

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

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA HDL
ALTFRAKSİYONLARI VE SCARB1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HÜSEYİN AYHAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay İSBİR

İstanbul-2017

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program : Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Tez Başlığı : Koroner Arter Hastalığında HDL Altfraksiyonları ve SCARB1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Tez Sahibi : Hüseyin Ayhan

Sınav Tarihi : 17 Ocak 2017

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı (Danışman)	Prof. Dr. Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D /Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Bedia Çakmakoglu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Arzu Ergen İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 27/01/2017 tarih ve 2017/02-01 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

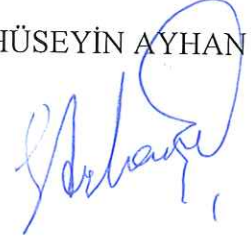


Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

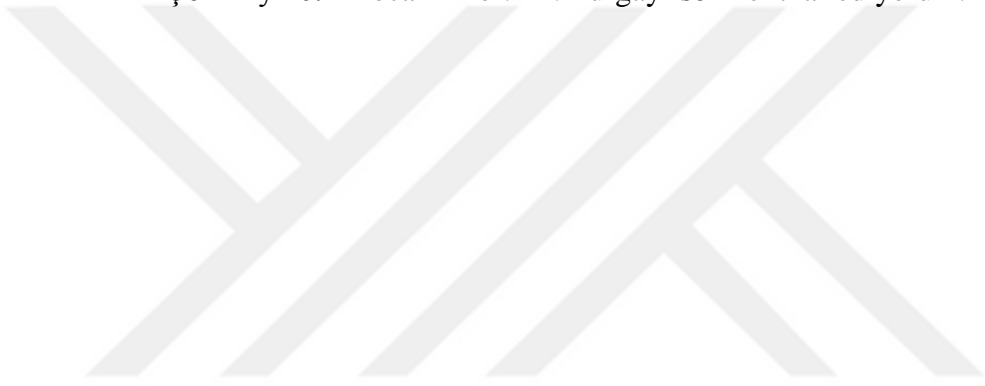
Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları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

HÜSEYİN AYHAN



İTHAF

Çok Kıymetli Hocam Prof. Dr. Turgay İsbir' e ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince hem akademik hem de kişisel gelişimime katkı sağlayan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Turgay İsbir' e,

Tez çalışmam süresince her aşamada göstermiş olduğu desteğinden dolayı Dr. Seda Güleç Yılmaz' a

Yardımlını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Nihan Bilgin' e,

Moleküler Tıp ailesinin çok değerli üyeleri Dr. Selvi Duman' a, Msc. Murat Altıncılıç' a, Hüseyin Kilili' ye,

Hayatımın her aşamasında bana destek veren sevgili annem Rahime Ayhan' a, babam Hayrettin Ayhan' a ve ablam Yurdanur Ayhan' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ABSTRACT	xii
ÖZET	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Koronar Arter Hastalığı	3
2.2.Ateroskleroz	3
2.2.1.Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.3. Normal Arter Yapısı	6
2.4.Aterosklerotik Lezyonda Bulunan Hücreler	6
2.4.1.Endotelyum	6
2.4.2.Düz Kas	7
2.4.3.Monosit Türevli Makrofajlar	8
2.4.4.Plateletler	8
2.5.Hasara Yanıt Hipotezi	9
2.6.Ateroskleroz Lezyonları	10
2.6.1.Yağlı Çizgi Oluşumu	10
2.6.2.Fibröz Plak	12
2.6.3.Komplike Lezyonlar	12
2.7.Aterosklerotik Lezyonların Tipleri	12
2.8.Ateroskleroz Süreci	13
2.8.1. Ateroma Oluşumu	13
2.8.2. Erken Fibroaterom	14
2.8.3. İleri Ateroma: İnce Başlıklı Fibroateroma ve Kopması	14
2.8.4.Aterosklerotik Plak Oluşumu	14
2.9.Plazma Lipoproteinleri	15
2.9.1.Şilomikronlar	15
2.9.2.Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)	16
2.9.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL)	16
2.9.4.Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler	16
2.10.Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein	17
2.10.1.HDL Yapısı	17
2.10.1.1.Ters Kolesterol Taşınımı	17
2.10.1.2.ApoA-I	18

2.10.1.3.ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A1	19
2.10.1.4.ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı G1	19
2.10.1.5. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz	19
2.10.1.6.Kolesterol Ester Transfer Protein	20
2.10.2.HDL' nin Özellikleri	20
2.10.2.1.HDL' nin Antioksidan Özelliği	20
2.10.2.2.Anti-İnflamatuar Etkisi	20
2.10.2.3.HDL' nin Vazoreaktivite Üzerinde Etkisi	21
2.10.2.4.HDL' nin Antikoagülant Özellikleri	21
2.11.HDL Altfraksiyonları ve Analiz Yöntemleri	21
2.12.Çöpçü Reseptör Sınıf B Tip I	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Örnek Seçimi ve Tanımı	25
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	25
3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler	25
3.2.2. Kullanılan Cihazlar	26
3.3. Yöntemler	26
3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu	26
3.3.2.DNA Saflık Ölçümü	26
3.4. Eş Zamanlı Pzr Yöntemi ile Genotipleme Analizi	27
3.4.1.Eş Zamanlı PCR Protokolü	28
3.5. HDL Altfraksiyon Analizleri	29
3.5.1.İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1.İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular	31
4.2. Eş Zamanlı Pzr Sonuçlarının Değerlendirilmesi	32
4.3.Çalışma Gruplarına Ait Lipid Analizi	35
4.4. Çalışma Gruplarına Ait Kolesterol ve HDL Değerlerinin Karşılaştırılması	36
4.5. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait HDL Altfraksiyonları	37
4.6. Çalışma Örneklerine AitSCARB1 (C>G) Polimorfizminin Genotip ve Allel Analizleri	38
4.7. Çalışma Örneklerine AitSCARB1 (G>A) Polimorfizminin Genotip ve Allel Analizleri	38
4.8. Çalışma örneklerinde SCARB1 (C>G) Değişiminde Genotip ve Lipid Seviyelerindeki İlişki	39
4.9. Çalışma örneklerinde SCARB1 (C>G) Değişiminde Genotip ve Lipid Seviyelerindeki İlişki	40
4.10. SCARB1 G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı...	41
4.11. G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların AA Genotipini Taşıyan ve Taşımayanlarda Dağılımı	42
4.12. SCARB1 C>G Değişiminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı...	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
6. KAYNAKLAR	52

HAM VERİLER	65
FORMLAR	86
ETİK KURUL KARARI	97
ÖZGEÇMİŞ	98



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri	4
Tablo 2.11. HDL Altgrupları ve Ayırma Teknikleri	22
Tablo 3.4.1-1. Eş Zamanlı PZR için Reaksiyon Karışımı	28
Tablo 3.4.1-2. Eş Zamanlı PZR Koşulları	29
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler	31
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Lipit Analizi	36
Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Kolesterol ve HDL Değerleri	37
Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait HDL Altfraksiyon Analiz Sonuçları	37
Tablo 4.6. C>G Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	38
Tablo 4.7. G>A Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	39
Tablo 4.8. C>G Değişiminde Genotipe Bağlı Lipit Analizi	40
Tablo 4.9. SCARB1 G>A Genotipe Bağlı Lipit Analizi	41
Tablo 4.10. G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların Dağılımı	41
Tablo 4.11. G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların AA Genotipinde Dağılımı	42
Tablo 4.12. C>G Değişiminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.5. Hasara Yanıt Hipotezi	9
Şekil. 2.8. Ateroskleroz Süreci	15
Şekil 2.10.1.1. Ters Kolesterol Taşınımı	18
Şekil 2.12. SCARB1 Aracılı Seçici Kolesterol Alınımı ve Atılımı	24
Şekil 3.5. Lipoprint HDL Jel Tüp	29
Şekil 4.2-1. Allelik Diskriminasyon Analizi	33
Şekil 4.2-2. Homozigot Yabancı Genotip Işıma Grafiği	34
Şekil 4.2-3. Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği	34
Şekil 4.2-4. Heterozigot Genotip Işıma Grafiği	35

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

HDL- K	: HDL Kolesterol
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
SCARB1	: Scavenger Reseptör Sınıf B Tip 1
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
VSMC	:Vasküler Düz Kas Hücresi
NO	:Nitrik Oksit
PGI2	: Prostaglandin
oxLDL	: Okside LDL
PDGF	:Platelet türevli büyüme faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
IDL	: Orta Yoğunluklu Lipoproteinler
apoB	: Apolipoprotein B
apoA-I	: Apolipoprotein A-I
VLD	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ABCA1	: ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A1
ABCG1	: ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G1
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein

ABSTRACT

AYHAN H. Investigation of HDL Subfractions and SCARB1 Gene Polymorphisms in Coronary Artery Disease. Yeditepe University Health Sciences Institute, Department of Molecular Medicine. Master Thesis. İstanbul, 2017.

Cardiovascular diseases are mostly takes place in developing countries causes morbidity and mortality. In cardiovascular diseases, deaths commonly occurs by coronary artery disease. Coronary artery disease a disease that caused by damage of heart muscles and tissue. According to World Health Organisation, each causes by cardiovascular diseases will be 23.6 million people per year in 2030. Found that high level of LDL and low level of HDL closely related with developing coronary artery diseases. Epidemiologic studies reveal that coronary artery disease and HDL-Cholesterol have opposite relations. HDL is a receiver in cellular cholesterol and is a first step of pathway of reverse cholesterol transportation. HDL subfraction values important in identification of cardiovascular risk instead of HDL cholesterol. Big and intermediate HDL subfractions accepted as an antiatherogenic and small HDL subfraction group accepted as an atherogenic profiles. SCARB1 is a receptor has a role in metabolism of HDL-C. It helps gaining of cholesterol esters in HDL particles.

In our study, relations between HDL subfractions, 2 variations in SCARB1 gene and coronary artery diseases has been studied. This study consist of 52 cases and 58 control groups. Polymerase chain reaction (PCR) has been used in identification of SCARB1 C>G and SCARB1 G>A polymorphism and Lipoprint Quantimetrix System has been used in identification of HDL subfractions. In this study, having higher level of HDL then 45 mg/dl shows protective properties in each control and case groups ($p=0,03$). Observation of both polymorphisms according to allelic discrimination in both groups shows that AA genotype decreases risk two times ($p=0,04$), and GA genotypes increases the risk two times ($p=0,03$). According to the HDL subfraction analysis result, AA genotype has high level of HDL subfraction as a known antiatherogenic ($p=0,03$).

We believe that, increasing the number of candidates in both groups will give us better understanding of relations between understanding of relations between coronary artery disease, HDL subfractions and SCARB1 gene polymorphisms.

Key Words: Atherosclerosis, HDL, HDL Subfractions, SCARB1, Polymorphism

ÖZET

AYHAN H. Koroner Arter Hastalığında HDL Altfraksiyonları ve SCARB1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2017.

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir bölümünü koroner arter hastalığına dayalı ölümler oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı, kalp kaslarında kan akışının azalması nedeni ile oluşan ve miyokard iskemisi ile sonuçlanan bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütünün yaptığı araştırmalara göre 2030 yılında kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüm sayısının yılda 23.6 milyon kişiye yükseleceği öngörülmektedir. Koroner arter hastalığı gelişimin yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri ile yakın ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar koroner arter hastalığı ile HDL-Kolesterol arasında ters bir ilişki bulmaktadır. HDL hücrel kolesterolün bir alıcısı olarak görev yapar ve ters kolesterol taşınımı adı verilen yolun ilk adımını oluşturur. Kardiyovasküler riski belirlemede HDL alt grup değerlerinin, HDL-Kolesterolden daha fazla etkili olduğu gözlenmektedir. Büyük ve ara HDL alt grupları antiaterojenik, küçük HDL alt grubu ise aterojenik profile sahip alt grup olarak değerlendirilmektedir. HDL-K metabolizmasında iş gören bir reseptör olan SCARB1, HDL partiküllerindeki kolesterol esterlerinin seçici bir şekilde alınımına aracılık etmektedir.

Çalışmamızda HDL altfraksiyonlarının ve SCARB1 genindeki 2 varyasyonun koroner arter hastalığına etkisi araştırılmıştır. Çalışma gruplarımız 52 koroner arter hastası ile 58 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. SCARB1 C>G ve SCARB1 G>A polimorfizmlerinin tayininde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), HDL altfraksiyonlarının analizinde ise Quantimetrix Lipoprint System kullanılmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında lipid değerleri karşılaştırıldığında HDL-Kolesterolün 45 mg/dl' den yüksek olmasının koroner arter hastalığı için koruyucu özellik gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,03). Her iki polimorfizm, hasta ve kontrol grubu arasında genotip ve allel dağılımları açısından incelendiğinde; AA genotipini taşımanın hastalık riskini 2 kat azalttığı (p=0,04), GA genotipinin ise hastalık riskini 2 kat arttırdığı gözlemlenmiştir (p=0,03). Ayrıca HDL altfraksiyon analizi sonuçlarına göre ise AA genotipinde anti-aterojenik özelliği ile bilinen büyük HDL altfraksiyon seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,03). Koroner arter hastalığı üzerinde HDL altfraksiyonların ve SCARB1 gen polimorfizmlerinin arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için hasta ve kontrol grubuna dahil edilen birey sayısını artırarak daha güvenilir sonuçlar elde edebileceğimiz kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, HDL, HDL Altfraksiyonları, SCARB1, Polimorfizm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar gelişen ülkelerde en başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerindedir (1). Erkeklerde 70 yaşına kadar görülme riski %35, 90 yaşına kadar görülme riski ise %49' dur. Kadınlarda koroner arter hastalığının gelişmesi hormonal etkilerin rolü ile erkeklere göre 10–15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Koroner arter hastalığının prevalansı son zamanlarda genç bireylerde artış göstererek önemli bir halk sağlığı problemi olmuştur. Dünya sağlık örgütünün yaptığı araştırmalara göre 2030 yılında kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüm sayısının yılda 23.6 milyon kişiye yükseleceği düşünülmektedir (2). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir bölümünü koroner arter hastalığına dayalı ölümler oluşturmaktadır. Ülkemizde ise koroner arter hastalığı (KAH) %42' lik bir oranla en önemli ölüm nedenidir (3).

Miyokard infarktüs, inme gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olan en yaygın patolojik oluşum aterosklerozdur. Erken yaşlarda görülmeye başlayan ateroskleroz, çevresel ve genetik faktörlerin katkısı ile ilerlemektedir. Ateroskleroz genellikle arter duvarının intima tabakasını etkiler ve ekstraselüler lipidin birikimi ile karakterize edilir (4). Aterosklerozda rol oynayan hücreler; endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri, T lenfositler ve trombositlerdir. Oluşan aterosklerotik plaklar büyük ve orta boyutta arterlerin intima ve media tabakalarına tutunarak kan akışında azalmaya sebep olmaktadır. Hücrelere daha az besin ve oksijen ulaşmasının miyokard infarktüse sebep olduğu tespit edilmiştir (5).

Yapılan araştırmalarda koroner arter hastalığının serum (plazma) lipitleri, lipoproteinleri ve apoproteinleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ateroskleroz gelişimin yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri ile yakın ilişkisi olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. HDL-Kolesterol (HDL-K) düzeylerinin koroner arter hastalığının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu, 35 mg/dl' nin altındaki HDL-K düzeylerinin KAH riskini arttırdığı, 60 mg/dl' nin üzerindeki konsantrasyonun koruyucu olduğu kabul edilmektedir (6). İnsan üzerinde yapılan çalışmalar HDL kolesterol düzeylerinde her %1' lik düşüşte koroner arter hastalığı riskinin %2–3 arttığını göstermektedir (7). HDL' nin ateroskleroza karşı koruyucu rolü; ters kolesterol taşınımı olarak adlandırılan ve fazla kolesterolü periferik dokulardan karaciğere geri

taşıyan bir transport olayında yer almasından ileri gelmektedir. Son yıllarda yapılmış olan HDL'nin vasküler inflamasyonu azalttığı, nitrik oksit üretimini desteklediği ve trombozu önlediğini gösteren mekanizmalar aydınlatılmıştır. Ayrıca HDL' nin oksidatif strese karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (8).

Kardiovasküler riski belirlemede HDL alt grup değerlerinin HDL kolesterolden daha önemli olduğu düşünülmektedir (9). HDL; yoğunluğuna göre büyük boyutlu HDL2 ve küçük yoğun HDL3 olarak, elektroforetik hareketliliğine göre pre- β , α , pre- α olarak, lipoprotein içeriğine göre ApoA-I veya hem ApoA-I hem ApoA-II içeren HDL olarak ayrılabilir. Ayrıca poliakrilamid jel elektroforezi ile büyük HDL, ara HDL, küçük HDL olarak alt gruplara ayrılabilir. Büyük ve ara HDL alt grupları antiaterojenik, küçük HDL alt grubu ise aterosjenik profile sahip alt grup olarak değerlendirilmektedir (10,11).

Scavenger reseptör sınıf B tip 1 (SCARB1), ters kolesterol taşınması olarak bilinen HDL-K metabolizmasında iş gören bir reseptördür. SACRB1, HDL-K' ya bağlanmada yüksek afiniteye sahiptir ve steroidojenik dokularda bol miktarda gen ifadesi olmaktadır. SCARB1 HDL partiküllerindeki kolesterol esterlerinin seçici bir şekilde alınımına aracılık etmektedir. Ayrıca SCARB1, Apolipoprotein B (ApoB) içeren lipoproteinlerin metabolizmasında da etki etmektedir. SCARB1 genindeki polimorfizmin plazma lipid düzeyleri ve vücut kütle indeksi ile ilişki göstermesi, SCARB1' in insanlarda lipid metabolizmasında etkili olabileceğini işaret etmektedir (12).

Çalışmamızda SCARB1 geninde oluşan polimorfizmin ve HDL altfraksiyon analizlerinin koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. SCARB1 aracılı lipitlerin taşınmasının altında yatan mekanizmanın tam olarak aydınlatılamaması ve Türk toplumunda gözlenen düşük HDL seviyeleri göz önüne alındığında çalışmamızın literatüre faydalı bilgileri kazandırması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, kalp kaslarında kan akışının azalması nedeni ile oluşan ve miyokard iskemisi ile sonuçlanan bir hastalıktır. İskemi çoğunlukla ateroskleroz, tromboz, spazm ya da emboli gibi nedenlerle kanın kalbin bir bölümüne az ulaşması ya da anemi, hipotansiyon gibi nedenlerle kan akımının yavaşlaması ile gelişen ve doku hasarı ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (13). Dünya sağlık örgütünün yaptığı araştırmalara göre 2030 yılında kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüm sayısının yılda 23.6 milyon kişiye yükseleceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir bölümünü koroner arter hastalığına dayalı ölümler oluşturmaktadır. Ülkemizde ise koroner arter hastalığı %42' lik bir oranla en önemli ölüm nedenidir (3).

2.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde en fazla mortalite ve morbiditeye neden olan multifaktöryel bir hastalıktır (14). Ateroskleroz gelişimi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen, yeme alışkanlıkları, sigara, mental stres gibi nedenlerden dolayı ateroskleroz görülme sıklığının kadınlarda yükseldiği gözlenmektedir (15).

“Atherosclerosis” yunanca kelimelerinden türemiştir, “athere” lapa ve “sklerosis” ise sertleşme anlamı taşır. Ateroskleroz; kolesterol birikmesi, makrofaj infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) çoğalması, bağ doku bileşenlerinin birikmesi ve pıhtı oluşumu ile karakterize edilen bir hastalıktır (16). Ateroskleroz yaşamın erken evresinde başlamaktadır ve bazı çalışmalar hamilelik sırasındaki maternal hiperkolesteroleminin fetusta yağlı çizgi oluşumunda etkili olduğunu göstermiştir. Hastalık ilk dekatta aortta, yaşamın ikinci dekadında koroner arterlerde ve üçüncü dekatta ise serebral arterlerde görülmektedir (17,18).

2.2.1. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Erken aterosklerotik lezyonlar genellikle 10 yaşından önce başlamasına rağmen insan hayatındaki asıl etkisi ileri yaşlarda görülür (19).

