılaştırıldığında, KAH'nın önemli risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve Tip 2 Diyabet görülme sıklıklarının ve aile öyküsü varlığının koroner arter hastalarında daha fazla olduğu gözlenmiştir. Cinsiyete göre gruplar karşılaştırıldığında, koroner arter hasta grubunda sigara içen kadın sayısının daha fazla olduğu, sigara içen erkeklerde ise HDL-kolesterol değerlerinin daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde, HDL-kolesterol ve büyük HDL partikül değerlerinin sigara içenlerde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Beklenenin aksine, aterosklerotik partikül olarak bilinen küçük HDL partikül düzeyinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Genotipler arasında HDL alt fraksiyon dağılımına bakıldığında, büyük HDL partikülünün mutant CT genotipinde daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Tüm bu bulgular, literatürdeki makaleler ve tez çalışmalarından elde edilen sonuçlarda da görüldüğü üzere, CETP polimorfizmi, HDL ve LDL alt fraksiyonları ile KAH ilişkisine dair halen farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Sadece plazma lipid

düzeylelerinin değil, lipoprotein alt fraksiyon düzeylelerinin de moleküler olarak incelenmesi, KAH riskinin saptanmasında yararlı olabilir. Planlanacak çok merkezli, multidisipliner çalışmaların, dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden olan KAH riskini hastalık gelişmeden saptayabilmek, tedavi için uygun hastaları belirleyebilmek ve KAH'nın ekonomik yükünü azaltabilmek açısından gerekli ve yol gösterici olacağına inanıyoruz.



## KAYNAKLAR:

1. Gaziano T.A. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation*. 2005; 112:3547. Alıntı: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, PA. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 530.
2. Beaglehole R ve ark. Poverty and human development. The global implications of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007; 116:1871. Alıntı: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, PA. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 530.
3. Schoen J.F., Mitchell N.R. The Heart. In: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, PA. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 530, 545.
4. World Health Organization (WHO), The atlas of heart disease and stroke. Erişim adresi: <http://www.who.int/gho/ncd/en/>. Erişim tarihi: 18.09.2016.
5. World Health Organization (WHO), Global Health Observatory (GHO) data, Noncommunicable diseases (NCD). Erişim adresi: <http://www.who.int/gho/ncd/en/>. Erişim tarihi: 18.09.2016.
6. World Health Organization (WHO), World health statistics 2015, Part II. Global health indicators. Table 2. Cause-specific mortality and morbidity, 2015; 68. Erişim adresi: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf). Erişim tarihi: 22.09.2016
7. Tokgözoğlu L. ve Kaya E.B. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: from past to present. *J Atheroscler Thromb*. 2008; 15: 286-291.
8. Barquera S. ve ark. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Archives of Medical Research*. 2015; 46: 328-338.

9. Schoen J.F., Mitchell N.R. The Heart. In: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, P.A., 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 530, 545.
10. Mitchell N.R., Schoen J.F. Blood Vessels. In: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, P.A., 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 496-504.
11. Miller D. ve ark. Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. *J Am Cardiol.* 2007; 49: 1589.
12. Oliveira H.C.F. ve Faira E.C. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. *Life.* 2011; 63(4): 248-257.
13. Thompson J.F., Wood L.S., Pickering E.H., ve ark. High-density genotyping and functional SNP localization in the CETP gene. *Journal of Lipid Research.* 2008; 48: 434-443.
14. Lipids module 1: lipid metabolism and its role in atherosclerosis. *The British Journal of Cardiology.* [serial online] Erişim adresi: <https://bjcardio.co.uk/2015/07/lipids-module-1-lipid-metabolism-and-its-role-in-atherosclerosis-2-2/>. Erişim tarihi: 20.09.2016.
15. Boekholdt S.M. ve Thompson J.F. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res.* 2003; 44: 1080-1093. Alınır: Kolovou G., Mihas C., Anagnostopoulou K., Kolovou V., Giannakopoulou V., Kostakou P., ve ark. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and effectiveness of lipid lowering atorvastatin. *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* 2010; 4: 297-301.
16. Yılmaz H., İsbir T., Ağaçhan B., Karaali Z.E. Effects of cholesterol ester transfer protein Taq1B gene polymorphism on serum lipid levels in Turkish coronary disease patients. *Cell Biochemistry and Function.* 2005; 23: 23-28.
17. Kallend D. CETP, human genome and cardiovascular outcomes. *Swiss Med Weekly.* 2010; 140(21-22): 294-296.