Yaygın bir hastalık olan ateroskleroz 3 farklı şekilde kendini gösterir; serebrovasküler rahatsızlıklar, iskemik kalp rahatsızlığı ve miyokard infarktüsün asıl

sebebini oluşturan periferel vasküler hastalıklar. Ateroskleroz risk faktörleri Tablo 2.2.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.1.Ateroskleroz Risk Faktörleri (19)

KATEGORİ	NUMARA	RİSK	AÇIKLAMA
Temel Faktörler	1	Kan Kolesterolu ve Lipoprotein Seviyeleri	Total Kolesterol ≤ 5 mmol/L Kolesterol/HDL oranı: ≤ 4 LDL Kolesterol ≤ 3 mmol/L HDL kolesterol ≥ 1 mmol/L
	2	Yüksek Kan Basıncı	Kan Basıncının 140/90 mmHg’ den yüksek olması risk faktörüdür.
	3	Sigara	Sigara kan damarlarına zarar verir, kolesterol seviyelerini ve kan basıncını arttırır.
	4	İnsülin Direnci	İnsülin direnci diyabete neden olabilir.
	5	Diyabet	Vücut yeterli insülini yapamaz ve kan şekeri yükselir.
	6	Obezite	Koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.
	7	Fiziksel Aktivite Eksikliği	Kan kolesterol seviyelerini, yüksek kan basıncını, diyabet ve obezite oluşumunu etkiler.
	8	Sağlıksız Beslenme	Kolesterol, sodyum, doymuş ve trans yağ içeren besinler ateroskleroz için önemli risk faktörüdür.
	9	İleri Yaş	Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşından sonra risk artmaktadır.
	10	Aile Geçmişi	Erkek aile bireylerinde 55 yaşından önce, kadın aile bireylerinde ise 65 yaşından önce kalp hastalığı tanısı konulduysa riski arttırır.
	11	İnflamasyon	Arteriyel iç duvarında meydana gelen hasar inflamasyonu başlatır ve plak büyümesine katkı sağlar.

Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşının üstünde olmanın ateroskleroz için risk faktörü olduğu ve prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği belirlenmiştir (19). Cinsiyetin aterosklerozda önemli rol oynadığı ve erkeklerin kadınlara göre daha fazla yatkınlık gösterdiği saptanmıştır. 60 yaşının altında erkeklerin, kardiyovasküler hastalık insidansı kadınlara oranla 2 kat yüksektir. Kadın hormonlarının koruyucu rolünün buna neden olduğu düşünülmektedir (20).

Yüksek kolesterol seviyeleri aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Total kolesterolde %1' lik azalma koroner arter hastalığının insidansında %2' lik bir düşüşe neden olur. Yüksek LDL kolesterol seviyelerine sahip bireyler ateroskleroza yatkınlık gösterirken, yüksek HDL kolesterol seviyesinin ise koroner arter hastalığında koruyucu rol oynadığı belirlenmiştir (21). Sigara kullanımı endotel yuma bağlı damar kasılmasına (vazomotor) yanıtta azalmaya neden olarak ateroskleroz gelişiminde temel risk faktörleri arasında yer alır. Sigara içenlerde ateroskleroz riski, içmeyenlere göre 4 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (22,23). Ayrıca yapılan çalışmalar pasif içiciliğinde kalp hastalıklarının gelişimini arttırdığını göstermiştir. Obezite koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite sıklıkla hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom ile ilişkili olmasına rağmen, koroner kalp hastalıkları için temel risk faktörlerindedir (24). Hipertansiyon endotel yumda sürekli bir hasara yol açarak ateroskleroz için yatkın bir ortam hazırlamaktadır. İleri aterosklerozda ise plak büyümesine katkıda bulunur. Hipertansiyon normal tansiyona kıyasla inme insidansını 2 kat, kalp krizini ise 3 kat arttırdığı tespit edilmiştir (25).

Diyabetin herhangi bir tipi koroner kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür. Tip I ve tip II' ye sahip bireyler kardiyak anomalilere karşı fazla duyarlılık gösterirler ve diyabet kadınlarda ateroskleroz riskini 3 kat arttırmaktadır. İnsülin direncinin ise endotel disfonksiyonuna katkı sağlayarak ateroskleroz için uygun bir zemin hazırladığı belirlenmiştir (26). Fiziksel aktivite kan basıncını, kiloyu ve nabız miktarını azaltarak HDL kolesterol seviyelerini ve insülin hassasiyetini artırarak ateroskleroz için risk faktörleri üzerinde olumlu etki yaptığı tespit edilmiştir (27). Ailede birinci dereceden kadın akrabasının 65, erkek akrabasının ise 65 yaşından önce miyokard infarktüs geçirmesi, bireylerde koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (28).

2.3. Normal Arter Yapısı

İntima: İç yüzeyinde endotelyum, dış yüzeyinde ise internal elastik lamina ile çevrilmiştir. Normal arterler iyi gelişmiş trilaminer yapıya sahiptir. En içteki tabaka olan tunika intimanın erken yaşlarda ince bir yapıya sahip olduğu gözlenirken, ileri yaşlarda daha kompleks ve heterojen bir yapı göstermektedir. Arteriyel intimanın endotel hücresi, yüzey ile kan arasında kritik bir bağlantı oluşturur. Arteriyel endotel hücreleri vasküler homeostasisde iyi düzenlenmiş bir mekanizmaya sahiptir ve herhangi bir arteriyel hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Yaşlanma ile birlikte arterler, kollajen I ve III' den oluşan fibriler formları, düz kas hücreleri ve proteoglikanları içeren kompleks bir intima geliştirirler. Düz kas hücreleri ise arteriyel intimanın ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretirler (29).

Medya: Medya tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusu, salgılanan çeşitli mediatörler aracılığıyla medya tabakası tarafından sağlanır (29).

Adventisya: Adventisya tabakası, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, kollajen liflerden, vasovazomlardan ve sinir uçlarından meydana gelmiştir. İntima ve medya tabakasına göre seyrek hücre dağılımı bulunmaktadır (29).

2.4. Aterosklerotik Lezyonda Bulunan Hücreler

2.4.1. Endotelyum

Endotel hücreler kan damarları için sadece bir kılıf görevi görmez, farklı işlevsel görevleri bulunmaktadır (30). Bu fonksiyonlar;

- Lökosit ve plateletler için nonadherent yüzey sağlamak,
- Plazma ve arter duvarı arasında besin ve sıvı değişimini kontrol etmek,
- Nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatör moleküllerin salınımı ile vasküler formun korunumunu sağlamak,

- Büyüme düzenleyici moleküllerin ve sitokinlerin oluşumu ve salgılanması,
- Bağ doku matriksinin oluşumu ve devamlılığı
- Antikoagülant ve prokoagülant aktivitelerin hazırlanması için zemin sağlamak.

Endotelyumun bu fonksiyonlarından bir veya birkaçındaki değişiklikler aterogenezin erken evreleri için oldukça önemlidir. Endotelyumda görülen ilk değişimlerden bir tanesi, artan lipoproteinlerin endotelyumdan taşınarak intimanın subendotel boşluğuna aktarılmasıdır. Taşınma sırasında bu lipoprotein partiküllerinin birçoğu endotelyum vasıtasıyla oksidasyona uğrayarak modifiye duruma gelir. Okside (oXLDL) oluşumunun endotelyum üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Çünkü oXLDL, genlerin ifadesinde rol oynayarak kemotaktik moleküllerin sentezi için endotel hücrelerini uyarır (31,32).

2.4.2. Düz Kas

Düz kas hücreleri, normalde damar duvarının medya tabakasında yerleşim gösterirler ve damar tonusunun korunmasında görev alırlar. Düz kas hücrelerinin birbirinden farklı iki fenotipik özelliği mevcut olup bunlar sentetik ve kontraktildir. Medya tabakasında bulunan düz kas hücreleri fazla miktarda kontraktil protein içermektedir (33). Kontraktil tip, vazomotor değişikliklere karşı etki ederken sentetik tip ise ekstraselüler moleküllerin fonksiyonu için gerekli genlerin ifade edilmesine ve ekstraselüler matriks oluşturma yeteneğine sahiptirler. Sentetik tip, damarlarda embriyolojik gelişim esnasında ve balon hasarı sonrası neointimada gözlenebilmektedir (34) Ateroskleroz sürecinde düz kas hücreleri medyadan intimaya göç ederler ve kontraktil protein içeriğinde azalma ve sentetik organel miktarında ise artış meydana gelir. İntimaya göç eden kas hücreleri, kontraktil görünümünden sentetik görünüme dönüşürler ve çoğalmadarol alırlar. Düz kas hücrelerinin sentetik tipe dönüşümünde ilk gözlenen durum, endotel ve makrofaj kaynaklı kemotaktiklere yanıt olarak internal elastik laminadaki migrasyondur. Medyadaki düz kas hücreleri endotelin, ketokolamin, anjiyotensin II gibi vazokonsiktörlere ve nitrik oksit ve PGI2 gibi vazodilatatörlere yanıt verirken, intimada yerleşim gösteren düz kas hücreleri ise platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenlere karşılık verir (35). Düz kas hücrelerindeki çoğalma PDGF' e cevap olarak meydana gelir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda görev alır. (36).

2.4.3. Monosit Türevli Makrofajlar

Ateroskleroz lezyonlarının tüm formları monosit türevli makrofajları ve çeşitli sayılardaki T lenfositleri içerirler. Normalde makrofajlar sadece çöpçü hücreler değil, antijen sunan hücreler olarak da görev yapmaktadır. Makrofajlar lezyonlarda bulunan köpük hücrelerinin birincil kaynağıdır ve çöpçü reseptörler aracılığı ile okside LDL' yi ve lipidleri endositoz ile hücre içine alırlar (37). Aterosklerotik lezyonlardaki okside LDL, diğer bileşenlerin alınımı, kemotaktik ajanlar, büyüme agonistleri ve antagonistler gibi büyümeyi düzenleyici moleküler ile sitokinler için gerekli genlerin ifade edilmesini sağlar (38). Aterosklerozun erken evrelerinde monositlerin arter duvarına adezyonu, migrasyonu ve ardından da makrofajlara dönüşümü önemlidir. Endotel hücrelerinde sentezlenen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) aracılığı ile monositlerin endotele adezyonunda artış gözlenir (39). Damar duvarında ifade olan monosit adezyon molekülleri, ligantlarının monositlerindeki ifadesindeki artışı yansıtmaktadır. Subendotel boşluklara monosit migrasyonu, endotel hücreleri, düz kas hücreleri veya makrofajlarla bağlantılı MCP-1 gibi kemotaktik faktörler eşliğinde gerçekleşmektedir. İntimada modifiye lipoproteinlere, sitokinlere, kemotaktik ve büyüme faktörlerine maruz kalan monositler daha uzun sürede aktive olup doku makrofajlarına farklılaşabilirler. Ateroskleroz lezyonlarında makrofajlar, sadece scavenger hücre olarak görev almazlar ayrıca fokal immun olayda etkili veya fibroproliferasyonda önemli çok sayıda büyüme faktör üretme yetenekleri ile katkı sağlayabilmektedirler (40).

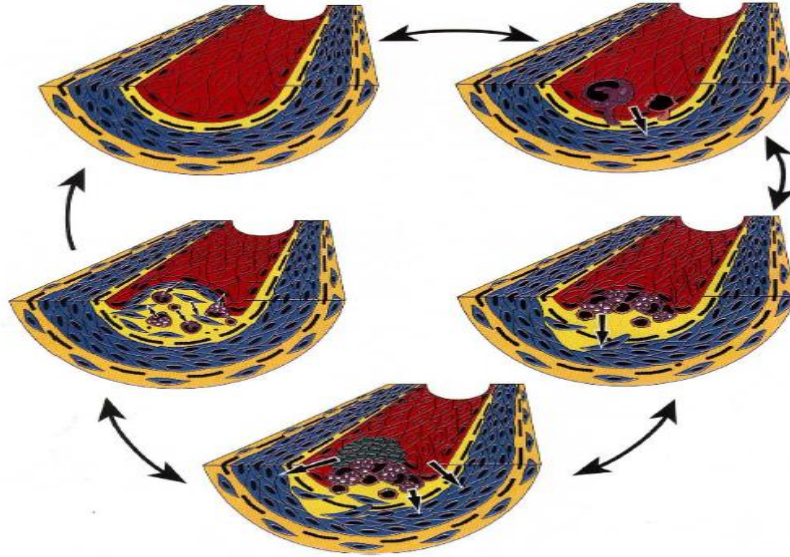
2.4.4. Plateletler

Aterosklerozda önemli rol oynarlar. Endotel bütünlüğünün bozulduğu bölümlerdeki tersinmez adezyonda rol oynarlar. Bu adezyonda, birbirinden farklı 2 tip platelet reseptörleri rol alır. Bu reseptörler, glikoprotein kompleksi Ib/IxV ve IIb/IIIa ve de polimerik plazma glikoproteini olan von-Willebrant faktör (vWF)' dür. Adezyondan sonra aktifleşen plateletler PDGF, FGF, TGF-b ile platelet kaynaklı ve endotel hücre büyüme faktörü (PD-ECGF) açığa çıkarılırlar. Bu faktörler aktif plateletlerin damar duvarındaki profilerasyonu arttırmaya eğilimi bulunmaktadır. Plateletler serotonin ve tromboksan A2 gibi vozoaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda ve de yağlı çizgilerde lipid kaynağı olarak rol oynarlar (41). Endotelysel aşınımı, yaralanması ve lezyonların kopması sonucu aterosklerozun ileri lezyonlarında pıhtı oluşabilmektedir.

Müral pıhtı, plateletlerin agregasyonu ile yayılım gösterirler ve platelet içeriğinin salınımındaki kaynağı oluştururlar. Plateletlerin, postinfarktüs lezyonun ilerleme sürecinde de rol oynadıkları tespit edilmiştir (42).

2.5. Hasara Yanıt Hipotezi

1973 yılında aterogenez ile ilgili klinik ve deneysel gözlemleri açıklamak için ifade edilmiştir (43). Bu hipotez geçtiğimiz 30 yıl boyunca birkaç kez düzenlenmiştir. En son hali ise Şekil 2.5’ de gösterilmiştir. Bu hipoteze göre yüksek aterogenez ile ilişkili risk faktörleri veya çeşitli kaynakların endotel disfonksiyonunu uyarabileceği yönündedir (37). Endotelyumdaki disfonksiyonel değişiklikler permeabilitesinin, büyümeyi stimüle edici karakterlerin değişimi ile sonuçlanabilmektedir. Bu değişiklikler monosit-endotel etkileşimine, adhezanca ve göçe neden olarak monositlerin subendotele girmesine ve makrofaj olarak aktif olmasına neden olmaktadır. Pekçok hastalık oluşumunda eğer hasar oluşumu devam ediyorsa inflamatuvar yanıtın daha yoğun olduğu gözlemlenmiştir ve bunun sonucunda dokuda hiperplastik lezyonlar tespit edilmiştir. Bu lezyon, hücrelerin ve bağ dokunun birikimi ile oluşmakta ve arteriyel lümeni uyararak kan akışını etkilemektedir (43).



Şekil 2.5. Hasara Yanıt Hipotezi (44)

2.6. Ateroskleroz Lezyonları

Yağlı çizgi, fibröz plak ve komplike lezyonlar diye üçe ayrılır

2.6.1. Yağlı Çizgi Oluşumu: Yağlı çizgi oluşumu aterosklerozun ilk belirtisi olarak kabul edilmektedir. Arterlerin intima tabakasındaki lipoproteinlerin artması sonucu başlangıç lezyonları oluşmaktadır (44). Lipoprotein partikülleri proteinlerden, fosfolipidlerden, kolesterol ve trigliserit gibi lipidlerden meydana gelmektedir. Aterojenik lipoproteinlerin en önemlilerinden birtanesi olan kolesterolce zengin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) endoteyuma yayılım yetisine sahip olduğundan dolayı vasküler intimada birikmektedir. Lezyonların olduğu bölgede matriksin farklı proteinleri arasında kurulan dengenin bozulduğu gözlenmiştir. (45). Yağlı çizgiler lipid ile dolu monosit türevli makrofajlar ve farklı sayılardaki T lenfositlerinden (CD4+ ve CD+8 T hücreleri) oluşmaktadır (46,47). Lipit ile dolu makrofajların birikimi, lezyonun büyüklüğünü gösterir ve bu birikimin arteriyel intima tabakasındabulunan 5 veya 6 tabakanın 2' sini işgal edebileceği belirlenmiştir (48).

Aterom oluşumunun ilk basamaklarında plaklar çoğunlukla damarın ters yönü boyunca gelişir. Bir plak, damarın iç elastik tabakasının %40' ından fazlasını kapladığında arter kanalı işgal edilir ve kan akışında engel meydana gelir. Yağlı çizgilerin oluşumunun 4 basamağı vardır (49,50);

- LDL-kolesterolü tutmak
- Endotel hücrelerin aktivasyonu
- Lökosit aktivasyonu
- Köpük hücre oluşumu

LDL-Kolesterülünü tutmak: Aterogenezin ilk adımı lipoproteinleri lezyon bölgesinde tutmaktır.LDL-kolesterolünün sıkı endotel bağlantıları geçememesine rağmen, endositoz ile düzenli bir şekilde endotel hücrelerine girebilmektedir. Normal şartlarda plazma LDL ve arteriyel duvarın hücre içi LDL konsantrasyonları arasında bir denge vardır. Bu partiküllerin plazma lipidlerindeki bir artış ile birlikte LDL-Kolesterolü intima içerisinde tutulmaktadır. LDL tutulumu, intimada LDL' nin konsantrasyonununartmasına neden olmaktadır (51).

Endotel Hücrelerin Aktivasyonu: Sitokinler ve okside lipidler endotel hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Aterosklerozun erken

evrelerinde monosit ve T lenfositlerin vasküler intimaya yayıldıkları gözlenmiştir. Monositlerin makrofaja farklılaşması ile okside lipidler alımı gerçekleşir ve köpük hücreler oluşur. Bu süreç farklı sitokinlerin ve salgılanan enzimlerin tanzimi için gerekli reseptörlerin ifade edilmesine bağlıdır. oxLDL, T hücrelerin aktivasyonunda rol alır ve T hücreleri için bir antijen olarak görev yapar (52).

Lökosit Aktivasyonu: Aterosklerozun başlangıç basamakları sırasında mononükleer lökositler, monositler ve T hücreleri vasküler duvar boyunca endotelyuma geçmektedirler. Bu süreç kemokin adezyon moleküllerinin ve lökositlerinin ifade edilmesini gerektirir. Lökosit adezyon molekülleri aterosklerozun ilk evrelerinde bulunmaktadır. Adezyon molekül reseptörleri spesifik lökositlerde, düz kas hücrelerinde ve vasküler endotel hücrelerde ifade olmaktadır. Bu nedenle adezyon molekülleri kemokinlerin üretimi ve salınımında önemli görev yapmaktadır. Kemokinler 8-10 KD gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir ve lökosit aktivasyonu ile lökosit migrasyonunda öncü rol üstlenmektedirler (53).

Köpük Hücre Oluşumu: Mononükleer fagositler intimaya yerleştikten sonra makrofaja farklılaşmaktadır. Fagositler ekstraselüler boşlukta lipidlerin fagositozi ile aterosklerozun önlenmesine katkı sağladıkları belirlenmiştir. Biriken makrofajlar arteriyel duvarı terk ederek çöpçü reseptörleri ile oxLDL alınımını gerçekleştirirler. Sitokin ve okside lipidler vasıtasıyla monositlerin makrofaja farklılaşması sırasında scavenger reseptörlerinin ifadesinin arttığı gözlenmiştir (54).

Erken Yağlı Çizgi Gelişimi: Erken yağlı çizgi gelişiminin çocuklukta ve yirmili yaşlarda başlayabildiği gözlemlenmiştir (55,56). LDL partikülleri kandan ayrılıp intima tabakasına girdiklerinde ilk aşama gerçekleşerek LDL seviyeleri artar ve birikim gösterirler. Daha sonraki aşamada enzimler ile modifiye edilirler ve proinflamatuvar partikülleri okside olarak intimadaki doğal inflamasyon sisteminin reaksiyonuna sebep olmaktadır. Arter duvarlarındaki bu ilk değişiklikler, arterin dallanma noktasında meydana gelmektedir.

Endotel hücreleri aktifleşerek adezyon moleküllerinin, düz kas hücreleri ise kemokin ile kemoaktrantları salgılayarak inflamasyonu başlatır. Monositler lipidleri alarak makrofajlara dönüşürler ve köpük hücrelerini oluştururlar. Lipid birikiminin bu aşaması aterosklerozun erken evrede teşhisi için kritik role sahiptir (57).

2.6.2. Fibröz Plak: Makroskopik olarak genellikle lümene doğru ilerleyen beyaz renkli lezyonlardır. Mikroskopik olarak lipit çekirdek, çok miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar, köpük hücreleri, T lenfositler ve ekstrasellüler matriksden meydana gelmektedir.

Lezyonlar ilerledikçe hücre dışı lipit birikiminin arttığı gözlenmiştir. Hücre dışı lipit havuzunun büyük çoğunluğunu köpük hücrelerinin apoptosizi sonucu köpük hücrelerinde depo edilen kolesterol esterlerinin açığa çıkması oluşturmaktadır. Çok az kısmını ise lümeden geçen lipoproteinler meydana getirmektedir (58). Plakda lipit çekirdek etrafında metalloproteazları üreten makrofajlar bulunmaktadır.