18. Durrington P.N. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors. *The British Journal of Cardiology*. 2012; 19: 126-33. doi:10.5837/bjc.2012.024.
19. Glew R.H. Lipid Metabolism 22, Pathways of metabolism of special Lipids. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry, With Clinical Correlations*. India. 7<sup>th</sup> ed. MPS Limited, A Macmillan Company, John Wiley&Sons, Inc. 2011: 724.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-97.
21. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115. Alinti: Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster C.J. ed. *Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease*, Philadelphia, PA. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier Company, 2010: 499
22. Abraham G. ve ark. Towards to Molecular Systems Model of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16:488.
23. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115. Cited in Abraham G., Bhalala O.G., de Bakkeri P.I.W. Towards to Molecular Systems Model of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 488.
24. Silverthorn D.U., with contribution by Johnson B.R. and Ober W.C., Garrison C.W., Silverthorn A.C. 5th ed. *Human Physiology, An Integrated Approach*. Pearson Education, Inc., Benjamin Cummings: San Francisco; 2010: 538.
25. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. 6<sup>th</sup> ed. *Molecular Biology of The Cell*. Garland-Science, Taylor&Francis Group, LLC: New York; 2015: 733.

26. Silverthorn D.U., with contribution by Johnson B.R. and Ober W.C., Garrison C.W., Silverthorn A.C. 5th ed. *Human Physiology, An Integrated Approach*. Pearson Education, Inc., Benjamin Cummings: San Francisco; 2010: 153.
27. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. 6<sup>th</sup> ed. *Molecular Biology of The Cell*. Garland-Science, Taylor&Francis Group, LLC: New York; 2015: 731.
28. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. 6<sup>th</sup> ed. *Molecular Biology of The Cell*. Garland-Science, Taylor&Francis Group, LLC: New York; 2015: 734.
29. Rifai N., Bachorik P.S., Albers J.J. Çeviren: Prof. Dr. Hergenç G. Lipitler, Lipoproteinler ve Apolipoproteinler. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., Çeviri Editörü Prof. Dr. Aslan D., *Tietz – Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskıdan çeviri, Palme Yayınları, 2005: 478.
30. Inouye M. ve ark. An immune response network associated with blood lipid levels. *PLoS Genet*. 2010; 6: e10001113. Alıntı: Abraham G. ve ark. Towards to Molecular Systems Model of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 488.
31. Inouye M, Kettunen J, Soininen P, Silander K, Ripatti S, Kumpula L.S. ve ark. Metabonomic, transcriptomic, and genomic variation of a population cohort. *Mol Syst Biol*. 2010; 6: 441.
32. Laurila P.P., Surakka I., Sarin A.P., et al. Genomic, transcriptomic and lipidomic profiling highlights the role of inflammation in individuals with low-high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 847-857.
33. Unger E.R., Piper M.A., Border B.G. Çeviren: Prof. Dr. Haklar G. Nükleik Asit Teknikleri. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., Çeviri Editörü Prof. Dr. Aslan D., *Tietz – Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskıdan çeviri, Palme Yayınları, 2005: 204