Olgunlaşan aterom plağında lipit çekirdeğin üzeri fibröz başlık ile çevrilidir. Fibröz başlık medyadan intimaya geçen düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan meydana gelmektedir. Fibröz başlıkta bir yandan düz kas hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks yapımı gerçekleşirken, diğer taraftan makrofajlar tarafından üretilen proteinazlar aracılığı ile bağ dokusu yıkımı olmaktadır (59).

2.6.3. Komplike Lezyonlar

Lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ilave olarak, hematoma veya kanama veya trombotik birikimler içeren plaklardır. Komplike lezyonlar çoğunlukla fibröz plağın kopması sonucunda ilerlemektedir. Diğer muhtemel bir neden ise, adventisyal vaza vazorumdan plağa giren kapillerde kanama olabilmesidir. Fibröz başlık ve luminal yüzeyde fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar diğer sık görülen özelliklerdir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite, esas olarak bu lezyonlara bağlı olarak gerçekleşir. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerirler, kalsiyum depozitleri plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirebilir (60).

2.7. Aterosklerotik Lezyonların Tipleri

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) ateroskleroz lezyonlarını 8 tipe ayırmıştır (61).

Tip I lezyon, lipit içeriği az ve seyrek köpük hücreleri bulundurur. Tip II lezyonlarda, köpük hücreleri fazla sayıda artmış olup, yağlı çizgilenmeyi oluştururlar. Bu lezyonlarda az miktarda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipit içeriği fazla düz kas hücreleri de mevcuttur. Tip III lezyon, patolojide aterosklerotik plak ya da aterom

olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Tip II lezyondan en önemli farkı, makrofajların ve T hücrelerinin altında, lezyonun daha ilerikisimlerinde, az miktarda hücre dışı lipid birikimlerinin başlamasıdır. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomu neden olmazlar. Tip IV lezyonlarda, artan hücre dışı lipidler kolesterol havuzunu meydana getirirler. Lipidler, parçalanmış köpük hücrelerinden oluşabilir veya lipoproteinlerin doğrudan birikimleri söz konusu olabilir. Lipid çekirdek, inflamatuvar hücreler ile kuşatılır. Düz kas hücreleri ve bağ dokusu, ince bir tabaka olarak bu lipid çekirdeği örter. Adventisyadaki vazo vazorumlardan türetilen kılcal damarlar, plağın daha ileri bölümlerine doğru ilerleme gösterir. Tip V lezyonlarda, lipid çekirdeği kuşatan fibröz doku artmıştır. Bu fibröz doku artışı, düz kas hücrelerine bağlıdır. Düz kas hücreleri, çoğalırlar, kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgırlar. Tip VI lezyonlar, trombus ya da hemoraji odaklarından oluşan komplike plakları meydana getirirler. Tip VI lezyon gelişiminin ana nedeni, plak yırtılmasıdır. Bu tip lezyonlarda endotel altı fibröz dokunun fissür, erozyon ve ülserasyonlarına da sık gözlenir. Akut koroner sendromlar, çoğu zaman tip VI lezyona bağlıdır. Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermez veya çok seyrek lipid içerir. Tip VII lezyonlar kalsiyum bakımından, tip VIII lezyonlar ise kollajen bakımından zengindir.

2.8. Ateroskleroz Süreci

Ateroskleroz süreci Şekil 2.8' de gösterilmiştir.

2.8.1. Ateroma Oluşumu: Komşu düz kas hücreleri ve endotel hücreler, sitokinler, büyüme faktörleri gibi küçük peptidler salgılandığında vasküler dokuya ciddi hasar verilir. Bu faktörler düz kas hücrelerinin damar duvarın lümenal yüzeyine geçmesine neden olurlar. Bu durumda düz kas hücrelerinin göçü ve sentezlenen ekstraselüler matriks fibröz başlığı oluşturmaktadır. Fibröz başlık, kollejen zengin lif dokularından, düz kas hücrelerinden, makrofaj ve T lenfositlerinden oluşur. Bunların hepsi olgun ateroskleroz plağı oluşturur ve şişkinlik meydana getirerek kan akışını azaltır (60).

Makrofajlar ve T lenfositler gelişen plağın sınırlarında bulunmaktadır. Makrofajlar meta proteinazlar salgılayarak ekstraselüler matriksin lizine katkı sağlarken, T hücreler ise TNF-alfa üreterek düz kas hücrelerinde kollajen sentezini engeller. Bu süreç fibröz başlı plağı güçsüzleştirebilir ve parçalayabilir. Fibröz başlığın

yıkımı kollajenler ve lipidlere maruz kalarak plateletlerin adezyonuna ve birikimine katkı sağlamaktadır. Böyle bir durumda ise kan pıhtısı oluşarak kan akışının aniden durmasına neden olur (62,63).

2.8.2. Erken Fibroaterom: Erken fibroaterom, gençlerde ve yirmili yaşlarda oluşmaktadır. Pek çok makrofaj köpük hücreleri, diğer aktif inflamatuvar hücreleri ve arterlerin yapısında bulunan hücreler birikim gösterirler. Makrofajlar plak gelişimini kontrol ederler fakat inflamasyon kontrolsüz ve aşırı olabilmektedir. Düz kas hücrelerinden salgılanan ekstraselüler proteoglikanlar lipidlere bağlanır ve zamanla lipid bağlama kapasitesinde artış gözlenir. Artan ekstraselüler lipidlerin birikimi hücre nekrozuna neden olmaktadır. İntimanın normal mimari yapısı gitgide bozularak en sonunda tamamen tahrip edilir. Bu geniş birikinti lipid bakımından zengin nekrotik çekirdeği oluşturur ve intimanının merkezine baskı yapar. Endotel altında bulunan lipid bakımından zengin nekrotik çekirdeğin üzerine bir fibröz baş oluşturmak için fibröz doku eklenir. Bu yapı fibröz plak lezyonunu oluşturarak baskın lezyon olmak için gelişmektedir. Aterosklerozdaki bu evre 15-30 yaşları arası gözlenir (55,64).

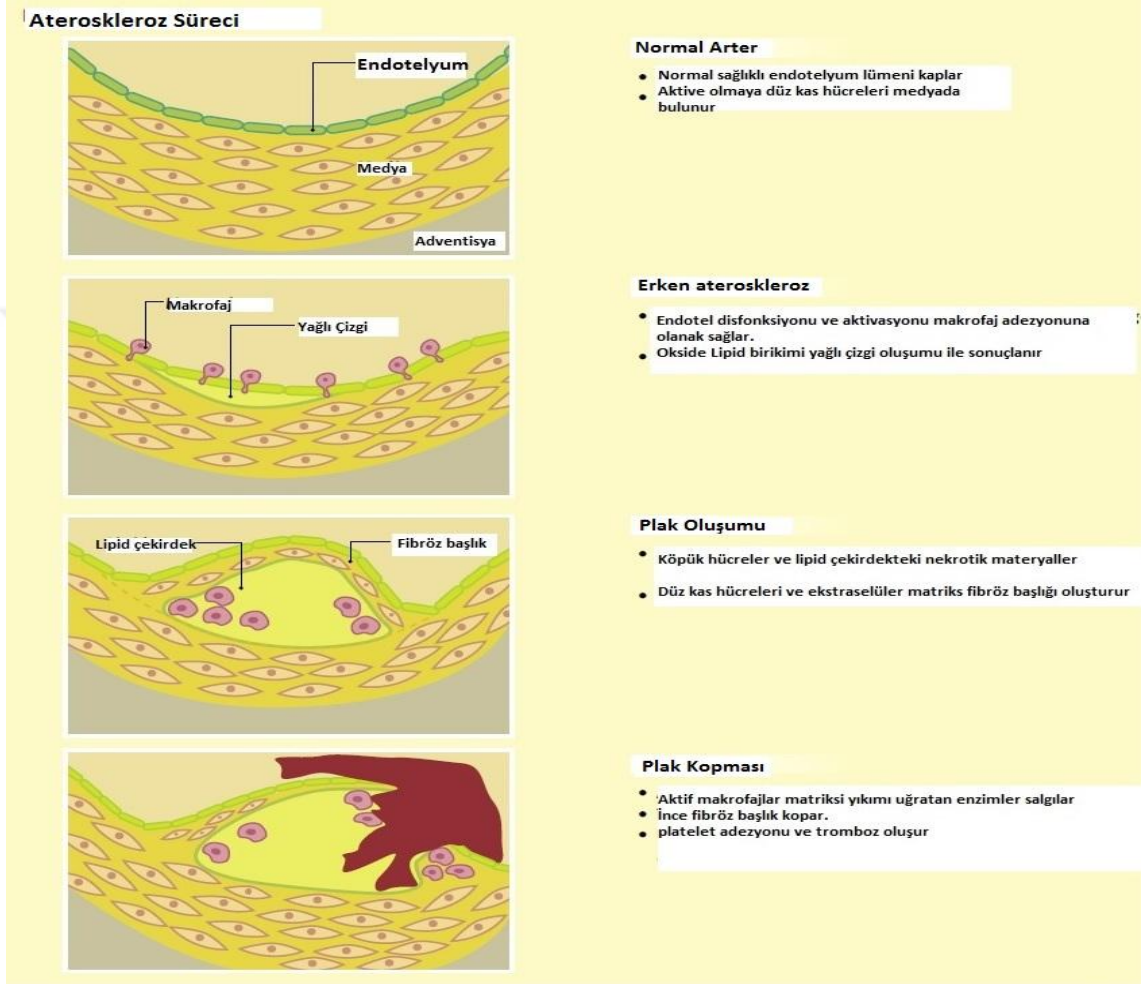
2.8.3. İleri Ateroma: İnce Başlıklı fibroateroma ve kopması: İleri ateroma 55 ve 55 yaşından büyük kişilerde gözlenmektedir. Plak gelişiminin bu evresinde, ince başlı fibroateroma (TCFA) ilerler ve kopabilir.

Proteolitik enzim aktivitesi kontrolsüz bir şekilde devam ederek fibröz dokuyu hasarlaması sonucunda, birkaç yerde fibröz başlığın ince ve güçsüz olduğu görülmektedir. Bu ince baş kopmaya hassastır, trombojenik iç arter duvarına maruz kalarak trombüsü üretir ve arterin lümen içine doğru ilerler. Bu lezyon kopma riski ve hayatı tehdit eden trombozisi taşıdığı için genellikle hassas plak adını almaktadır. Bu lezyonlar miyokard infarktüs ve inmenin en fazla rastlandığı 55-65 yaşları arasında gözlenmektedir (65,66).

2.8.4. Aterosklerotik Plak Oluşumu: Aterosklerotik plak bileşenleri (67) ;

- **Vaskular Epitelyum:** Vasküler epitelyum plazmada protein transferinin arttırmak için kan bileşenleri ve makromoleküller ile etkileşir.
- **Arteriyel Düz Kas:** Vasküler tamirin ve lipid gibi kan ürünlerinin metabolizmasının sürdürülebilmesi, çeşitli sitokinlerin salgılanması, vasküler duvar tonusu için temel bileşendir.

- **Lenfositler:** İmmün reaksiyonlara katılabilirler. Plak çekirdeği, hücre lezyonlarından, köpük hücrelerden, kalsiyum ve kolesterol esterlerinden oluşmaktadır. Lipid çekirdek karotenoid pigmentler nedeniyle soluk sarı renktedir.



Şekil 2.8. Ateroskleroz Süreci (67)

2.9. Plazma Lipoproteinleri

2.9.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar en büyük lipoproteinlerdir. Apolipoproteinleri A-I, A-II ve B-48' dir. ApoB-48 ince barsakta bulunan epitelyum hücreleri tarafından yapılan tek apoB' dir. ApoA-I ve apoA-II HDL' de bulunan C ve E apoproteinleri ile değişime uğrar. ApoC-II tarafından aktiveleştirilen ekstraselüler Lipoprotein lipaz (LPL) enziminin şilomikron ve VLDL' deki trigliseridlerin hidrolizi sonucu serbest yağ asitleri ortaya

çıkar. Dolaşımda bulunan şilomikronlar LPL etkisiyle trigliseridten fakir, kolesterolden zengin şilomikron artıklarına dönüşürler. Serbest yağ asitleri trigliserid olarak muhafaza edilmek, enerji kaynağı olarak oksitlenmek ve tekrardan trigliserid oluşumunda kullanılmak için farklı dokular tarafından alınırlar. Diyetle alınan yüksek miktarda yağ alımı şilomikron yapımını hızlandırır ve yaklaşık 12 saat açlıkta şilomikron dolaşımında bulunmaz. Yüksek karbonhidrat ve az miktarda yağ alımı şilomikronların yapımını azaltır (68).

2.9.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

Yağ asidi hepatositlere ulaştığında karaciğerde VLDL üretimi uyarılır. VLDL biyosentezinde rol olan trigliserid ve fosfolipidlerin yapımı kaba ve düz endoplazmik retikulumda meydana gelir. VLDL plazmada HDL' den apoC-I, apoC-II, apoC-III ve apoE proteinlerini alır. VLDL trigliseridleri LPL ve daha az miktarda ki hepatik lipaz (HL) aracılığı ile hidrolize edilir. VLDL, trigliserid kaybı ve apoC' nin HDL' ye transferinin ardından giderek küçülen partiküllere dönüşür ve kolesterol bakımından bol IDL' yi oluşturur (69).

2.9.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL)

Plazmada çok düşük miktarlarda mevcuttur ve büyüklük ile içerik açısından VLDL ve LDL arasında bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apoB-100 ve E' dir. VLDL'nin katabolizma ürünü, LDL' nin öncülünü meydana getirir. LDL reseptörü aracılığı ile dolaşımdan uzaklaştırılırlar (69).

2.9.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

Plazma kolesterolünün yaklaşık %70-80' ni taşırlar (70). LDL yaklaşık %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelir. Az miktardaki apoE ve apoC dışında çok miktarda apoB-100 içerirler. Plazmada bulunan apo-B100' ün %90-95' i LDL yapısında bulunmaktadır. VLDL' nin ilk olarak IDL' ye sonra LDL' ye dönüşmesiyle plazmada bulunma süresi 2.5 güne kadar çıkmaktadır. LDL' nin uzun ömürlü yapısı, dokular için kolesterol kaynağı olarak görev yapmasını sağlar. LDL subendotelial bölgeye ilerleyerek okside olabilir ve köpük hücre oluşumunu uyarabilir. LDL' nin plazmadan arınması apoB-100' e özgü LDL reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. LDL, glikozilasyon ve oksidasyon gibi farklı değişikliklere uğrayabilirler ve bu lipoproteinler ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynarlar (71).

2.10. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

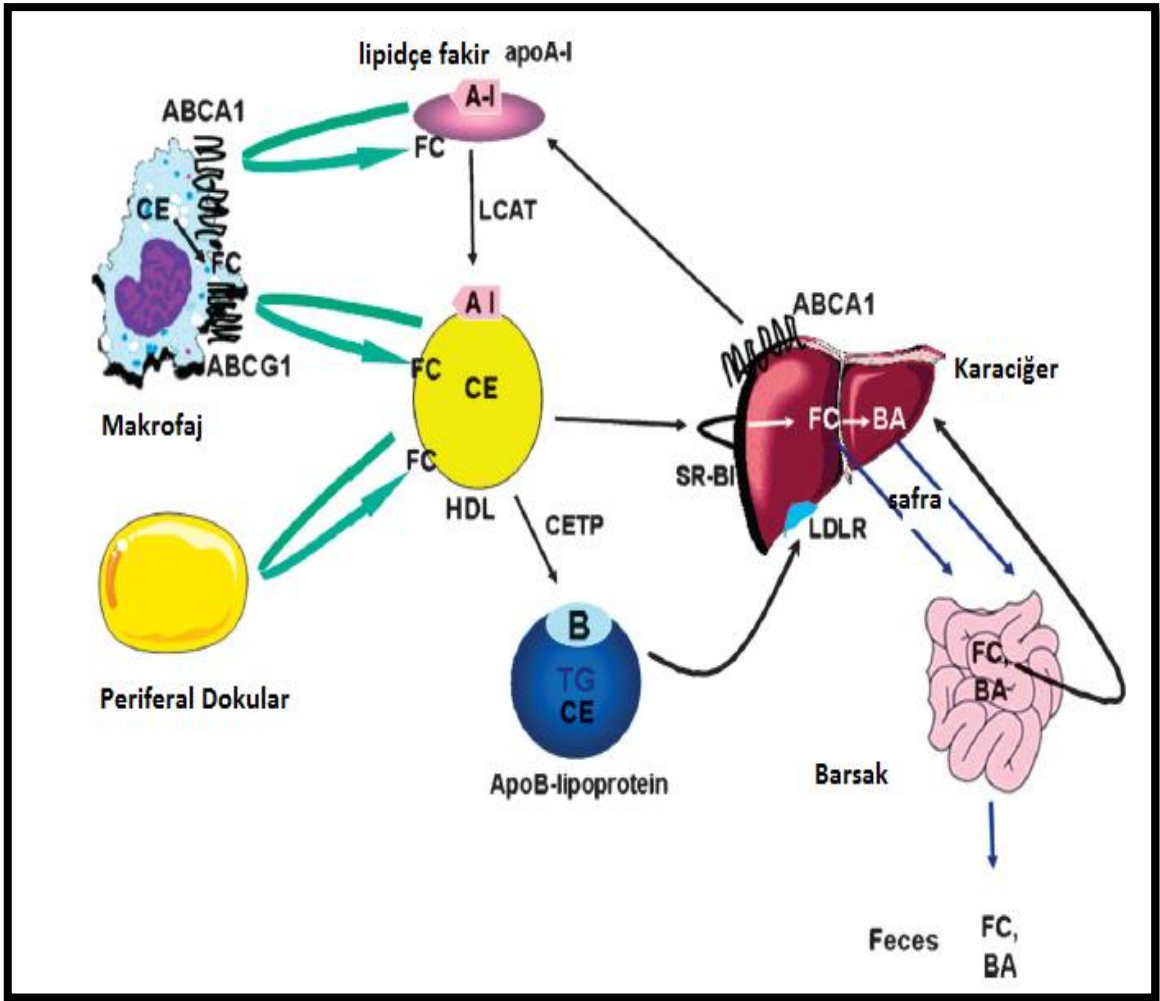
1951 yılında yapılan çalışmaların sonucu olarak yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolünün (HDL-K) plazma seviyelerinin koroner arter hastalığına sahip bireylerde düşük seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir (72). 1977 yılında Framingham çalışmasında edinilen bulgulara göre HDL-C'nin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi ve bu tarihten sonra HDL-K üzerinde yapılan çalışmalar dünya çapında artmıştır (73).

2.10.1. HDL Yapısı

HDL, yoğunluk aralığı 1.063-1.21 mg/mL de olan lipoproteinlerin plazma fraksiyonu olarak ifade edilmektedir (74). Normal bir HDL ayrıca Paroxonase1 (PON1), lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) gibi antioksidan molekülleri içermektedir. HDL partikülleri yaklaşık olarak %30 fosfolipidlerden, %25 kolesterolden ve %5 trigliseridlerden oluşur. Daha büyük sferik yapıdaki HDL partikülleri kolesterol ester (CE) ve trigliseridin hidrofobik çekirdeğini içerirken, disk şeklindeki HDL partikülleri ise apolipoproteinA-I (apoA-I), fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşur. ApoB ise sadece LDL ile ilişkili apolipoproteindir (75).

2.10.1.1. Ters Kolesterol Taşınımı

HDL hücresel kolesterolün bir alıcısı olarak görev yapar ve ters kolesterol taşınımı adı verilen yolun ilk adımını oluşturur. Lipid taşıyıcı molekülleri olan ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 ve G1 (ABCA1 ve ABCG1), scavenger reseptör sınıf b tip I (SCARB1) aracılığı ile perifer hücrelerden alınımını, sonrasında karaciğere iletimi ve son olarak sterol ya da safra tuzları şeklinde dışkı ile atılımı ters kolesterol taşınımı olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.10.1.1) (76) .



Şekil 2.10.1.1. Ters Kolesterol Taşınımı (76)

2.10.1.2. ApoA-I

HDL' nin protein kısmınının çoğunluğunu oluşturan apoA-I barsak ile karaciğerde sentezlenir ve HDL oluşum sürecinde öncü role sahiptir. ApoA-I pek çok HDL partikülünde bulunur ve protein içeriğinin %70' ini oluşturmaktadır. HDL' nin %20' lik kısmını oluşturan diğer protein ise apoA-II' dir. ApoA-I HDL' nin asıl taşıyıcısıdır ve hücrelerden kolesterol alınımında alıcı olarak görev yapmaktadır (77). ApoA1'in monomerik formu plazmada bulunmaktadır ve lipid içeriği bakımından fakir apoA-I ve pre β 1 HDL olarak adlandırılır. Olgunlaşmamış HDL partiküllerini oluşturmak için lipitler ile esterleşebilirler. ApoA_I'in esterleşmesi ABCA1 ile gerçekleşir ve olgun HDL gibi olgunlaşmamış HDL de heterojen bir büyüklük ve lipid içeriğine sahiptir. Her yeni partikül 2, 3 veya 4 tane apoA-I molekülü içerir ve disk

şekline sahiptir. Yalnızca apoA-I varlığında ABCA1 hepatositlerde kolesterol akışında etkili bir şekilde rol oynamaktadır (78).

2.10.1.3. ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A1

ABCA1 hücre membranında yer alır, simetrik yapılı transmembran domainine sahiptir ve bu domain rastgele tekrar sekanslarından oluşmaktadır. ABCA1' in nükleotid bağlama domaini, transmembran transportu için gerekli enerjiyi sağlar. ABCA1 ayrıca N terminal ve 2 tanede büyük ekstraselüler kısım içerir. N terminal bölgenin yaklaşık 40 aminoasitlik kısmı yüksek derecede korunmuştur (79). ABCA1' in asıl görevi hücre içi serbest kolesterolü ve fosfolipidleri lipitce fakir apoA-I' e transferine aracılık ederek olgunlaşmamış HDL oluşumunu sağlamaktır (80).

2.10.1.4. ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı G1

ABCG1' de ABC süper ailesinin bir üyesidir. ABCG1 yalnız başına serbest kolesterolü apoA-I' ya transfer edemez ancak fosfolipid (PL) içeren reseptörler varlığında gerçekleştirmektedir (81). Perifer dokularda ve hücrelerde ABCG1, ABCA1 ile etkileşerek ters kolesterol transportunu tamamlar. Şu ana kadar elde edilen bilgilere göre ABCG1' in rolü; hücrelerden serbest kolesterol akışını uyarmak, makrofajlardaki ve hepatositlerdeki fazla lipid birikimini engellemektir. Ayrıca ABCG1 asetillenmiş LDL' nin monositlere taşınımını ve monositlerin makrofaja farklılaşmasını engellediği belirlenmiştir (82).

2.10.1.5. Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz

LCAT lipoprotein metabolizmasındaki anahtar enzimdir ve açıltransferaz ile fosfolipaz A2 aktivitesine sahiptir. Kolesterol dengesinin ve taşınımının düzenlenmesinde önemli rol oynar. LCAT çoğunlukla karaciğer tarafından sentezlenir ve kana salgılanır. Dolaşımında LCAT serbest bir molekül veya lipoproteinler ile birleşik olarak gözlenmektedir. Plazmada LCAT kolaylıkla HDL' e bağlanabilir ve HDL' nin apoA-I' i ile aktive olabilir. LCAT, HDL kolesterolünü ve lesitini kolesterol esterine açıl transferaz ile dönüştürür. Esas olarak 2 görevi vardır; 1) Kolesterol esterifikasyonu; bu yüzden plazmadaki kolesterol esterinin asıl kaynağıdır. 2) HDL olgunlaşması; disk şeklinde olgunlaşmamış beta HDL' yi sferik alfa HDL' ye çevirir. LCAT' da oluşan bir hata, HDL-CE oluşumunun eksikliğine neden olarak olgun HDL' nin meydana gelmesini engellemektedir (83).

2.10.1.6. Kolesterol Ester Transfer Protein

CETP karaciğer ve yağ doku tarafından üretilir. Asıl fonksiyonu HDL' deki nötral lipidlerin yerini almaktır (84). Lipid değiş-tokuşu aşamasında CETP' nin N terminal domaini HDL içersine nüfuz eder ve C- terminal LDL veya VLDL' ye girerek 3' lü kompleksi oluşturur (HDL-CETP-VLDL veya HDL-CETP-LDL). CE hidrofobik kanallar boyunca N-terminalden C-terminale hareket eder ve trigliserid ile değiş tokuş yapar (85). Trigliserid içeriği bakımından zengin HDL, hepatik lipaz (HL) için doğal substrattır ve kanda HDL arınımına öncülük etmektedir (86).

2.10.2. HDL' nin Özellikleri

2.10.2.1. HDL' nin Antioksidan Özelliği

Oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu inflamasyona ve aterosklerotik plak başlangıcına ve ilerlemesine katkı sağlar. LDL okside olduğu zaman, makrofaj scavenger reseptör SR-A ve CD36 tarafından düzenli olarak alınımı gerçekleşir. LDL partiküllerinin ileri oksidasyonu makrofajlardaki okside haldeki serbest radikaller tarafından artırılarak LDL'nin hücre içinde birikmesine ve köpük hücre oluşmasına neden olur. Okside LDL monositler için kemoatraktant gibi rol oynayarak makrofajları köpük hücrelerine dönüştürür ve endotelyumdaki sitotoksik etkileri artırır (87).

HDL ise LDL' nin oksidatif modifikasyonunu engeller. Antioksidatif apoA-I' e ek olarak HDL glutatyon, paraoksonoz 1 gibi çok sayıda antioksidatif içererek lipid pereoksidazları ve diğer okside LDL lipid bileşenlerini inaktif ettiği belirlenmiştir. Ayrıca HDL okside LDL' nin damar duvarına yayılımını engeller (88).

2.10.2.2. Anti-İnflamatuar Etkisi

Ateroskleroz endotel hücrelerin aktivasyonunu, T lenfositlerin ve makrofajların arteriyel intimasında birikmesiyle kronik inflamasyona neden olan bir hastalıktır (89). Ateroskleroz endotel hücrelerin aktivasyonunu, T lenfositlerin ve makrofajların arteriyel intimasında birikmesiyle kronik inflamasyona neden olan bir hastalıktır (89). HDL tanecikleri arteriyel duvardaki kronik inflamatuvar yanıtı baskılayarak anti-inflamatuar durumlarda rol oynamaktadır. HDL adezyon moleküllerinin gen ifadesini azaltmaktadır ve bunun sonucunda endotelyuma monosit adezyonunu engellediği gözlenmektedir. HDL tanecikleri T hücrelerinin uyarımını ve uyarılan T hücreler aracılığı ile monositlerin aktivasyonunu engelleyerek, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin

üretimini önlediği gözlenmektedir (90). Yapılan araştırmalar HDL' nin endotel hücre apoptozisini önleyerek endotel fonksiyonu koruduğunu ortaya çıkarmıştır (91).

2.10.2.3. HDL' nin Vazoreaktivite Üzerinde Etkisi

Hiperkolesterolemili hastalarda düşük nitrik oksit (NO) aracılı koroner vazodilatasyon endotel disfonksiyonuna sebep olarak ateroskleroz oluşumuna katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar bu sürecin HDL yönetimi ile ters yönde döndürülebileceğini göstermiştir (92). HDL endotel nitrik oksit sentazı aktive ederek ateroskleroz gelişimine karşı korumaktadır. HDL prostasiklinin endotel sentezini uyarabilir ve plazma yarı ömrünü uzatabilir. HDL ayrıca potansiyel vazokonstriktör olan endotelin 1' in üretimini inhibe eder (93).

2.10.2.4. HDL' nin Antikoagülant Özellikleri

HDL, vasküler koruyucu etkileri artırır, endotel nitrik oksit sentaz gen ifadesini düzenleyerek tromboza karşı koymak için kan akışını artırır ve platelet aktivasyonunu inhibe edebilmektedir. HDL platelet yüzeyindeki HDL reseptörlerine bağlanarak endotel hücrelerde trombin oluşumunu azaltmak için trombomodulin ve APC proteinin seviyesini düşürebilmektedir (94).

2.11. HDL Altfraksiyonları ve Analiz Yöntemleri

İnsan plazma HDL' leri, yüksek miktarda heterojen lipoproteinlerin bir ailesidir ve yoğunluk, boyut şekil, lipid ve protein kompozisyonuna göre farklı sınıflara ayrılmaktadır. HDL altfraksiyonları ve ayırma teknikleri Tablo.2.11' de gösterilmiştir. HDL alt sınıf dağılımındaki farklılıklar, analitik ultrasantrifugasyon kullanılarak Gofman ve arkadaşları tarafından 1950' lerin başında tanımlanmıştır (95). Az yoğun (1,063-1,125 g/ml) ve lipid içeriği açısından zengin form olan HDL₂, daha yoğun (1,125-1,21) olan ve protein açısından zengin form HDL₃ olmak üzere 2' ye ayrılmıştır. Ultrasantrifugasyon metodları hassas ve kesindir ancak maliyeti yüksek, uzun süren ve teknik olarak uygulanması zor yöntemlerdir. HDL₂ ve HDL₃ ileri fraksiyonlanarak, denatüre olmayan poliakrilamid gradiyent jeli elektroforezi ile farklı elektroforetik hareketliliğe sahip sınıflara ayrılmaktadır (96). İki tane HDL₂ ve 3 tane HDL₃ alt sınıfı ve tanecik boyutları bu metod ile tanımlanmıştır; HDL 3c (7,2-7,8 nm), HDL 3b (7,8-8,2 nm), HDL3a (8,2-8,8 nm), HDL2a (8.8-9.7 nm) ve HDL2b (9.7-12.00 nm). HDL 2b ile koroner arter hastalığı arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca HDL 3b' nin

yüksek konsantrasyonunun aterojenik lipoprotein fenotipi gösterdiği ve düşük HDL-2b ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (97).

Agaroz jel elektroforezi yüzey yükü ve şekline göre HDL' nin analitik ayırımına olanak sağlamıştır. Bu yöntemle göre alfa- göç tanecikleri dolaşımdaki HDL' nin çoğunluğunu ifade ederken, prebeta-göç tanecikleri ise olgunlaşmamış disk şeklindeki lipitçe fakir HDL' yi içerir. Agaroz jelde elektroimmünodifüzyon tekniğiyle HDL protein içeriğine göre apoAI içeren (LpA-I, LpA-II) ve apoA-II içermeyen (LpA-I) tanecikler olarak ayrılmaktadır (98).

HDL heterojenitesini çalışmak için ileri elektroforetik yaklaşımlar yük ve boyuta bağlı olarak 10' dan fazla HDL alttürü belirlenmiştir. Bu alt türler pre-beta (küçük prebeta1; apoA-I ve fosfolipid içeren, büyük prebeta2 ve prebeta3), alfa çok küçük diskoid alfa4; apoA-I, fosfolipid ve serbest kolesterol içerir, küçük sferik alfa3; apoA-I, apoA-II, fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliserid içerir, orta boyutlu sferik alfa2; alfa3 ile aynı bileşenleri içerir, büyük sferik alfa1; alfa3 ve alfa 2 HDL ile aynı bileşenleri içerir), prealfa (prealfa1, prealfa2, prealfa3) tanecikleri olarak ayrılır. Prealfa tanecikleri, alfa tanecikleri ile benzer boyuttadır fakat daha düşük miktarda bulunur ve apoA-II içermezler (99).

Tablo 2.11. HDL Altgrupları ve Ayırma Teknikleri (96)

Ayırma Tekniği	HDL Altgrupları
Yoğunluk	HDL2 (Yoğunluk aralığı 1.063-1.125 g/ml) HDL3 (Yoğunluk aralığı 1.125-1.210 g/ml)
Elektroforetik mobilite	Alfa HDL Prebeta HDL
Elektroforetik mobilite ve yoğunluk	HDL-2b (9.7-12nm) HDL-2a (8.8-9.7nm) HDL-3a (8.2-8.8nm) HDL-3b (7.8-8.2nm) HDL-3c (7.2-7.8nm)
2D Jel Elektroforezi	Alfa 1, 2, 3, 4 Prebeta1 HDL
Apolipoprotein içeriği	LpAI LpAI:AII
NMR ve boyut aralığı	Büyük HDL (9.4-14nm) Orta HDL (8.2-9.4 nm) Küçük HDL (7.3-8.2 nm)
İyon mobilite ve boyut aralığı	HDL-2b (10.5-14.5nm) HDL-2a+3 (7.65-10.5nm)
Lipoprint Sistem	Büyük (1-3), Ara (4-7), Küçük (8-10)

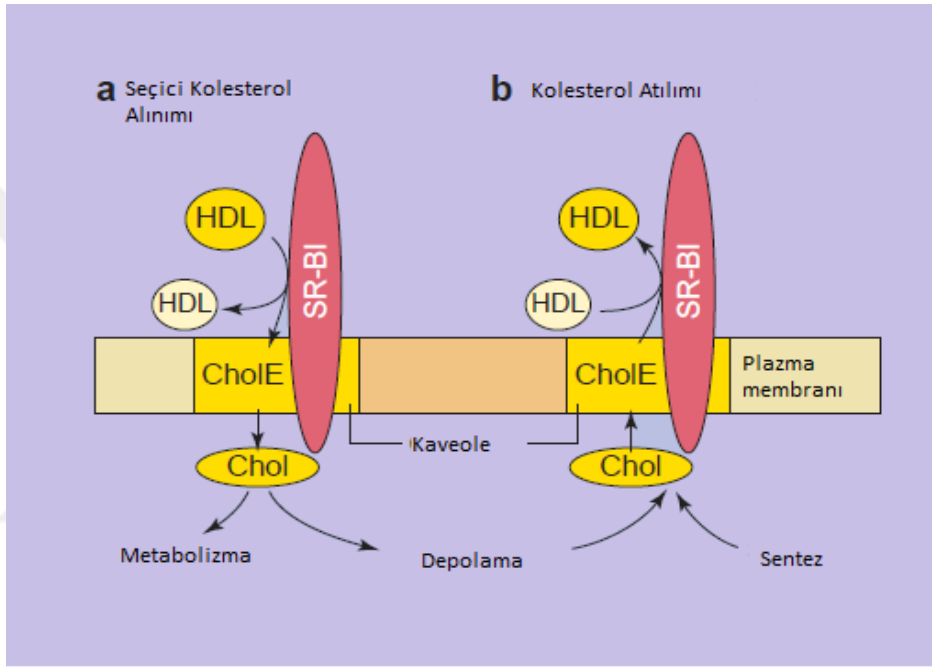
Serum veya plazma lipidlerin elektroforezine dayalı %3 linear poliakrilamid jel tüp elektroforez metodu, ABD' deki FDA tarafından onaylanmıştır (100). Bu metod kullanılarak 10 HDL alt sınıfı 3 kategoriye ayrılır; büyük HDL (1-3), ara HDL (4-7) ve küçük HDL (101). Elde edilen verilere göre küçük HDL altfraksiyonlarının büyük konsantrasyonları aterosjenik lipid profili ile ilişkilidir. Büyük HDL altfraksiyonu arterler için en koruyucu özelliğe sahiptir. Ara HDL altfraksiyonunda HDL spektrumun koruyucu kısmında bulunur. HDL' nin miktarını belirlemede en eski yöntem olarak kullanılan ultrasentrifugasyonda HDL, HDL2 ve HDL3 olmak üzere 2 altfraksiyona ayrılır. Erkeklerde HDL3 seviyelerinin kadınlara oranla biraz daha fazla olduğu gözlenmiştir. HDL3 seviyelerinin HDL2b seviyeleri ile ters ilişkilidir ve HDL2b' nin total HDL seviyelerinin yükselmesinde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (102).

2.12. Çöpçü Reseptör Sınıf B Tip I

İnsan SCARB1 geni 12. Kromozomda bulunmaktadır (12q24) ve 82 kDA molekül ağırlıklı 509 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar (103). Yapılan araştırmalar SCARB1 genindeki varyasyonlar ve serum lipid profili arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (104, 105). Çöpçü reseptör sınıf B ailesinin bir üyesi olan SCARB1 öncelikler karaciğer ve steroidojenik dokularda, az miktarda ise diğer hücre tiplerinde ifade edilmektedir. Çok ligandlı bir reseptör olan SCARB1, mikrovilli kanalları adı verilen plazma membranının bir bölümünde yer alır. Ligantları arasında; LDL, oksideLDL, asetile LDL, HDL, VLDL, ileri glikasyon son ürünleri, okside HDL, anyonik fosfolipidlerden fosfoditilserin ve fosfoditilinositol bulunmaktadır (106).

SCARB1 hücrelerde serbest kolesterolün taşınımını düzenlemektedir. SCARB1 aracılığı ile gerçekleşen bu taşıma kolesterolün gradiyent yönüne bağlı olarak çift yönlü olarak gerçekleşir. Ayrıca SCARB1 fosfolipid, trigliserid, kolesterol esteri gibi lipoprotein-lipidlerin seçici alınımında aracılık eder. Hepatositlerde ve steroidojenik hücrelerde, SCARB1 kolesterol esterinin seçici alınımını kolaylaştıran HDL reseptörüdür. Karaciğer özgü SCARB1' in fazla ifade olması plazma HDL-kolesterolün azalmasına ve apoA-I konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Kolesterol esterinin SCARB1 aracılı seçici alımı 2 adımda gerçekleşmektedir; 1) HDL' nin SCARB1 ile birleşmesi 2) Kolesterol ester moleküllerinin plazma membranına difüzyonu. Bu işlem kolesterol esterinin membrana taşınımını için SCARB1' in HDL' ye yüksek afiniteye sahip olmasını gerektirir (107).

SCARB1 kolesterol esterini membranda bulunduğu bölgeye taşır (Şekil 2.12) ve kolesterol ester hidrolaz kolesterol esterini serbest kolesterole dönüştürür (77). SCARB1 endositoz ve HDL taneciklerin salınımını uyarır. Seçici bir şekilde kolesterol esterinin hücrelere taşınımı haricinde, SCARB1 hepatositlerde ve steroidojenik hücrelerde HDL taneciklerinin endositozuna aracılık eder. HDL taneciklerinden izole edilen kolesterol esteri ise hücrede hidroliz olur ve HDL taneciğinden kalan kısım dolaşıma tekrardan salınır. SCARB1 ayrıca LDL' den kolesterol ester alınımına yardım edebilir ve apoB içeren lipoproteinlerin metabolizmasını etkileyebilmektedir (108).



Şekil 2.12. SCARB1 Aracılı Seçici Kolesterol Alınımı ve Atılımı (77)

SCARB1 antiaterojenik özelliğini çeşitli mekanizmalarla gösterir. HDL ile hücreler arasındaki kolesterol akışına ve HDL kolesterolünün karaciğerden alınımına ve safraya atılımına aracılık eder. Bu sayede ise SCARB1 ters yönde kolesterol taşınımını etkilemektedir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örnek Seçimi ve Tanımı

Çalışma kapsamında kontrol grubu (n=58) ve Koroner Arter Hastalığı tanısı konmuş (n=52) hasta grubu ile çalışıldı. Hasta grubuna ait kan örnekleri Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran hastalar, sağlıklı kontroller ise check-up kontrolü için yine aynı kliniğe başvuran sağlıklı bireyler dahil edildi. Çalışma grubunda yer alan hasta ve kontrol grubu bireyleri, klinik belirtiler, fiziksel ve laboratuvar deney sonuçları esas alınarak seçilmiştir. Çalışma kapsamında kullanılacak hasta ve kontrol grubuna ait kan örnekleri için Yeditepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 646).