34. Nurnberg S.T., Cheng K., Raiesdana A., ve ark. Coronary Artery Disease Associated Transcription Factor TCF21 Regulates Smooth Muscle Precursor Cells That Contribute to the Fibrous Cap. *PLOS Genetics*. 2015. doi: 10.1371/journal.pgen.1005155.
35. Snider M.D., Mc Garry J.D. (merhum), Hanson R.W. Lipid Metabolism I: Synthesis, Storage and Utilization of Fatty Acids and Triacylglycerols. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, Philadelphia, 7<sup>th</sup> ed. John Wiley&Sons, Inc. 2011: 674.
36. Glew R.H. Lipid Metabolism 11. Pathways of Metabolism of Special Lipids. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, Philadelphia, 7<sup>th</sup> ed. John Wiley&Sons, Inc. 2011: 708.
37. Glew R.H. Lipid Metabolism 11. Pathways of Metabolism of Special Lipids. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, Philadelphia, 7<sup>th</sup> ed. John Wiley&Sons, Inc. 2011: 718
38. Silverthorn D.U., with contribution by Johnson B.R. and Ober W.C., Garrison C.W., Silverthorn A.C. 5th ed. *Human Physiology, An Integrated Approach*. Pearson Education, Inc., Benjamin Cummings: San Francisco; 2010: 733.
39. Rifai N., Bachorik P.S., Albers J.J. Çeviren: Prof. Dr. Hergenç G. Lipitler, Lipoproteinler ve Apolipoproteinler. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., Çeviri Editörü Prof. Dr. Aslan D., *Tietz – Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskıdan çeviri, Palme Yayınları, 2005: 474.
40. Glew R.H. Lipid Metabolism 11. Pathways of Metabolism of Special Lipids. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, Philadelphia, 7<sup>th</sup> ed. John Wiley&Sons, Inc. 2011: 722.
41. Rifai N., Bachorik P.S., Albers J.J. Çeviren: Prof. Dr. Hergenç G. Lipitler, Lipoproteinler ve Apolipoproteinler. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., Çeviri Editörü Prof. Dr. Aslan D., *Tietz – Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskıdan çeviri, Palme Yayınları, 2005: 477.



42. Glew R.H. Lipid Metabolism 22, Pathways of Metabolism of Special Lipids. In: Devlin T.M. ed. *Textbook of Biochemistry, With Clinical Correlations*. India. 7<sup>th</sup> ed. MPS Limited, A Macmillan Company, John Wiley&Sons, Inc. 2011: 725.
43. Hall J. ve Qiu X., Structural ad biophysical insight to cholesteryl ester-transfer protein., *Biochemical Society Transactions*. 2010; 39(4): 1000-1005.
44. U. Zeybek, T. Isbir, H.A. Ergen, H. Yılmaz, N. Hekim ve E. Akoglu. Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Taq1B polymorphism in renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 2006; 38: 1382-138
45. Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., et al. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
46. Camont L. ve ark. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*. 2011; 17: 594-603. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L. ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
47. Rifai N., Bachorik P.S., Albers J.J. Çeviren: Prof. Dr. Hergenç G. Lipitler, Lipoproteinler ve Apolipoproteinler. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., Çeviri Editörü Prof. Dr. Aslan D., *Tietz – Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. Baskıdan çeviri, Palme Yayınları, 2005: 479.
48. Tian L.ve Fu M. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations. *Lipids Health Dis*. 2010;9:118. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.

49. Drexel H., Amann F.W., Rentsch K., ve ark. Relation of the level of high density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992; 70:436-440. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., et al. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
50. Yang Y., ve ark. Relationship between plasma lipids and HDL subclasses. *Clin Chim Acta.* 2005;354:49-58. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
51. Guey LT, ve ark. Relation of increased prebeta-1 highdensity lipoprotein levels to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 360–366. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
52. Sethi AA, Sampson M, Warnick R, ve ark. High pre-beta1 HDL concentrations and low lecithin: cholesterol acyltransferase activities are strong positive risk markers for ischemic heart disease and independent of HDL-cholesterol. *Clin Chem.* 2010; 56: 1128–1137. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
53. Suzuki M, Wada H, Maeda S, Saito K, Minatoguchi S, Seishima M. Increased plasma lipid poor apolipoprotein A-I in patients with coronary artery disease. *Clin Chem.* 2005; 51: 132–137. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
54. Tashiro J, Miyazaki O, Nakamura Y, ve ark. Plasma prebeta1-HDL level is elevated in unstable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2009; 204: 595–600.

55. Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, ve ark. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 575–579.
56. Asztalos BF, Batista M, Horvath KV, ve ark. Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 847–852. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
57. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, ve ark. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24: 2181-2187. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
58. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, ve ark. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2185–2191. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
59. Matsuura F. ve ark. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1435–1442. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
60. Miwa K, Inazu A, Kawashiri M, ve ark. Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP-deficient patients. *Clin Chim Acta.* 2009; 402: 19–24. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.

61. Plengpanich W, Le Goff W, Poolsuk S, Julia Z, Guerin M, Khovidhunkit W. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis*. 2011; 216: 370–373. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
62. Kontush Ave Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 342–374. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
63. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, ve ark. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 1675–1681. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
64. Norata G.D. ve ark. Modified HDL: biological and physiopathological consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16: 371–386. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
65. Pirillo A. ve ark. The 15-lipoxygenase-modified high density lipoproteins 3 fail to inhibit the TNFalpha-induced inflammatory response in human endothelial cells. *J Immunol*. 2008; 181:2821–2830. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
66. Pirillo A. ve ark. 15-Lipoxygenase-mediated modification of high-density lipoproteins impairs SR-BI- and ABCA1-dependent cholesterol efflux from macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1761: 292–300. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.

- 67.** Pirillo A, Uboldi P, Ferri N, Corsini A, Kuhn H, Catapano AL. Upregulation of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human endothelial cells by modified high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 428: 230–233. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
- 68.** Catalano G, Julia Z, Frisdal E, ve ark. Torcetrapib differentially modulates the biological activities of HDL2 and HDL3 particles in the reverse cholesterol transport pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 268–275. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
- 69.** Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, ve ark. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1132–1138. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
- 70.** Bellanger N, Julia Z, Villard EF, ve ark. Functionality of postprandial larger HDL2 particles is enhanced following CETP inhibition therapy. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 160–168. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.
- 71.** Pan J, Shilian P, Ishida B, ve ark. Effect of niacin on prebeta-1 high-density lipoprotein levels in diabetes. *Metabolism.* 2011; 60: 292–297. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; (124): 116-125.

72. Tall A.R., Functions of cholesterol ester transfer protein and relationship to coronary artery disease risk. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010; (4): 389-393. Alıntı: Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L., ve ark. High-density lipoprotein subfractions – what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013; (124): 116-125.
73. Ordovas J.M. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): should we be measuring them? *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38 (10): 945–949.
74. Ridker PM, Pare' G, Parker AN, ve ark. Polymorphism in the CETP Gene Region, HDL Cholesterol, and Risk of Future Myocardial Infarction Genomewide Analysis Among 18 245 Initially Healthy Women From the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(1): 26–33.
75. Thompson J.F. ve ark. CETP polymorphisms associated with HDL cholesterol may differ from those associated with cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2005; 181(1): 45–53.
76. Witt S., ve ark. Establishing a novel automated magnetic bead-based method for the extraction of DNA from a variety of forensic samples. *Forensic Sci Int Genet*. 2012; 6(5): 539-457.
77. Li X, Wu Y, Zhang L. ve ark. Comparison of three common DNA concentration measurement methods. *Anal Biochem*. 2014; 451: 18-24.
78. Mhlanga, M.M ve Malmberg, L. Using molecular beacons to detect single-nucleotide polymorphisms with real-time PCR. *Methods*. 2001; 25: 463-471.
79. NCBI, SNP, rs5883. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs5883>. Erişim Tarihi: 12.07.2017.
80. Muniz N. Measurement of Plasma Lipoproteins by Electrophoresis on Polyacrylamide Gel. *Clin Chem*. 1977; 23: 1826-1833.