Koroner Arter Hastalığı Hasta Grubu: Hastalar muayene ile tanımlanmış koroner arter hastalığı tanısı konularak kardiyoloji kliniği tarafından koroner anjiyografi yapılan ve kurul kararı ile koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı olması planlanan hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol Grubu: Yapılan klinik inceleme sonucunda miyokard enfarktüs riski ve ailesinde erken yaşta Koroner Arter Hastalığına rastlanmamış kişiler seçilerek kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler

DNA İzolasyonunda Kullanılan Malzemeler:

İzolasyon karışımı pH 8,8 olan 10,5mM Tris-Cl, 10,5mM NaCl, 10,5nM EDTA, 8M Guanidiniumhydrochloride, 1,12mg/ml Proteinaz K'dan oluşmaktadır. DNA İzolasyon sistemi (iPrep Purelink, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc)

HDL Altgrup Analizinde Kullanılan Malzemeler:

Polyakrilamid jel içeren hazır jel kolonların içerisinde akrilamid, bisakrilamid, gliserol, pH 8,8 Tris tamponu, amonyum persülfad ve Tetramethylethylenediamine (TEMED), %1' lik Sudan Black (etilen glikol içinde), Lipoprint HDL Analiz kiti (Quantimetrix)

3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc), NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific Inc), Gerçek Zamanlı PZR (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems), Lipoprint Dikey Elektropherez Tankı (Quantimetrix Model 1500), 7,6cm boyunda ve 0,5cm çapında hazır cam kolonlar, Elektropherez güç kaynağı (EC 100 XL, Thermo Fisher Scientific Inc), Densinometre (Artiscan M1 Microtek), Lipoprint LDL- HDL Altgrup Analiz Programı (V1.82 ImageSXM, Quantimetrix), Bilgisayar Apple), Santrifüj (Centrifuge 22R, Beckman Coulter), +4 C⁰ Buzdolabı (Haier), -20 C⁰ 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. Kandan Genomik DNA izolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından 5 cc' lik EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri DNA izolasyonu yapılanaya kadar +4C⁰ de buzdolabında muhafaza edilmiştir. Örneklerden DNA izolasyonu, iPrep DNA ekstraksiyon robotu (Invitrogen) ile iPrep kandan genomik DNA izolasyon kiti (iPrep gDNA Blood kit, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc) kullanılarak elde edilmiştir. Bu sistem bir çalışmada 13 örnekten DNA izolasyonu etme kapasitesine sahiptir. Ortamdaki tamponun pH'ı üzerinden yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı teknoloji olarak adlandırılan robotik sistemde her bir örnek için 350µl periferik kan kullanılarak DNA izole edilmiştir. Düşük pH' larda pozitif yüklü CST[®] (ChargeSwitchTechnology[®]) negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanır. Bu nedenle proteinler ve diğer kontaminantlar bağlanamaz ve sıvı yıkama tamponu ile yıkanır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH' ı düşük tuzlu yıkama (elution) tamponu kullanılarak pH 8,5' e yükseltilecek nötralize edilir. İzole edilmiş nükleik asit zaman kaybetmeden yıkama tamponuna geçer ve çalışmalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. İzole edilen DNA örnekleri uygun tüplere alındıktan sonra +4C⁰ buzdolabında saklanmıştır (110).

3.3.2. DNA Saflık Ölçümü

50ng/µl (µg/ml) çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda 1 optik dansite (OD) verdiği tespit edilmiştir. DNA örneklerin saflığı Nanodrop2000 cihazı ile ölçüldü. DNA örneklerinin saflığı OD₂₆₀/OD₂₈₀ oranı analiz edilerek gerçekleştirildi.

Genotipleme için uygun saflıkta kabul edilen DNA' nın OD₂₆₀/OD₂₈₀ değeri 1,7-1,9 arasında tespit edilen örnekler temiz olarak kabul edildi (111).

Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc) cihazında;

- 1) Nanodropun bağlı olduğu bilgisayar açılır ve spektrofotometre programı başlatılır.
- 2) Program açıldığında örnekteki DNA' nın ölçülmesi için ekrandaki tablodan DNA analiz kısmı seçilir.
- 3) Rutin dalga boyu doğrulama testi yapılır ve işlem bittikten sonra Nanodrop sensöründe herhangi bir kirlenici madde olmadığından emin olunur.
- 4) Nanodrop kolu açılır ve sensör temizlenir. İşlem bittikten sonra kol yavaşça kapatılır.
- 5) Örneklerin konsantrasyonları ölçülmeden önce blank alınır. Bunun için Nanodrop kolu kaldırılır ve 1,5 µl blank solüsyonu Nanodrop sensörüne bırakılır.
- 6) Blank solüsyonu yüklendikten sonra kol indirilir ve bilgisayar programının sol üstündeki blank kısmı seçilir.
- 7) İşlem tamamlandıktan sonra Nanodrop sensörü temizlenir ve 1,5 µl örnek Nanodrop sensörüne eklenir ve kol kapatılır.
- 8) Bilgisayar programının sol üst kısmında bulunan ölç sekmesi seçilerek DNA konsantrasyonu analiz edilir.
- 9) Programı kapatmadan önce blank alınır ve sensör iyice temizlenir.

3.4. Eş Zamanlı PZR Yöntemi ile Genotipleme Analizi

Genotipleme analizi Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (EZ-PZR) yöntemiyle 7500 Fast- Real Time PCR (Applied Biosystems) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, PZR reaksiyonun her döngüsü sırasında amplifikasyon ürünlerinin üretimini izlemek için floresans moleküllerini kullanır. Bu sistem DNA çoğalması ve saptanması adımlarını tek bir assayda birleştirir ve amplifikasyon ürünlerinin saptamak için jel elektroforezine gerek duymaz. Amplifikasyon sırasında floresans sinyalleri hedef sekansın miktarı ile ilişkili olarak ulaşır. Eş zamanlı PZR için kullanılan floresans problarda yabancı allel ve mutant allel için 2 farklı sekans ve 2 farklı dalga boyunda boya mevcuttur (112).

Genotipleme yapılan gen bölgeleri; SCARB1 geni için rs10846744 (C>G) ve aynı gen SCARB1 geni için rs5888 (G>A) dir ve bu bölgelere spesfik primer ve prob setleri olarak “TaqMan Genotyping Assays” kullanılmıştır, rs numaralarına ait polimorfik bölge dizileri ve problemlerin floresans boyları aşağıda verilmiştir;

1) SCARB1 rs 10846744 (VIC/FAM);

TAATTAGCTTATCAGGTTTATTGCT[C/G]TCCATCTGTATCACCTGCCT
GGCCA (FWD)

2) SCARB1 rs5888 (VIC/FAM);

TCACCGCTTCTGCCAGAACCGGGTC[A/G]GCGTTGAGGAAGTGAGGA
TGGGAGA (REW)

3.4.1. Eş Zamanlı PZR Protokolü

Reaksiyon Karışımı: Total reaksiyon karışımı kuyucuk başına 20µl olacak şekilde hazırlanmıştır (Tablo 3.4.1-1).

Tablo 3.4.1-1. Eş Zamanlı PZR için Reaksiyon Karışımı

Reaksiyon için Kullanılan Malzeme	Miktar
Master Mix	10 µl
DNase, RNase içermeyen su	8,5 µl
Template DNA	1 µl
TaqMan Assay	0,5 µl

Eş zamanlı PZR koşulları: 95° C’ de 10 dakika bekleme ve her bir döngü için 92° C’ de 15 saniye denatürasyon, 60° C’ de ise 1 dakika Bağlanma/Uzama aşaması Tablo 3.4.1.2’ de verilmiştir.

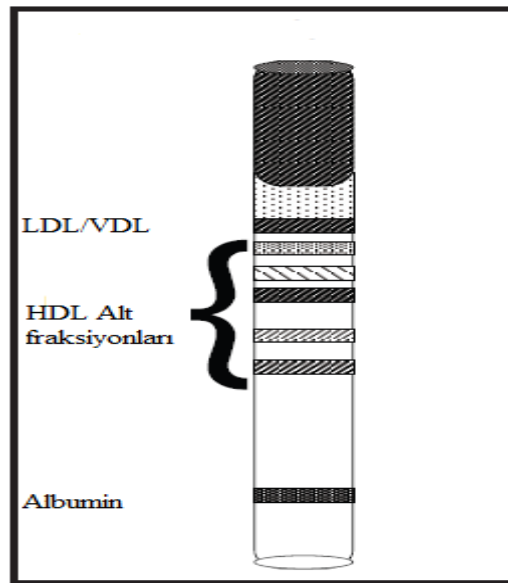
Tablo3.4.1-2. Eş Zamanlı PZR Koşulları

	Bekleme	Denatürasyon	Bağlanma/Uzama
Sıcaklık	95°C	92°C	60°C
Süre	10 dakika	15 saniye	1 dakika

3.5. HDL Altfraksiyon Analizleri

Yüksek yoğunluklu lipoprotein altfraksiyon analizleri Lipoprotein Sistemi HDL Altfraksiyon Kiti (Quantimetrix Lipoprint HDL System) kullanılarak yapılmıştır. İnsan açlık serum veya plazmasında poliakrilamid jel elektroforez yöntemiyle HDL altgruplarının ayırımı ve ölçümünü sağlamaktadır.

Lipofilik boyalar, herbir lipoproteindeki kolesterol oranı ile doğru orantılı olarak bağlanmaktadır. Boyanan lipoproteinlere elektroforez uygulanır. Elektroforezin ilk evresinde lipoprotein partikülleri yükleme ve yığıma jeli vasıtasıyla tek bir bantta yoğunlaşırlar. Lipoprotein partikülleri ayrılan jel matriksi boyunca göç ederler ve partikül boyutlarına göre çözünürler. Şekil 3.5' de görüldüğü üzere albumin en uzağa göç eder, ardından sırasıyla HDL altfraksiyonları, LDL/VDL yer almaktadır (113).



Şekil 3.5. Lipoprint HDL Jel Tüp (113)

HDL Altfraksiyon analizi için;

- 1) 1200ml distile suyun içinde 1 şişe tampon tuzu çözülerek elektrolit tampon hazırlanır.
- 2) Jel tüpleri kutudan çıkarılarak, raka yerleştirilir ve jel tüplerinin uç kısımlarına temas etmemeye özen gösterilir.
- 3) Her tüpe 25µl örnek eklenir.
- 4) Her tüpe Lipoprint HDL yükleme jelinden 300 µl ilave edilir.
- 5) Jel tüpleri ve hazır rak arasına parafim kesiti yerleştirilerek birkaç kere tersyüz edilir.
- 6) Floresan ışığın karşısına jel tüplerinin bulunduğu rak yerleştirilerek fotopolimerizasyon için 30 dakika beklenir.
- 7) Polimerizasyon tamamlandıktan sonra jel tüplerinin herbiri raktan çıkartılır ve tankın silikon yuvasına takılır.
- 8) 1000 ml elektrolit tampon solüsyonu tankın alt kısmına, 200 ml ise tankın üst kısmına koyulur.
- 9) Elektroforez kabloları tanka yerleştirilir ve kapağı kapatılır. Herbir jel tüpüne 3 mA gidecek şekilde güç kaynağı ayarlanır.
- 10) Elektroforez zamanı yaklaşık olarak 50 dakikadır. Elektroforez tamamlandığında güç kaynağı kapatılarak tank kapağı açılır ve tankın üst kısmındaki elektrolit tampon uzaklaştırılır.
- 11) Jel tüpleri tarayıcıya götürülmek üzere raka yerleştirilir. Jel tüpleri en az 30 dakika bekletildikten sonra analiz yapılır.

3.5.1. İstatistiksel Analiz

Genotipleme çalışması ile elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0programı ile Student T Testi, Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanılarak yapılmış ve anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Ki-kare analizi sonrası değerler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir ve allel frekansları gen sayma metoduna göre elde edilmiştir.

BULGULAR

4.1. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular

Tez çalışmamıza katılan koroner arter hastasından oluşan hasta grubu (n=52) ve sağlıklı kontrollere (n=58) ait demografik veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 4.1’ de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik Veriler

Grup	Kontrol (n=58)	Hasta Grubu (n=52)	p değeri
Cinsiyet (E/K)	n=33 (%56,9) n= 25 (%43,1)	n= 37 (% 71,7) n= 15 (% 28,3)	0,10
Yaş(Yıl)	57,07±10,75	59,96±6,816	0,09
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,87±0,18	1,90±0,18	0,54
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	28,24±5,10	28,73±6,18	0,65
Sigara	Kullanan	n= 21 (%36,2)	n= 27 (%52,8)
	Kullanmayan	n= 37 (%63,8)	n= 24 (%47,2)
Aile Hikayesi	Var	n= 12 (%20,7)	n= 17 (%34,0)
	Yok	n= 46 (%79,3)	n=35 (%66,0)
Diyabet	Var	n= 11 (%19)	n= 18 (%35,8)
	Yok	n= 47 (%81)	n= 34 (%64,2)
Hipertansiyon Tanısı >140 sistolik >90 diastolik	Var	n= 16 (%27,6)	n= 24 (%47,2)
	Yok	n= 42 (%72,4)	n= 28 (%52,8)

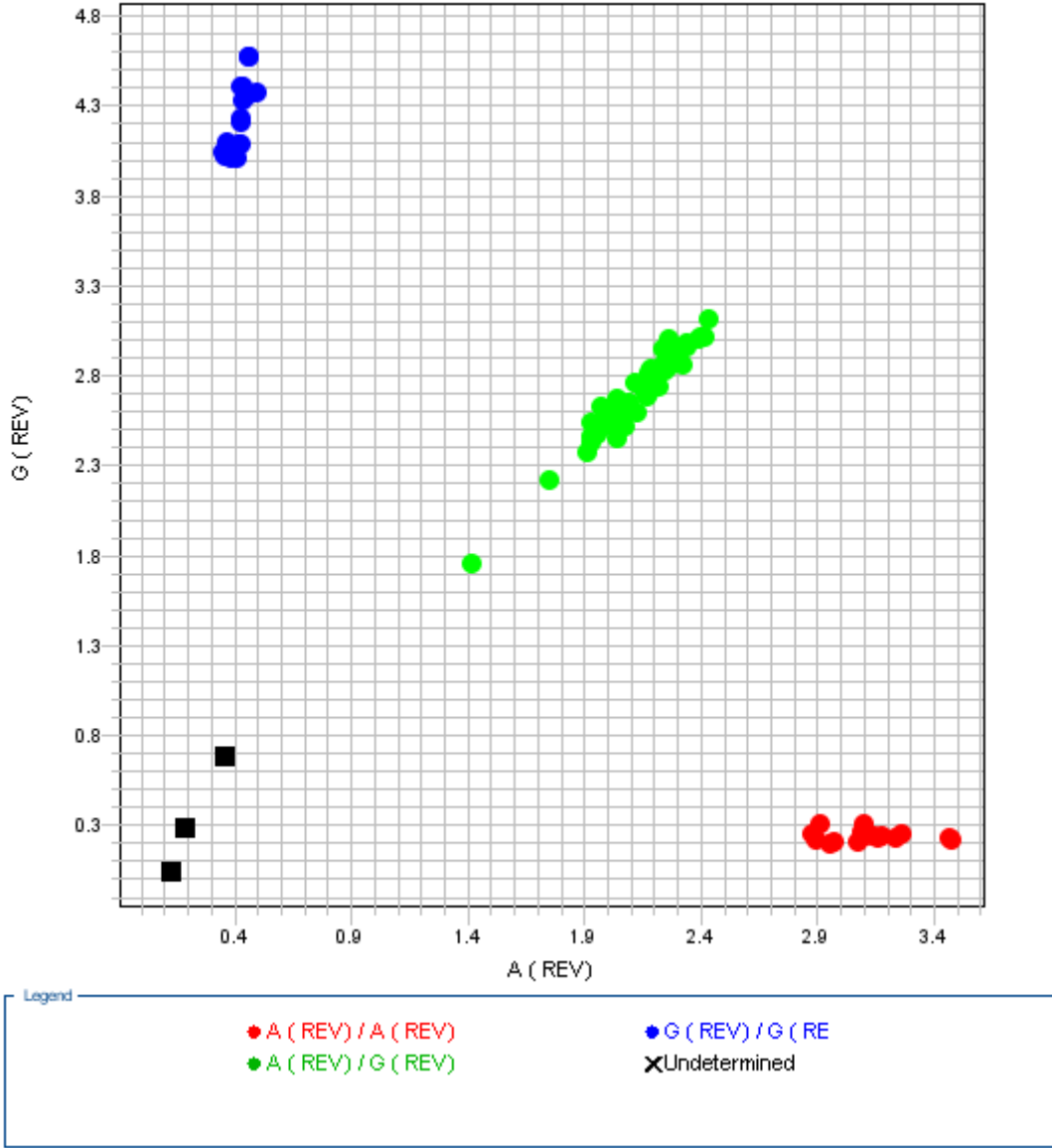
n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma), E/K =Erkek/Kadın.* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (χ^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

İleri kıkare ve student-t testi analizi ile hasta ve kontrol grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. ($p=0,10$). Hasta grubunun vücut yüzey alanı ortalaması $1,90\pm 0,18\text{m}^2$ iken, kontrol grubunun vücut yüzey alanı ortalaması daha düşük olarak saptanmıştır ($1,87\pm 0,18\text{ m}^2$) fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hasta grubunda sigara kullananlar ($n=27$), kontrol grubunda kullananlara ($n=21$) göre daha fazla olsada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$). Hasta grubunun %35,8' inde ($n=18$) diyabet tanısı gözlenmekte iken, kontrol grubunun %19' unda ($n=11$) diyabet tanısı saptanmıştır ve elde edilen analiz sonuçlarına göre diyabet tanısının koroner arter hastalığını 2 kat arttırdığı gözlemlenmiştir (χ^2 : 4,003, $p=0,04$, OR:2,38, %95 CI 1,007-5,664). Hasta grubunda hastalığa dair aile hikayesi ($n=17$) kontrol grubuna ($n=12$) kıyasla daha yüksek miktarda gözlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p=0,11$). Ayrıca kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında hipertansiyon varlığının hastalık riskini arttırdığı saptanmıştır (χ^2 : 4,560, $p=0,03$, OR: 2,34, %95 CI 1,065-5,159).

4.2. Eş Zamanlı PZR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

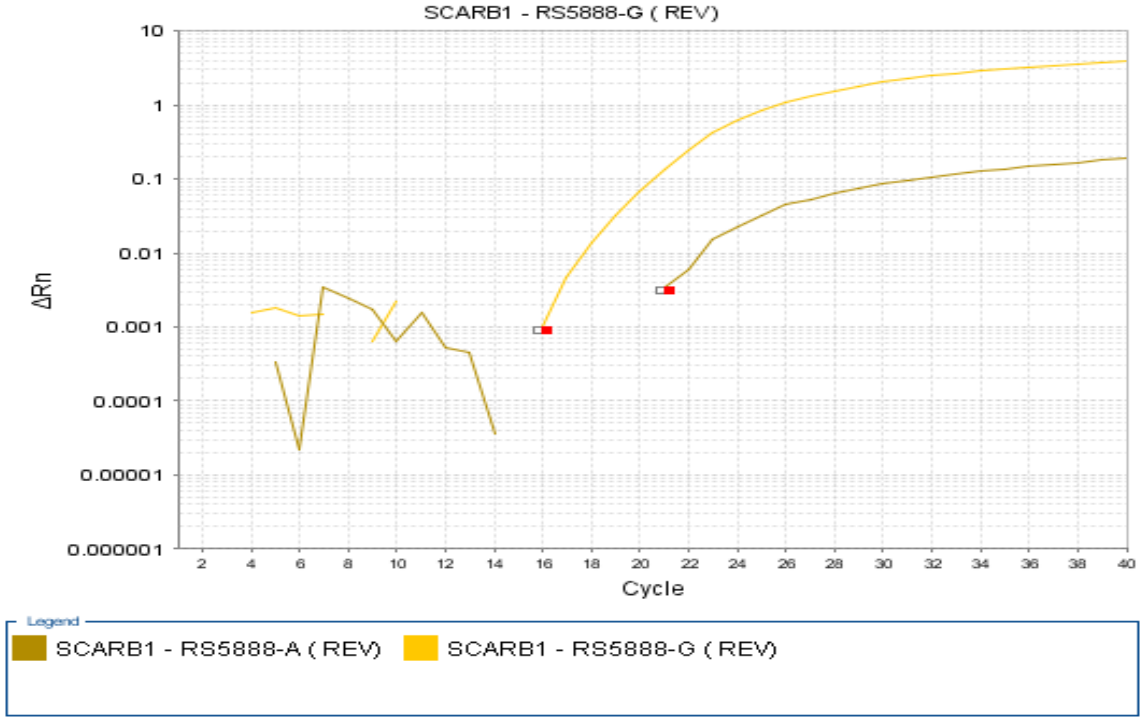
Allelik diskriminasyon, problarda var olan boyaların açığa çıkardıkları floresans ışımaların 7500 Fast- Real Time PCR cihazının yazılımı aracılığı ile otomatik olarak saptanıp değerlendirilmesi şeklinde gerçekleşmiştir. Ancak diskriminasyonu yapılamayan bazı örnekler, ışımaya eğrileri analiz edilerek “manuel” diskrimine edilmiştir (Şekil 4.2-1).

Allelic Discrimination Plot

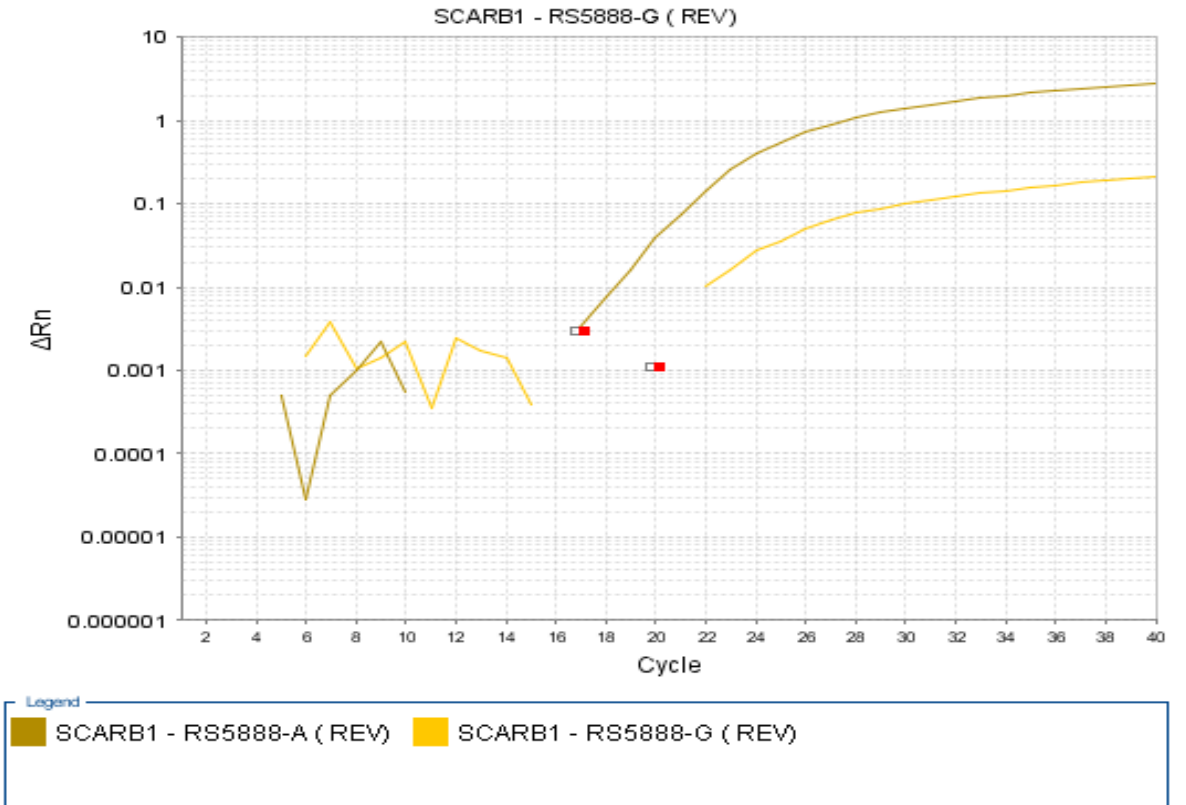


Şekil 4.2-1. Allelik Diskriminasyon Analizi

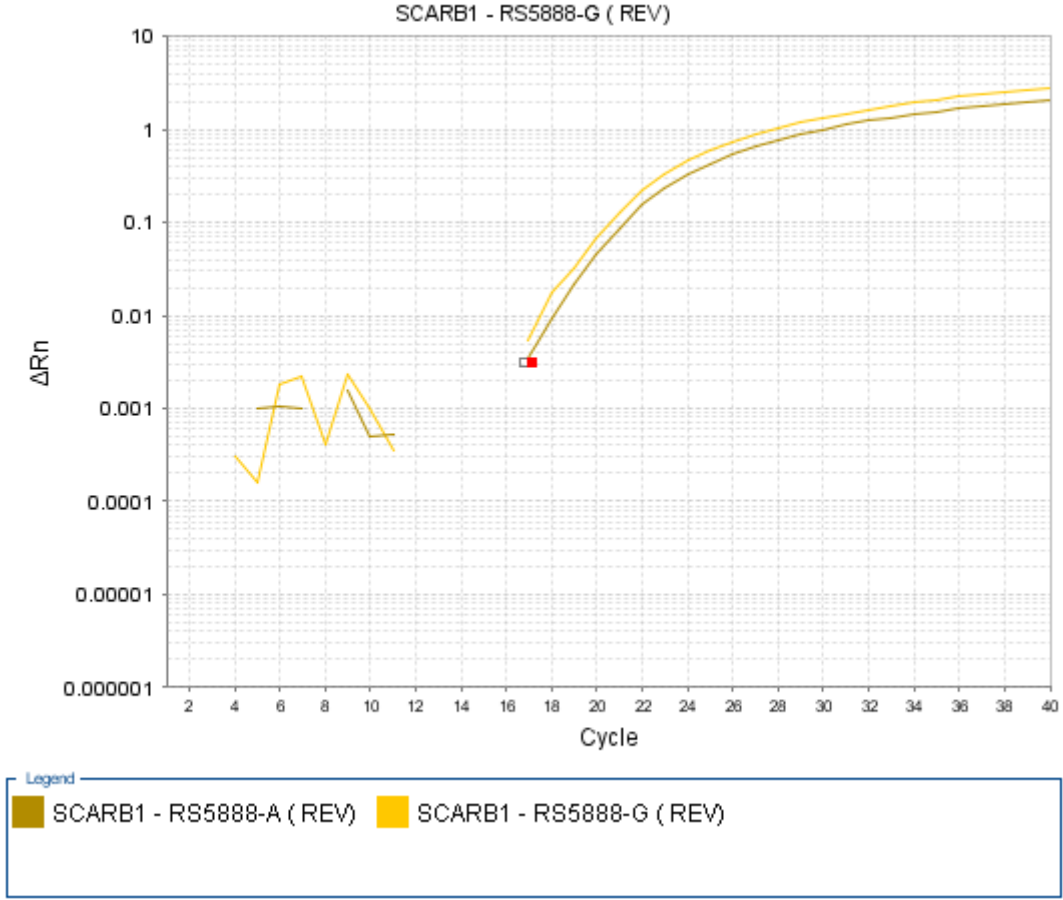
Alleller; eş zamanlı pcr cihazının yazılımı ya da manuel olarak belirlenirken, örneklerin her bir döngü başına yaptığışıma miktarına bağlı olarak çizilen grafikler ve bu grafikler arasındaki değişiklikler dikkate alınarak belirlenmiştir (Şekil 4.2-2, Şekil 4.2-3, Şekil 4.2-4).



Şekil 4.2-2.Homozigot Yabancıl Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4.2-3.Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4.2-4. Heterozigot Genotip Işıma Grafiği

4.3. Çalışma Gruplarına Ait Lipid Analizi

Hasta ve kontrol gruplarının lipid değerleri Tablo 4.3' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarına ait lipid değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlemlenmemiştir. Hasta grubunda kolesterol düzeyi ortalaması $180,88 \pm 47,94$ mg/dl, kontrol grubunda ise $193,31 \pm 41,09$ mg/dl olarak saptanmıştır fakat gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p=0,14$). Tablo 4.3-1' de görüldüğü üzere hasta grubunda TG değeri ortalaması $145,42 \pm 53,43$ mg/dl, kontrol grubunda ise $157,83 \pm 91,45$ mg/dl olarak belirlenmiştir ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,39$).

LDL değerlerinin ortalaması hasta grubunda $114,10 \pm 40,26$ mg/dl, kontrol grubunda ise $124,31 \pm 39,06$ mg/dl olarak hesaplanmıştır fakat gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlam tespit edilmemiştir ($p=0,18$). Hasta grubunun VDL düzeyi ortalaması $28,63 \pm 9,67$ mg/dl, kontrol grubunun ise $31,78 \pm 17,83$ mg/dl olarak gözlemlenmiştir fakat anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,26$).

HDL değerleri ortalaması hasta grubunda $38,92 \pm 9,84$ mg/dl, kontrol grubunda ise $42,52 \pm 11,51$ mg/dl olarak gözlemlenmiştir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,08$).

Tablo 4.3.Hasta ve Kontrol Gruplarının Lipit Analizi

	Hasta	Kontrol	p Değeri
Kolesterol	180,88 \pm 47,94	193,31 \pm 41,09	0,14
TG	145,42 \pm 53,43	157,83 \pm 91,45	0,39
LDL	114,10 \pm 40,26	124,31 \pm 39,06	0,18
VDL	28,63 \pm 9,67	31,78 \pm 17,83	0,26
HDL	38,92 \pm 9,84	42,52 \pm 11,51	0,08

$\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$)

4.4. Çalışma Gruplarına Ait Kolesterol ve HDL Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve Kontrol gruplarının ait kolesterol ve HDL değerleri, belirlenen sınır değerinin altında ve üstünde yer alan bireylerin sayısı ve yüzdesi karşılaştırmalı olarak Tablo 4.4’ de verilmiştir.

Tablo 4.4’ de görüldüğü üzere hasta grubunun %61.5’ inin kolesterolü %200’ den az, %21.2’ sinin kolesterolü 200 ile 239 arasında, %11.5’ inin ise kolesterolü 240 dan fazla gözlenmektedir. Kontrol grubunun ise %55.2’ sinin kolesterolü 200’ den az, %32.8’ inin 200 ile 239 arasında, %12.1’ nin ise 240’ dan fazla olduğu tespit edilmiştir. Kolesterol değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

HDL değerleri analiz edildiğinde ise hasta grubunun %32.7’ sinin kolesterolünün 35’ den az olduğu, %51.9’ unun HDL değerinin 35 ile 44 arasında olduğu ve %15.4’ ünün ise HDL değerinin 45’ den büyük olduğu belirlenmiştir. Aynı parametreler Kontrol grubunda analiz edildiğinde ise kontrol grubunun %20.7’ sinin HDL değerinin 35 den az olduğu, %46.6’ sının HDL değerinin 35 ile 44 arasında olduğu ve %32’ sinin HDL değerinin 45’ den fazla olduğu saptanmıştır. HDL değerinin 45’ den fazla olmasının hastalık riskini azalttığı tespit edilmiştir (χ^2 : 4,469, $p=0,03$, OR: 0,363 %95 CI 0,147-0,948).

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Kolesterol ve HDL Değerleri

	Hasta	Kontrol	p Değeri
Kolesterol<200 mg/dl	n=32 (%61,5)	n=32 (%55,2)	0,499
Kolesterol 200 – 239 mg/dl	n=11 (%21,2)	n=19 (%32,8)	0,172
Kolesterol >240mg/dl	n=6 (%11,5)	n=7 (%12,1)	0,931
HDL<35 mg/dl	n=17 (%32,7)	n=12 (%20,7)	0,15
HDL 35-44 mg/dl	n=27 (%51,9)	n=27 (%46,6)	0,57
HDL>45 mg/dl	n=8 (%15,4)	n=19 (%32,8)	0,03*

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri pearson chi-square test ve fischer's exact test'e göre alınmıştır. * Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05)

4.5. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait HDL Altfraksiyonları

HDL altfraksiyon analizi verilerine göre büyük boyutlu HDL ortalaması kontrol grubunda $12,75\pm 5,68$ mg/dl, hasta grubunda ise $11,70\pm 6,74$ mg/dl olarak tespit edilmiştir (p=0,39). Orta boyutlu HDL ortalaması ise kontrol grubunda $21,25\pm 4,79$ mg/dl iken, hasta grubunda $21,30\pm 4,99$ mg/dl olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda küçük boyutlu HDL ortalaması $8,50\pm 4,002$ mg/dl, hasta grubunda ise $6,74\pm 3,10$ mg/dl olarak saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,01) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5.Hasta ve Kontrol Grubuna Ait HDL Altfraksiyon Analiz Sonuçları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p Değeri
Büyük Boyutlu HDL (mg/dl)	$12,75\pm 5,68$	$11,70\pm 6,74$	0,39
Orta Boyutlu HDL (mg/dl)	$21,25\pm 4,79$	$21,30\pm 4,99$	0,95
Küçük Boyutlu HDL (mg/dl)	$8,50\pm 4,00$	$6,74\pm 3,10$	0,01*

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma), * Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

4.6. Çalışma Örneklerine Ait SCARB1 (C>G) Polimorfizminin Genotip ve Allel Analizleri

SCARB1 genindeki C>G değişiminin genotip ve allel dağılımları Tablo 4.6' da karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.6. C>G Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

Genotip	Hasta	Kontrol	p Değeri
CC	n= 3 (%5,8)	n= 4 (%6,9)	0,80
CG	n= 18 (%34,6)	n= 21 (%36,2)	0,86
GG	n= 31 (%59,6)	n= 33 (%56,9)	0,77
Allel Dağılımı			
C	24 (%21,81) n= 21	29 (%26,36) n= 25	0,77
G	80 (%72,72) n= 50	87 (%79,09) n= 54	0,80

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri pearson chi-square test ve fischer's exact test'e göre alınmıştır.

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05)

SCARB1 genindeki C>G polimorfizmi genotip frekansları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda yer alanların %5,8' i (n=3) CC genotipine, %34,6' sı (n=18) CG genotipine, %59,6' sı (n=31) ise GG genotipine sahipken, kontrol grubunun %6,9' u (n=4) CC genotipine, %36,2'si (n=21) CG genotipine, %56,9' u (n=33) ise GG genotipine sahiptir (Tablo 4.6). SCARB1 C>G polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 7 bireyin GG, 39 bireyin CG, 64 bireyin ise GG genotipine sahip olduğu saptanmıştır.

C alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %21,81, kontrol grubunda ise %26,36 olarak tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Mutant tip G alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %72,72, kontrol grubunda %79,9 olarak saptanmıştır fakat anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

4.7. Çalışma Örneklerine Ait SCARB1 (G>A) Polimorfizminin Genotip ve Allel Analizleri

SCARB1 genindeki G>A değişiminin genotip ve allel dağılımları Tablo 4.7'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

SCARB1 genindeki G>A polimorfizmi genotip oranları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında; hasta grubunda yer alanların %17,30' u (n=9) AA genotipine, %57,7' si (n=30) GA genotipine , %25' i (n=13) GG genotipine sahip olduğu, kontrol grubunda yer alanların ise %34,5' inin (n=20) AA genotipine, %37,9' unun (n=22) GA genotipine, %27,6' sının ise AA genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda AA genotipini taşıyan bireylerin oranının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve AA genotipini taşımanın hastalık riskini 2 kat azalttığı saptanmıştır (χ^2 : 4,16, p=0,04, OR: 0,398, %95 CI 0,162-0,978). Ayrıca hasta grubunda GA genotipine sahip bireylerin sayısının kontrol grubundakine kıyasla daha fazla olduğu ve GA genotipi taşımanın hastalık riskini 2 kat artırdığı tespit edilmiştir (χ^2 : 4,296, p=0,03, OR: 2,23, %95 CI 1,039-4,791).

Hasta grubunun %43,63' ünün A alleleine, %50,90' ının G alleleine, kontrol grubunun ise %56,36' sının A alleleine, %49,09' unun G alleleine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca G alleli taşımanın hastalık riskini artırdığı gözlemlenmiştir (χ^2 : 4,166, p=0,04, OR: 2,515, %95 CI 1,023-6,183).

Tablo 4.7. G>A Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

	Hasta	Kontrol	p Değeri
AA	n= 9 (%17,3)	n= 20 (%34,5)	0,04*
GA	n= 30 (%57,7)	n= 22 (%37,9)	0,03*
GG	n= 13 (%25,0)	n= 16 (%27,6)	0,75
Allel Dağılımı			
A	48 (%43,63) n= 39	62 (%56,36) n= 42	0,75
G	56 (%50,90) n= 43	54 (%49,09) n= 38	0,04*

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri pearson chi-square test ve fischer's exact test'e göre alınmıştır. * Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05)

4.8. Çalışma örneklerinde SCARB1 (C>G) Değişiminde Genotip ve Lipid Seviyelerindeki İlişki

SCARB1 (C>G) değişiminde genotip ve lipid seviyelerindeki ilişki karşılaştırmalı olarak Tablo 4.8' de verilmiştir.

SCARB1 (C>G) değişiminde genotipe bağlı lipid seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. CC genotipi için kolesterol

değeri ortalaması 170,57±46,317 mg/dl, TG değeri ortalaması 142,71±42,39 mg/dl, LDL değeri ortalaması 111,86±37,70 mg/dl, VDL değeri ortalaması 111,86±37,70 mg/dl, HDL değeri ortalaması 37,43±9,21 mg/dl olarak tespit edilmiştir. CG genotipinde ise kolesterol değeri ortalaması 191,33±48,59 mg/dl, TG değeri ortalaması 146,03±61,07 mg/dl, LDL değeri ortalaması 118,69±40,40 mg/dl, VDL değeri ortalaması 29,21±11,65 mg/dl, HDL değeri ortalaması 42,15±11,31 mg/dl olarak belirlenmiştir. GG genotipi için kolesterol değeri ortalaması 186,91±42,26 mg/dl, TG değeri ortalaması 156,59±86,43 mg/dl, LDL değeri ortalaması 120,80±40,12 mg/dl, VDL değeri ortalaması 31,02±16,70 mg/dl ve HDL değeri ortalaması ise 40,38±10,77 mg/dl olarak saptanmıştır.

Tablo 4.8. C>G Değişiminde Genotipe Bağlı Lipit Analizi

	CC	CG	GG	p Değeri
Kolesterol	170,57±46,317	191,33±48,59	186,91±42,26	0,520
TG	142,71±42,39	146,03±61,07	156,59±86,43	0,75
LDL	111,86±37,70	118,69±40,40	120,80±40,12	0,84
VDL	111,86±37,70	29,21±11,65	31,02±16,70	0,82
HDL	37,43±9,21	42,15±11,31	40,38±10,77	0,50

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma) Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

4.9. Çalışma örneklerinde SCARB1 (G>A) Değişiminde Genotip ve Lipid Seviyelerindeki İlişki

SCARB1 (G>A) Değişiminde Genotip ve lipid seviyelerindeki ilişki karşılaştırmalı olarak Tablo 4.9' da verilmiştir.

SCARB1 (G>A) değişiminde genotipe bağlı lipid seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. GG genotipi için kolesterol değeri ortalaması 181,72±46,74 mg/dl, TG değeri ortalaması 159,03±65,73 mg/dl, LDL değeri ortalaması 114,52±40,04 mg/dl, VDL değeri ortalaması 32,45±12,77 mg/dl, HDL değeri ortalaması 38,76±11,52 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. SCARB1 (G>A) Genotipe Bağlı Lipit Analizi

	GG	GA	AA	p Değeri
Kolesterol	181,72±46,74	182,67±43,72	201,69±42,70	0,13
TG	159,03±65,73	144,29±82,31	158,66±74,19	0,60
LDL	114,52±40,04	116,25±38,25	130,24±41,55	0,23
VDL	32,45±12,77	28,15±15,54	31,97±14,41	0,34
HDL	38,76±11,52	40,48±9,53	43,48±12,19	0,24

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma)Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Aynı parametreler GA ve AA genotipinde analiz edildiğinde ise GA genotipinde kolesterol değeri ortalaması 182,67±43,72 mg/dl, TG değeri ortalaması 144,29±82,31 mg/dl, LDL değeri ortalaması 116,25±38,25 mg/dl, VDL değeri ortalaması 28,15±15,54 mg/dl, HDL değeri ortalaması 40,48±9,53 mg/dl, AA genotipinde ise kolesterol değeri ortalaması 201,69±42,70 mg, TG değeri ortalaması 158,66±74,19 mg/dl, LDL değeri ortalaması 130,24±41,55 mg/dl, VDL değeri ortalaması 31,97±14,41 mg/dl, HDL değeri ortalaması 43,48±12,19 mg/dl olarak saptanmıştır.

4.10. SCARB1 G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı

SCARB1 G>A polimorfizminde HDL altfraksiyonların genotipe bağlı dağılımı Tablo 4.10' da karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 4.10. G>A Polimorfizminde HDL altfraksiyonların Dağılımı

	AA	GA	GG	p Değeri
Büyük Boyutlu HDL	14,48±9,01	11,94±5,01	10,30±3,58	0,03*
Orta Boyutlu HDL	10,30±3,58	21,46±4,10	20,26±5,18	0,40
Küçük Boyutlu HDL	8,31±4,54	7,23±3,25	7,37±3,28	0,43

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma)Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir. *Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$)

Büyük boyutlu HDL ortalaması AA genotipinde 14,48±9,01 mg/dl, GA genotipinde 11,94±5,01 mg/dl, GG genotipinde 10,30±3,58 mg/dl olarak gözleniyorken,

Orta boyutlu HDL AA genotipinde $10,30 \pm 3,58$ mg/dl, GA genotipinde $21,46 \pm 4,10$ mg/dl, GG genotipinde $20,26 \pm 5,18$ mg/dl ve Küçük boyutlu HDL ise AA genotipinde $8,31 \pm 4,54$ mg/dl, GA genotipinde $7,23 \pm 3,25$ mg/dl, GG genotipinde $7,37 \pm 3,28$ mg/dl olarak tespit edilmiştir.