81. World Health Organization (WHO), Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment, Geneva Switzerland. 2005. Erişim Tarihi: 28.03.2017. Alıntı: Beaglehole R et al. Poverty and human development. The global implications of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007; 116: 1871.
82. Leeder S.R. ve ark. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies. New York, Columbia University 2004. Alıntı: Beaglehole R et al. Poverty and human development. The global implications of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007; 116: 1871.
83. WHO, 2017 Statistics Part 2, Status of The Health-Related SDGs, s.29-31, Erişim Adresi: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2017/EN\\_WHS2017\\_Part2.pdf?ua=1](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/EN_WHS2017_Part2.pdf?ua=1). Erişim Tarihi: 02.06.2017.
84. Onat A., Karakoyun S., Akbaş T. ve ark. TEKHARF 2014 Taraması ve Türkiye’de coğrafı blgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı, *Türk Kardiyoloji Dern Arş*. 2015; 43 (4): 331-332.
85. Millan J., Pinto X., Munoz A. ve ark. Lipoprotein Ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 757-765.
86. Hsu L-A., Ko Y-L., Hsu K-H. ve ark. Genetic variations in the cholesteryl ester transfer protein gene and high density lipoprotein cholesterol levels in Taiwanese Chinese. *Hum Genet*. 2002; 110: 57-63. Alıntı: Ruan X., Ma L., Wang S. ve ark. Association of Two CETP Polymorphisms With HDL Levels in the Chinese Obese Population. *Obesity*. 2009; 17(12): 138.
87. WHO, Obesity and Overweight, Fact Sheet. Erişim Adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Erişim Tarihi: 20.04.2017.
88. Ujcic-Voortman J., Bos G., Baan C.A., Uitenbroek D.G., Verhoeff A.P., Seidell J.C. Ethnic differences in total and HDL cholesterol among Turkish, Moroccan and Dutch ethnic groups living in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Public Health*. 2010; 10: 740.

- 89.** Prof. Dr. Mahley R.W., Prof. Dr. Bersot T.P. Low Levels of High-Density Lipoproteins in the Turkish Population: A Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Türk Kardiyoloji Dern Arş.* 1999; 27: 37-43.
- 90.** Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996; 276: 882–888. Alıntı: Millan J., Pinto X., Munoz A. ve ark. Lipoprotein Ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management.* 2009; 5: 757-765.
- 91.** Mahley R.W., Palaoğlu E.K., Atak Z. ve ark. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research.* 1995; 36: 839-859.
- 92.** Hodoğlugil U. ve ark. An interaction between the Taq1B polymorphism of cholesterol ester transfer protein and smoking is associated with changes in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Clin Genet.* 2005; 68: 118-127.
- 93.** Devi A., ve ark. Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Gene -629C/A Polymorphism with Angiographically Proven Atherosclerosis. *Ind J Clin Biochem.* 2017; 32(2): 235-238.
- 94.** Kontush A ve Chapman MJ: Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006; 3: 144-153. Alıntı: a) Tian L. ve Fu M. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 118. Alıntı: b) Cheung MC. ve ark. Altered particle size distribution of apoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *J Lipid Res.* 1191; 32: 383-394.
- 95.** Ruan X., Ma L., Wang S. ve ark. Association of Two CETP Polymorphisms With HDL Levels in the Chinese Obese Population. *Obesity.* 2009; 17(12): 138.