4.11. G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların AA Genotipini Taşıyan ve Taşımayanlarda Dağılımı

SCARB1 G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların AA genotipine bağlı dağılımı Tablo 4.11.' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir

AA genotipini taşıyanlarda büyük boyutlu HDL değeri ortalaması $14,48 \pm 9,01$ mg/dl, orta boyutlu HDL değeri ortalaması $21,97 \pm 5,77$ mg/dl, küçük boyutlu HDL değeri ortalaması $8,31 \pm 4,54$ mg/dl, AA genotipini taşımayanlarda ise büyük boyutlu HDL değeri ortalaması $11,35 \pm 4,59$, orta boyutlu HDL değeri ortalaması $21,03 \pm 4,52$ mg/dl, küçük boyutlu HDL değeri ortalaması ise $7,28 \pm 3,54$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. AA genotipi taşıyanlarda büyük boyutlu hdl seviyesi, GA ve GG genotipi taşıyanlardaki büyük boyutlu HDL seviyesinden daha fazla olduğu gözlemlenmektedir ($p=0.021$)

Tablo 4.11. G>A Polimorfizminde HDL Altfraksiyonların AA Genotipinde Dağılımı

	AA genotipini taşıyanlar	AA genotipini taşımayanlar	p Değeri
Büyük Boyutlu HDL	$14,48 \pm 9,01$	$11,35 \pm 4,59$	0,021*
Orta Boyutlu HDL	$21,97 \pm 5,77$	$21,03 \pm 4,52$	0,38
Küçük Boyutlu HDL	$8,31 \pm 4,54$	$7,28 \pm 3,54$	0,19

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma) Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir. *Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$)

4.12. SCARB1 C>G Değişiminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı

SCARB1 C>G değişiminde HDL altfraksiyonların genotipe bağlı olarak dağılımı Tablo 4.12' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

C>G değişiminde HDL altfraksiyonların 3 farklı genotipte dağılımları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlemlenmemiştir. Büyük boyutlu HDL değeri ortalaması GG genotipinde $12,65 \pm 6,80$ mg/dl, GC genotipinde $12,03 \pm 5,75$ mg/dl, CC genotipinde $9,17 \pm 1,83$, orta boyutlu HDL değeri ortalaması GG genotipinde $21,55 \pm 4,64$, CG genotipinde $20,82 \pm 5,10$ mg/dl, CC genotipinde $21,67 \pm 6,53$ mg/dl,

küçük boyutlu HDL değeri ortalaması ise GG genotipinde $7,75 \pm 3,78$ mg/dl, GC genotipinde $7,00 \pm 2,90$ mg/dl, CC genotipinde ise $9,33 \pm 6,15$ mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.12. C>G Değişiminde HDL Altfraksiyonların Genotipe Bağlı Dağılımı

	GG	GC	CC	p Değeri
Büyük Boyutlu HDL	12,65±6,80	12,03±5,75	9,17±1,83	0,42
Orta Boyutlu HDL	21,55±4,64	20,82±5,10	21,67±6,53	0,75
Küçük Boyutlu HDL	7,75±3,78	7,00±2,90	9,33±6,15	0,29

($\bar{X} \pm SD$) (Ortalama \pm Standart Sapma) Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (X^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.*Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$)

5. TARTIŞMAVE SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde en başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (5). Dünya sağlık örgütünün yaptığı araştırmalara göre 2030 yılında kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölüm sayısının yılda 23.6 milyon kişiye yükseleceği öngörülmektedir (6). Koroner arter hastalığına dayalı ölümler, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir kısmını meydana getirmektedir. KVH'dan ölümlerin %20 kadarı serebrovasküler nedenliken %50' si koroner arter hastalığından (KAH) kaynaklanmaktadır. Ülkemizdeki tüm ölümlerin %45' i KVH'dan, %32' si KAH olmak üzere %36' sının kalp hastalıkları sebebiyle oluştuğu belirlenmiştir (114). TEKHARF çalışması verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir. KAH'nın neden olduğu mortalite oranı erkeklerde %51, kadınlarda ise %33' tür (115). KAH gelişiminde yüksek serum kolesterol ve LDL düzeyleri, hipertansiyon, diyabet ve genetik faktörler büyük oranda rol oynamaktadır. Serum HDL kolesterol düzeyi ve KAH arasındaki ilişki uzun zamandır incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda da HDL düzeyinde 1 mg/dl' lik artışın, KAH riskini %2-4 azalttığı bildirilmiştir (11). Türk popülasyonunda serum HDL-K düzeyinin, diğer popülasyonlara göre, daha düşük olduğu tespit edilmiştir (erkekde ortalama ~36, kadında ortalama ~42 mg/dl) (116). Türk Kalp Çalışmasında HDL-K düzeyleri, yaştan bağımsız olarak, 2119 erkekde 38 mg/dl ve 527 kadınlarda 45,5 mg/dl olarak rapor edilmiştir (117)

Bu çalışmamızda KAH tanısı almış hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda HDL alt grupları ve SCARB1 gen varyasyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırılarak 2 grubun özellikleri tanımlanmıştır. Demografik veriler incelendiğinde çalışmamıza katılan kontrol grubunda yaş ortalaması $57,07 \pm 10,75$, hasta grubunda ise $59,96 \pm 6,816$ olarak belirlenmiştir ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p=0,09$). Daiva Stanislovaitiene ve arkadaşları (2013) 1976 sağlık bireyden oluşan kontrol grubu ve 463 koroner arter hastasından oluşan hasta grubu üzerine yaptığı çalışmada; SCARB1 C>T değişiminin koroner arter hastalığına etkisini ve lipid seviyelerinin yaşa bağlı değişimini araştırmışlardır. Yaptıkları analiz sonuçlarına göre yaşları 25-74 arasında değişen TT genotipi taşıyan bireylerin, CT ve CC genotipli bireylere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda total kolesterole sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca yaşları 65-74 arasında değişen TT genotipi taşıyan bireylerin, CT genotipi taşıyanlara oranla daha

yüksek HDL-kolesterole sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Kontrol grubunun %36,2' sinde, hasta grubunun ise %40' ında T allelinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada SCARB1 C>T varyasyonunun etkisinin yaşa ve cinsiyete bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre TT genotipi taşıyanlar, C alleli taşıyanlara kıyasla daha yüksek LDL-Kolesterol seviyelerine sahiptir. 65-74 yaş aralığındaki erkeklerde TT genotipine sahip olmanın HDL-Kolesterole olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır (118). Caroline ve arkadaşları (2007) amış toplumundan seçtiği 919 genç kadın üzerinde SCARB1 C>T değişiminin lipid profiline etkisini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre 50 yaşından genç olan kadınlarda HDL-Kolesterol seviyesinin kayda değer derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (119). Yapılan bu çalışmalar kişilerin sahip olduğu genotipin etkinliğinin yaşa bağımlı olarak değişebileceği verisini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $28,24 \pm 5,10$ kg/m², kontrol grubunun ise $28,73 \pm 6,18$ kg/m² olarak saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p=0,65). Rui-Xing Yin ve arkadaşlarının (2013) 1.728 bireyi dahil ettikleri araştırmaya göre ise C/T varyasyonunda CC genotipinin yüksek vücut kitle indeksini etkileyerek apoB seviyesini düşürdüğü gözlemlenmiştir (120).

Hasta grubunun % 35,8' inde (n=18) diyabet tanısı gözlenmekte iken, kontrol grubunun %19' unda (n=11) diyabet tanısı saptanmıştır ve elde edilen analiz sonuçlarına göre diyabet tanısının koroner arter hastalığını 2 kat arttırdığı gözlemlenmiştir (χ^2 : 4,003, p=0,04, OR: 2,38, %95 CI 1,007-5,664) Ayrıca kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında hipertansiyon varlığının hastalık riskini arttırdığı saptanmıştır (χ^2 : 4,560, p=0,03, OR: 2,34, %95 CI 1,065-5,159). Hamidreza ve arkadaşları (2016) 505 hasta ve 546 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmada C>T değişimi ile prematüre koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ile uyumluluk gösteren sonuçlara ulaşılmıştır. Yaptıkları araştırmadaki demografik verilerden aile hikayesinin kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark belirtmediğini, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonun ise koroner arter hastalığını arttırdığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Allelik dağılıma bakıldığında ise T allelinin C alleleline kıyasla toplam populasyonda ve kadınlarda hastalık riskini 1.3 kat arttırdığını tespit etmişlerdir. Toplam populasyonda TT genotipli olmanın ise hastalık riskini 1,7 kat

arttırdığı bulunmuştur. TT genotipi kadın ve erkekler arasında kıyaslandığında, kadınlarda riski arttırdığı gözlemlenmiştir. Hasta lipid profili ile gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (121).

SCARB1 genindeki G>A polimorfizminin genotip oranları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında, kontrol grubunda AA genotipini taşıyan bireylerin oranının hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve AA genotipini taşımanın hastalık riskini 2 kat azalttığı saptanmıştır (p=0,04). Ayrıca hasta grubunda GA genotipine sahip bireylerin sayısının kontrol grubundakine kıyasla daha fazla olduğu ve GA genotipi taşımanın hastalık riskini 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir (p=0,03). Ayrıca G alleli taşımanın hastalık riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (p=0,04).

Dong-Feng Wu ve arkadaşlarının (2013) 601 koroner arter hastası, 582 iskemik inme hastası ve 582 sağlıklı kontrol üzerine yaptığı çalışmada; SCARB1 C>T varyasyonunun etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Bizim elde ettiğimiz sonuçların aksine, yapılan çalışmalar sonucunda TT genotipinin koroner arter hastalarında daha fazla olduğu ve koroner arter hastalık riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Elde edilen diğer bir sonuç ise TT genotipini taşıyanlarda HDL-Kolesterol seviyeleri, CC ve CT genotiplerine sahip olanlar ile kıyaslandığında daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (122).

Jihene ve arkadaşları (2012) Tunus popülasyonunda C/T değişiminin koroner stenoz üzerindeki etkisini araştırdığı çalışmada kontrol grubunda TT genotipini taşıyan bireylerin daha yüksek HDL-Kolesterolle sahip olduklarını ve T alleli taşıyan bireylerin koroner stenöz riskinin %41 daha az olduğunu tespit etmişlerdir (123)

Hasta ve kontrol gruplarına ait kolesterol ve HDL-Kolesterol değerleri incelendiğinde ise HDL değerinin 45 mg/dl' den yüksek olmasının hastalık riskini azalttığı tespit edilmiştir (p=0,03).

Dong-Feng Wu ve arkadaşları (2012) Çin'in Yao ve Han adlı 2 etnik toplumu üzerinde SCARB1 C>T değişiminin HDL-K seviyelerine etkisini karşılaştırmışlardır. Yao toplumunda C alleli %78,3, T alleli %21,7 olarak gözlenirken, Han toplumunda bu allellerin görülme yüzdesi sırasıyla %73,7 ve %26,3' dür. CC genotipinin ise 2 etnik toplumda da diğer genotiplere oranla daha fazla bulunduğu ispat edilmiştir. Bu çalışmaya göre Yao toplumundaki TT genotipli erkeklerin, CC veya CT genotipli

erkeklerle kıyasla daha az seviyede HDL-Kolesterol ve apoA-I' ya sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yao toplumunda T alleli taşıyan kadınlarda total kolesterolün, LDL-Kolesterolün ve apoB seviyelerinin T alleli taşımayanlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca CC genotipi ve C allel frekansı Yao toplumunda daha fazla gözlemlenmiştir. Han toplumunda ise TT genotipli erkeklerin düşük HDL-Kolesterol ve apoA-I seviyelerine sahip olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ifade etmediği tespit edilmiştir (124).

Dong-Feng Wu ve arkadaşları (2012) Mulao ve Han etnik grupları arasında SCARB1 C>T değişimi ve buna bağlı lipid seviyelerini araştırmışlardır. Mulao toplumunda C allel frekansının %71, T allel frekansının %29 olduğunu, Han toplumunda ise C allel frekansının %73,9, T allel frekansının ise %26,1 olduğu gözlemlenmiştir. TT genotipini taşıyan Mulao kadınlarında HDL-Kolesterol seviyelerinin, CT ve TT genotipini taşıyanlara oranla daha düşük olduğunu bulmuştur. Han erkeklerinde ise T alleli taşıyanların HDL-Kolesterol seviyelerinin, T alleli taşımayanlara oranla daha düşük olduğunu gözlemlenmişlerdir. Ayrıca TT genotiplilerde trigliserid seviyeleri, CC ve CT genotiplilere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (125).

SCARB1 genindeki C>G değişimi genotip dağılımları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hasta grubunda yer alanların %5,8' i CC, %34,6 ' sı CG, %59,6' sı ise GG genotipine sahipken, kontrol grubunun %6,9' u CC, %36,2' si CG, %56,9' unun ise GG genotipine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca Mutant tip G alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %72,72, kontrol grubunda %79,9 olarak saptanmıştır fakat anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Aterosklerotik hastalığın erken dönemindeki en önemli değişikliklerden bir tanesi tüm arteriyel yataktaki intima-media kalınlığındaki artıştır. İntima- media kalınlığı erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir göstergesi olduğundan aterosklerotik plakların varlığının saptanmasında kullanılmaktadır. Adam ve arkadaşlarının (2010) Afroamerikan, Çinliler, Avrupalı Amerikanlar ve Hispanik bireyler ile oluşturduğu 4 grup üzerinde yaptığı çalışmada intron 1 deki C/G değişimi ile ateroskleroz ilişkisini araştırmışlardır. Bizim elde ettiğimiz bulguların aksine 4 etnik grupta C/G değişiminde C allelinin subklinik ateroskleroz ve ileri karotis arter intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu C/G değişiminin karotis arter intima-media kalınlığı ile ilişkisi kadınlarda daha fazla görülmüştür. Ayrıca C/G

değişiminin karotis arter intima media kalınlığı ile olan bağlantısının, miyokard infarktüs ve inmeylede ilişkili olabileceği yapılan araştırmada belirtilmiştir (126). Ayrıca Ani ve arkadaşlarının (2012) 7936 kişi üzerinde yaptığı çalışmada C/G değişimi ile karotis arter intima media kalınlığı arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (127).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma lipid seviyelerinin koroner arter hastalığı için belirleyici bir faktör olmadığı ve lipoprotein alt sınıflarının da incelenmesi gerektiği bilim dünyasında taraftar bulan bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı olan bireylerin yarıya yakınında kolesterol düzeyinin normal sınırlar içinde olduğu, dolayısıyla lipidlerin kantitatif özelliklerinden ziyade HDL partikül boyutu gibi kalitatif özelliklerinin önem kazanması gerektiği düşünülmektedir (13).

Poliakrilamid jel elektroforezi esasına dayalı Lipoprint Sistemi kullanılarak HDL altfraksiyonları büyük HDL, ara HDL ve küçük HDL olmak üzere sınıflandırılır. Büyük HDL ve ara HDL' nin koruyucu özelliğe sahip olduğu, küçük HDL' nin ise aterojenik özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda HDL altfraksiyon analizi verilerine göre büyük boyutlu HDL ortalaması kontrol grubunda $12,75 \pm 5,68$ mg/dl, hasta grubunda ise $11,70 \pm 6,74$ mg/dl olarak tespit edilmiştir ($p=0,39$). Orta boyutlu HDL ortalaması ise kontrol grubunda $21,25 \pm 4,79$ mg/dl iken, hasta grubunda $21,30 \pm 4,99$ mg/dl olarak gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda küçük boyutlu HDL ortalaması $8,50 \pm 4,002$ mg/dl, hasta grubunda ise $6,74 \pm 3,10$ mg/dl olarak saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). Ayrıca G>A polimorfizminin HDL altfraksiyonlarında dağılımı incelendiğinde ise büyük boyutlu HDL ortalaması AA genotipinde $14,48 \pm 9,01$ mg/dl olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,03$).

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre sistolik kan basıncının 140mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması hipertansiyon olarak belirtilmiştir. Hipertansiyon, endotelyumda sürekli bir hasara yol açarak ateroskleroz için yatkın bir ortam hazırlar. İleri aterosklerozda ise plak büyümesine katkıda bulunur. Hipertansiyonun normal tansiyona kıyasla inme riskini 2 kat, kalp krizini ise 3 kat arttırdığı gözlemlenmiştir. Yan ve arkadaşlarının (2015) 953 hipertansiyon hastasını dahil ettiği çalışmada hipertansiyon ve HDL altfraksiyonlarının

arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Elde ettikleri analiz sonuçlarına göre, hipertansif hastaların büyük boyutlu HDL altfraksiyon düzeyinin düşük olduğu gözlenirken, aynı hastaların küçük boyutlu HDL altfraksiyonlarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Büyük HDL altfraksiyonu düşük hipertansiyon riskine neden olurken, küçük HDL altfraksiyonunun yüksek hipertansiyon riskini arttırdığı saptanmıştır. Büyük HDL seviyeleri, hipertansiyonlu hastalarda koroner arter hastalığına yatkınlık ile ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca kan basıncı başarılı bir şekilde kontrol altında tutulan hastalarda küçük HDL altfraksiyonları daha düşük gözlemlenmiştir (128).

Rui-Xia ve arkadaşlarının (2015) 283 koroner arter hastasından oluşan hasta grubu ve 99 sağlıklı kontrolü dahil ettiği çalışmada HDL altfraksiyonlarının koroner arter hastalığına etkisini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada HDL-Kolesterol ve büyük HDL-Kolesterol seviyesi ile büyük HDL yüzdesinin koroner arter hasta grubunda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızdaki bulgulara göre ise, Küçük HDL-Kolesterol ve küçük HDL yüzdesi ise koroner arter hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanırken, ara HDL-Kolesterol seviyelerinin 2 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ile diyabetin koroner arter hastalığın şiddeti arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Büyük HDL altfraksiyon seviyesinin koroner arter hastalığı ile ters ilişkili olduğu, küçük HDL altfraksiyon seviyesinin ise koroner arter hastalığı riskini arttırdığı saptanmıştır. Küçük HDL altfraksiyonun yüksek oranlarına sahip hastalarda, koroner arter hastalığı yatkınlığının çok daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. (129)

Georg ve arkadaşlarının (2011) yaptığı araştırmada 40 yaşından daha genç yaşlarda koroner arter hastalığına bağlı miyokard infarktüs geçirme riskinin büyük HDL seviyeleri ile ters ilişkili olduğunu, ara ve küçük HDL seviyelerinin ise miyokard infarktüs riskinindoğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir (130).

Rui-Xia ve arkadaşlarının (2015) Çin popülasyonunda yapmış olduğu çalışmaya 293 koroner hastası ve 120 kontrol grubu dahil edilmiş, çalışmaya katılanların HDL altfraksiyon analizleri değerlendirilmiştir. Lipoprotein tanecikleri statin, niacin, fenobibrate gibi lipid azaltıcı ilaçlardan etkilendiği için 3 ay içerisinde lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma grubunun koroner arter hastaları üzerinde yaptığı çalışmada düşük seviyede büyük HDL-Kolesterolü ve büyük HDL-kolesterol yüzdesi gözlenirken, yüksek seviyede küçük HDL-Kolesterol seviyesi

ve küçük HDL-Kolesterol yüzdesi bulunmuştur. Küçük HDL seviyesi ve küçük HDL yüzdesi koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Küçük HDL konsantrasyonunun yüksek olduğu hastalarda koroner arter hastalığına yatkınlığın daha fazla olduğu tespit edilmiştir (131). Jian-Jun ve arkadaşlarının (2016) büyük HDL-Kolesterolünün kardiyovasküler hastalıklardaki etkisi üzerine yaptığı çalışmada ise büyük HDL seviyelerinin kardiyovasküler risk ile ters ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (132).

Rui-Xia ve arkadaşlarının (2015) yaptığı başka bir çalışmada ise büyük ve ara HDL-Kolesterol seviyelerinin koroner arter hastası bireylerde, sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu gözlemlemiştir. Trigliserid, ara HDL kolesterol yüzdesi ve küçük HDL yüzdesinin ise koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (133).

Kronik böbrek hastalığı yüksek seviyede kardiyovasküler risk ile bağlantılı yaygın bir hastalıktır. Diyaliz sonrasında koroner arter hastalığı görülme sıklığı %38, miyokard infarktüs görülme sıklığı ise %14 olarak tespit edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı Anna ve arkadaşları (2016) ateroskleroz ve kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde HDL altfraksiyonlarını incelemiştir. Hasta grubunda büyük HDL altfraksiyonları kontrol grubuna oranla daha yüksektir. Hasta grubunda ara HDL altfraksiyonu kontrol grubundan farklı seviyelerde gözlemlenmezken, küçük HDL ise kontrol grubunda daha yüksek gözlemlenmiştir (134).

Stanislav ve arkadaşları (2011) tedavisi yeni tamamlanmış ve ilaç terapisi almayan 72 hipertansiyon hastası, 96 koroner arter hastası, 110 hiperkolesterolemi hastasından oluşan hasta grubu ile 103 kişiden oluşan kontrol grubunda HDL altfraksiyonlarını incelemiştir. Yeni tedavi edilen koroner arter hastaları ve hipertansiyon hastalarında küçük HDL seviyeleri kontrol grubuna kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur. Küçük HDL seviyelerinin ise kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörü olabileceği ön görülmüştür (135).