96. Todur S.P., Ashavaid T.F. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Ind J Clin Biochem.* 2013; 28(2): 116–123.
97. Salonen J.T., Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. HDL, HDL2 and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation.* 1991; 84(1): 129–39. Alıntı: Todur S.P., Ashavaid T.F. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Ind J Clin Biochem.* 2013; 28(2): 116–123.
98. Stampfer M.J., Sacks F.M., Salvini S, Willett W.C., Hennekens C.H. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1991; 325: 373–81. Alıntı: Todur S.P., Ashavaid T.F. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Ind J Clin Biochem.* 2013; 28(2): 116–123.
99. Boekholdt S.M., Kuivenhoven J.A., Hovingh G.K., Jukema J.W., Kastelein J.J., van Tol A. CETP gene variation: relation to lipid parameters and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(4): 393–398. Alıntı: Todur S.P., Ashavaid T.F. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Ind J Clin Biochem.* 2013; 28(2): 116–123.
100. İsbir T., Yılmaz H., Ağaçhan B. ve Karaali Z.E. Cholesterol Ester Transfer Protein, Apolipoprotein E and Lipoprotein Lipase Genotype in Patients With Coronary Artery Disease in the Turkish Population. *Clin Genet.* 2003; 64: 228-234.
101. Sodre F.L., Castanho V.S., Castilho L.N., de Barras-Mazon S. ve de Faria E.C. High-Density Lipoprotein Subfractions in Normolipidemic Individuals Without Clinical Atherosclerosis Lipoprotein Subfractions in an Adult Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2006; 20: 113-117.

- 102.** Thompson A., Di Angelantonio E., Sarwar N. ve ark. Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein Genotypes With CETP Mass and Activity, Lipid Levels, and Coronary Risk. *JAMA*. 2008; 299 (23): 2777-2788.
- 103.** REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Chen E. ve ark. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)—A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2017; 187: 182-90.
- 104.** Wang Q, Zhou S-B., Wang L-J. ve ark. Seven Functional Polymorphisms in the CETP Gene and Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88118.
- 105.** Meiner V, Friedlander Y, Milo H. ve ark. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Genetic Variation and Early Onset of Non-fatal Myocardial Infarction. *Ann Hum Genet*. 2008; 72(Pt 6): 732–741. Alıntı: Wang Q, Zhou S-B., Wang L-J. ve ark. Seven Functional Polymorphisms in the CETP Gene and Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88118.
- 106.** Zee R.Y., Cook N.R., Cheng S. ve ark. Multilocus Candidate Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction: a population-based, prospective genetic analysis. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2): 341–348. Alıntı: Wang Q, Zhou S-B., Wang L-J. ve ark. Seven Functional Polymorphisms in the CETP Gene and Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88118.
- 107.** Spencer S. Lessons From the PURE Study. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014; 52.
- 108.** Yusuf S, Rangarajan S, Teo K ve ark. PURE Investigators. Cardiovascular Risk and Events in 17-Low-, Middle, and High Income Countries. *N Engl J Med*. 2014; 371: 818–827. Alıntı: Spencer S. Lessons From the PURE Study. *Global Cardiology Science and Practice*. 2014; 52.

109. Yılmaz H., *Miyokard İnfarktüsü Geçirmiş Hasta Grubunda Risk Faktörü Olarak Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP) Gen Lokosundaki Kritik Polimorfizmlerin İncelenmesi*, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2000.
110. Yanmaz V., *Myokard İnfarktüsü Hastalarda PON1 ve CETP Polimorfizmleri ve Paraoksonaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması*, Atatürk Üniversitesi, 2010.
111. Kunak T., *HDL-K Düzeyi Yüksek Olmasına Rağmen Koroner Ateroskleroza Olan Hastaların APO A, APO B, CETP ve HDL Alt Gruplarının Ateroskleroza Olmayanlar ile Karşılaştırılması*, Ankara, Gazi Üniversitesi, 2012.
112. Pirim D., *Variants Discovery in The LPL and CETP Genes and Their Associations With Plasma Lipid and Apolipoprotein Levels*, Pittsburgh, University of Pittsburgh, 2014.