Sonuç Olarak Diyebiliriz ki;

Yapmış olduğumuz analizlerde diyabet ve hipertansiyon tanısının koroner arter hastalık riskini arttırdığı, HDL-Kolesterolün ise 45 mg/dl' den yüksek olmasının hastalık riskini azalttığı ve koruyucu etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

SCARB1 genindeki G>A varyasyonu hasta ve kontrol grubunda incelendiğinde ise AA genotipini taşımanın hastalık riskini 2 kat azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca G alleli taşımanın ise hastalık riskini arttırdığı gözlemlenmiştir.

HDL altfraksiyon analizi sonuçlarına göre ise, koroner arter hastalığı ile ters ilişkisi bulunan büyük boyutlu HDL altfraksiyon seviyesinin kontrol grubunda daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. G>A polimorfizminin HDL altfraksiyonlarında dağılımı incelendiğinde ise, büyük boyutlu HDL-Kolesterol seviyesi ortalaması AA genotipinde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Koroner arter hastalığı ile doğrudan ilişkisi bulunan küçük boyutlu HDL-Kolesterol seviyesinin ise kontrol grubunda daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarındaki birey sayısının artırılması daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir. İleride yapılacak detaylı gen varyasyon araştırmaları, HDL altfraksiyon analizinin klinikte kullanımının artmasına ve kardiyovasküler hastalıkların erken evrede belirlenebilmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Kingsburry K.J, Bondy G. Understanding the Essentials of Lipid Metabolism. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2003; 18(1): 13-18.
- 2) www.who.int.
- 3) Onat A., ed. *Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı*. 2 nd ed. TEKHARF Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp sağlığı. Ohan matbaacılık: İstanbul. 2000.
- 4) Ross R. Atherosclerosis is an Inflammatory Disease. *Am Heart J*, 1999; 138: 419-420.
- 5) Hansson G. Immune Mechanisms in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2001; 21: 18-76.
- 6) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison LJ. High density lipoproteins in cardiovascular diseases. Four prospective American studies. *Circulation*, 1989; 79: 8-16.
- 7) Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, Cardiovascular Disease and Death. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1981; 141: 1128–1130.
- 8) Assmann G, Von Eckardstein A, Funke H. High density lipoproteins, reverse cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation*, 1993; 87(4): 28-34.
- 9) Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions-what the clinicians need to know. *Cardiology*, 2013; 124(2): 116-125.
- 10) Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*, 2011; 17(10):594-603.
- 11) Oravec S, Dostal E, Dukat A, Gavornik P, Kucera M, Gruber K. HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011; 32(4): 502-509.
- 12) Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2000; 11: 123-131.
- 13) Hegele RA. The genetic basis of atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res*, 1997; 27: 2-13.

- 14) Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am. J. Cardiol*, 2003; 91: 3-6.
- 15) Turunen MP, Hiltunen MO, Yla-Herttuala S. Gene therapy for angiogenesis, restenosis and related diseases. *Exp Gerontol*, 1999; 34: 567-574.
- 16) Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans. *Trends Cardiovasc Med*, 1999; 9: 205-214.
- 17) Napoli C, D'Armiento FP, Corso G, Ambrosio G, Palumbo G, Zuliani P, Malorni A, Gallotta G, Somma S, Postiglione A, Chiariello M. Occurrence of the same peroxidative compounds in low density lipoprotein and in atherosclerotic lesions from a homozygous familial hypercholesterolemic patient: a case report. *Int J Cardiol*. 1997; 62: 77-85.
- 18) Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans. *Trends Cardiovasc Med*, 1999; 9: 205-214.
- 19) Kopaei MR, Storki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int J Prev Med*, 2014; 5(8): 927-946.
- 20) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA*, 1986; 256: 2835-2838.
- 21) Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*, 2003; 168: 195-211.
- 22) Parish S, Collins R. Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J*, 1994; 311: 471-477.
- 23) Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall study. *Br Med J(Clin Res Ed)*, 1983; 24: 867-870.
- 24) Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 598-615.
- 25) Dinavahi R, Falkner B, Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens*, 2004; 6(9): 494-500.

- 26) Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolia TA, Whisnant JP, Wolf PA. Risk factors (AHA conference proceedings). *Stroke*, 1997; 28: 1507-1517.
- 27) Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring J.E. Physical activity and coronary heart disease in women: _s “no pain, no gain” passe? *JAMA*, 2001; 285: 1447-1454.
- 28) 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: 2486-2497.
- 29) Gimbrone MA Jr. Culture of vascular endothelium. *Prog. Hemost. Thromb*, 1976; 3: 1-28.
- 30) Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M. Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic mbbbit. *Am. J. Farhol*, 1996; 123: 109-125.
- 31) Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. *Circulation*, 1991; 84: 1420-1425.
- 32) Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF Jr. Gimbrone MA Jr, Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1994; 94: 885-891.
- 33) Libby P. Warner SJC. Salomon RN. Birinyi LK, Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1493-1498.
- 34) Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in humanatherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest*, 1991; 64: 5-15.
- 35) Sjolund M, Hedin U, Sejersen T, Heldin C-H, Thyberg JJ. Arterial smooth muscle cells express platelet-derived growth factor (PDGF) A chain mRNA, secrete a PDGF-like mitogen, and bind exogenous PDGF in a phenotype- and growth state-dependent manner. *Cell Bioi*, 1988; 106: 403-413.

- 36) Ross R. George Lyman Duff Memorial Lecture: Atherosclerosis-a problem of the biology of arterial Wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis*, 1981; 1: 293-311.
- 37) Gown AM, Tsukada T, Ross R, Human atherosclerosis: II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol*, 1986; 125: 191-207.
- 38) Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells. macrophages. And smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986; 6: 131-138.
- 39) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site of macrophages that mediates uptake and degradation of acylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976; 76: 333-337.
- 40) Rosenfeld ME, Khoo JC, Miller E, Parthasarathy S, Palinski W, Witztum JL. Macrophage-derived foam cells freshly isolated from rabbit atherosclerotic lesions degrade modified lipoproteins, promote oxidation of LDL, and contain oxidation specific lipid-protein adducts. *J. Clin. Invest*, 1990; 87: 90-99.
- 41) Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation*, 1992; 82(11): 1147-1159.
- 42) Ross R, Glomset JA, Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science*, 1973; 180: 1332-1339.
- 43) Davies, M.J. and Thomas, A.C, Thrombosis in acute coronary artery lesions in sudden ischaemic death. *New England Journal of Medicine*, 1984; 310: 1137-1140.
- 44) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993; 362: 801-809.
- 45) Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephropathol*, 2014; 3: 9-17.
- 46) Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*, 1994; 90: 2126-2146.

- 47) Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 1984; 4: 323-340.
- 48) Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(1): 119-132.
- 49) Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003; 170:191-203.
- 50) Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*, 2013; 2: 61-65.
- 51) Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*, 2011; 17: 1410-1422.
- 52) Forestagard J, Wu R, Giscombe R, Holm G, Lefvert AK, Nilsson J. Induction of T-Cell Activation by Oxidized Low Density Lipoprotein. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1992; 12: 461-467.
- 53) Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 1992; 90: 1138-1144.
- 54) Erl W, Weber PC, Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis*, 1998; 136: 297-303.
- 55) Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984; 81: 3883-3887.
- 56) Stary HC. *Atlas of Atherosclerosis: Progression and Regression*. 2nd ed. New York: Parthenon Publishing Group; 2003.
- 57) Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*, 1999; 281(8): 727-735.

- 58) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth: findings from the PDAY study. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 1291-1298.
- 59) Erol, Ç. *Klinik Kardiyoloji*. Medikal&Nobel Tıp Kitap Sarayı. 2004; 3: 9-15.
- 60) Halit Zengin. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Exp Clin Med*, 2012; 29: 101-106.
- 61) Williams, KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr. Opin. Lipidol*, 1998; 9: 471-474.
- 62) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1992; 26: 242-250; 310-318.
- 63) Corsini A, Bernini F, Quarato P, Donetti E, Bellosa S, Fumagalli R, Paoletti R, Soma VMR. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology*, 1996; 87: 458-468.
- 64) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20: 1262-1275.
- 65) Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GV, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 940-949.
- 66) Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Curr Mol Med*, 2006; 6: 457-477.
- 67) Channon KM. The endothelium and the pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*, 2006; 34(5):173-177.
- 68) Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. *Clinical Chemistry*. Mosby Publishers, 4th ed. 2003. Chapter 33.
- 69) Ahmet Ekmekci. Lipoprotein Metabolism. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji*, 2011; 4(1): 1-7.
- 70) Bhagavan NV. Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. 4th ed. *Harcourt Academy Press*. 2002. p.429-452.

- 71) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986; 232(4746): 34-47.
- 72) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am. J. Med*, 1977; 62: 707-714.
- 73) Barter PJ. Hugh Sinclair Lecture: The regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atheroscler Suppl*, 2002; 3: 39-47.
- 74) Barr DP, Russ E, Eder H. Protein-lipid relationships in human plasma in atherosclerosis and related conditions. *Am. J. Med*, 1951; 11: 480-493.
- 75) Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell. Biochem*, 2010; 51: 183-227.
- 76) Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 2009; 50: 189-194.
- 77) Acton SL, Kozarsky KF, Rigotti A. The HDL receptor SR-BI: a new therapeutic target for atherosclerosis? *Molecular Medicine Today*, 1999; 5: 518-524.
- 78) Duong PT, Weibel GL, Lund-Katz S, Rothblat GH and Phillips MC. Characterization and properties of pre beta-HDL particles formed by ABCA1-mediated cellular lipid efflux to apoA-I. *J Lipid Res*, 2008; 49: 1006-1014.
- 79) Voloshyna I and Reiss AB. The ABC transporters in lipid flux and atherosclerosis. *Prog Lipid Res*, 2011; 50: 213-224.
- 80) Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Büchler C, Porsch-Ozcurümez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*. 1999; 22: 347-351.
- 81) Vaughan AM and Oram JF. ABCG1 redistributes cell cholesterol to domains removable by high density lipoprotein but not by lipid-depleted apolipoproteins. *J Biol Chem*, 2005; 280: 30150-30157.

- 82) Gelissen IC, Harris M, Rye KA, Quinn C, Brown AJ, Kockx M, Cartland S, Packianathan M, Kritharides L, Jessup W. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26: 534-540.
- 83) Rye KA. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2014; 18: 247-250.
- 84) Barter P and Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein: Its role in plasma lipid transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994; 21: 663-672.
- 85) Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and high-density lipoproteins: New insights from molecular genetic studies. *J Intern Med*, 1995; 237: 5-12.
- 86) Zhang L, Yan F, Zhang S, Lei D, Charles MA, Cavigliolo G, Oda M, Krauss RM, Weisgraber KH, Rye KA, Pownall HJ, Oiu X, Ren G. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein. *Nat Chem Biol*, 2012; 8: 342-349.
- 87) Yla-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci*, 1999; 874: 134-137.
- 88) Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1990; 1044: 275-283.
- 89) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-1143.
- 90) Nofer JR, Levkau B, Wolinska I, Junker R, Fobker M, von Eckardstein A, Seedorf U, Assmann G. Suppression of endothelial cell apoptosis by high-density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem*, 2001; 276 (37): 34480-34485.
- 91) Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function: recent advances. *JACC*, 2005; 46: 1792-1798.
- 92) Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, Corti R, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 2002; 105: 1399-1402.

- 93) Horio T, Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Ikeda M, Fukui T, Takeda T. Stimulation of endothelin-1 release by low density and very low density lipoproteins in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis*, 1993; 101: 185-190.
- 94) Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fenandez JA. High density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest*, 1999; 103: 219-227.
- 95) De Lalla OF, Gofman JW. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. *Methods Biochem Anal*, 1954; 1: 459-478.
- 96) Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, Montalto G, Toth PP, Banach M. Subfractions and Subpopulations of HDL: An Update. *Current Medicinal Chemistry*, 2014; 21(1): 1-11.
- 97) Chapman MJ, Goldstein S, Lagrange D, Laplaud PM. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *J Lipid Res*, 1981; 22(2):339-358.
- 98) Franceschini G, Calabresi L, Colombo C, Favari E, Bernini F, Sirtori CR. Effects of fenofibrate and simvastatin on HDL-related biomarkers in low-HDL patients. *Atherosclerosis*. 2007; 195(2): 385-391.
- 99) Asztalos BF, Schaefer EJ. High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol*, 2003; 91(7A): 12E-17E.
- 100) Hoefner, DM; Hodel SD; O'Brien J.F, Branum EL, Sun D, Meissner I, McConnell JP. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin. Chem.*2001; 47(2): 266-274.
- 101) KuceraM, Oravec S, Hirnerova E, HuckovaN, CelecovaZ, GasparL, BanachM. Effect of Atorvastatin on Low-Density Lipoprotein Subpopulations and Comparison Between Indicators of Plasma Atherogenicity: A Pilot Study. *Angiology*,2013; 65(9): 794-799.
- 102) Oravec S, Dukat A, Gavornik P, Kucera M, Gruber K, Gaspar L, Rizzo M, Toth PP, Mikhailidis DP, Banach M. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*, 2014; 21(25): 2892-2901.

- 103) Acton S.L, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*. 1996; 271: 518-520.
- 104) Krieger M. Charting the fate of the 'good cholesterol': identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu. Rev. Biochem*, 1999; 68: 523-558.
- 105) Williams DL, Akmentin W, Connelly MA, Lund-Katz S, Philips MC, Williams DL. Scavenger receptor BI (SR-BI) and cholesterol trafficking. *Curr. Opin. Lipidol*, 1999; 10: 329-339.
- 106) Azhar S, Reaven E. Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol*, 2002; 195: 1-26.
- 107) Rigotti A, Trigatti B, Babitt J, Penman M, Xu S, Krieger M. Scavenger receptor BI. A cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curr. Opin. Lipidology*, 1997; 8: 181-188.
- 108) Gu X, Trigatti B, Xu S, Acton S, Babitt J, Krieger M. The efficient cellular uptake of high density lipoprotein lipids via scavenger receptor class B type I requires not only receptor-mediated surface binding but also receptor-specific lipid transfer mediated by its extracellular domain. *J. Biol. Chem*, 1998; 273: 26338-26348.
- 109) Connelly MA, Klein SM, Azhar S, Abumrad NA, Williams DL. Comparison of class B scavenger receptors, CD36 and scavenger receptor BI (SR-BI), shows that both receptors mediate high density lipoprotein-cholesteryl ester selective uptake but SR-BI exhibits a unique enhancement of cholesteryl ester uptake. *J. Biol. Chem*, 1999; 274: 41-47.
- 110) Witt S, Neumann J, Zierdt H, Gebel G, Röscheisen C, 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.
- 111) Li X, Wu Y, Zhang L, Cao Y, Li Y, Li J, Zhu L, Wu G, Comparison of three common DNA concentration measurement methods. *Anal Biochem*. 2014; 451: 18-24.

- 112) Mhlanga, M.M, Malmberg, L. Using molecular beacons to detect single-nucleotide polymorphisms with real-time PCR. *Methods*, 2001; 25: 463-471.
- 113) Muniz N. Measurement of Plasma Lipoproteins by Electrophoresis on Polyacrylamide Gel. *Clin Chem*, 1977; 23: 1826-1833.
- 114) Onat A, Keleş I, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölümlerin prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2001; 29(1): 8-19.
- 115) Türk Kardiyoloji Derneği. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma Kılavuzu, 2001. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>. **Erişim Tarihi:** 02.01.2016.
- 116) Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palaoglu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab*, 2002; 1: 1-12.
- 117) Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, Özbayrakçı S. Turkish Heart study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins *J lipid Res*, 1995; 36: 839-859.
- 118) Stanislovaitiene D, Lesauskaite V, Zaliuniene D, Smalinskiene A, Gustiene O, Zaliaduonyte-Peksiene D, Tamosiunas A, Luksiene D, Petkeviciene J, Zaliunas R. SCARB1 single nucleotide polymorphism (rs5888) is associated with serum lipid profile and myocardial infarction in an age- and gender-dependent manner. *Lipids in Health and Disease*, 2013; 12: 12-24.
- 119) Roberts CGP, Shen H, Mitchell BD, Damcott CM, Shuldiner AR, Rodriguez A. Variants in Scavenger Receptor Class B Type I Gene Are Associated with HDL Cholesterol Levels in Younger Women. *Hum Hered*, 2007; 64: 107-113.
- 120) Yin RX, Wu DF, Miao L, Aung LHH, Cao XL, Yan TT, Long XJ, Liu WY, Zhang L, Li M. Interactions of Several Single Nucleotide Polymorphisms and High Body Mass Index on Serum Lipid Traits. *Biofactors*, 2013; 39(3): 315-325.
- 121) Goodarzynejad H, Boroumand M, Behmanesh M, Ziaee S, Jalali A, The rs5888 single nucleotide polymorphism in scavenger receptor class B type 1 (SCARB1) gene and the risk of premature coronary artery disease: a case-control study. *Lipids in Health and Disease*, 2016; 15: 7. doi: 10.1186/s12944-016-0176-9.
- 122) Wu DF, Yin RX, Cao XL, Chen WX, Aung LHH, Wang W, Huang KK, Huang P, Zeng XN, Wu J. Scavenger Receptor Class B Type 1 Gene rs5888 Single Nucleotide

Polymorphism and the Risk of Coronary Artery Disease and Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *Int J Med Sci.* 2013; 10(12): 1771-1777.

123) Rejeb J, Omezzine A, Boumaiza I, Rebhi L, Kacem S, Rejeb NB, Nabli N, Abdelaziz AB, Boughzala E, Bouzlama A. Association of three polymorphisms of scavenger receptor class BI gene (exon8, exon1, intron5) with coronary stenosis in a coronary Tunisian population. *Gene*, 2012; 511: 383-388.

124) Wu DF, Yin RX, Hu XJ, Aung LHH, Cao XL, Miao L, Li Q, Yan TT, Wu JZ, SL Pan. Association of rs5888 SNP in the scavenger receptor class B type 1 gene and serum lipid levels. *Lipids in Health and Disease*, 2012; 11:50. doi: 10.1186/1476-511X-11-5

125) Wu DF, Yin RX, Yan TT, Aung LHH, Cao XL, Miao L, Li Q, Hu XJ, Wu JZ, Liu CW. The SCARB1 rs5888 SNP and Serum Lipid Levels in the Guangxi Mulao and Han Populations. *Int. J. Med. Sci.* 2012; 9(8) : 715-724.

126) Naj AC, West M, Rich SS, Post W, Kao WHL, Wasserman BA, Herrington DM, Rodriguez A. Association of Scavenger Receptor Class B Type I Polymorphisms With Subclinical Atherosclerosis The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3: 47-52.

127) Manichaikul A, Naj AC, Herrington D, Post W, Rich SS, Rodriguez A. Association of SCARB1 Variants With Subclinical Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Disease The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012; 32: 1991-1999.

128) Yan Zhang, MD, Sha Li, MD, Rui-Xia Xu, PhD, Yuan-Lin Guo, MD, Na-Qiong Wu, MD, Cheng-Gang Zhu, MD, Ying Gao, MD, Qian Dong, MS, Geng Liu, MS, Jing Sun, MS, and Jian-Jun Li, MD, PhD. Distribution of High-Density Lipoprotein Subfractions and Hypertensive Status. *Medicine*, 2015; 94: 43. doi: 10.1097/MD.0000000000001912

129) Xu RX, Li S, Li XL, Zhang Y, Guo YL, Zhu CH, Wu NQ, Qing P, Sun J, Dong Q, Li JJ. High-density lipoprotein subfractions in relation with the severity of coronary artery disease: A Gensini score assessment. *Journal of Clinical Lipidology*, 2015; 9: 26-34.

130) Goliash G, Oravec S, Blessberger H, Dostal E, Hoke M, Wojta J, Schillinger M, Huber K, Maurer G, Wiesbauer F. Relative importance of different lipid risk factors for

the development of myocardial infarction at a very young age (< 40 years of age). *European Journal of Clinical Investigation*. 2011; 42(6) : 631-636.

131) Xu RX, Zhang Y, Ye P, Chen H, Li YF, Hua Q, Guo YL, Li XL, Li S, Dong Q, Liu G, Li JJ. Analysis of Lipoprotein Subfractions in Chinese Han Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 1203-1210.

132) Li JJ, Zhang Y, Li S, Cui CJ, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, Xu RX, Liu G, Dong Q, Sun J. Large HDL Subfraction But Not HDL-C Is Closely Linked With Risk Factors, Coronary Severity and Outcomes in a Cohort of Nontreated Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Medicine*, 2016; 95: 4. doi: 10.1097/MD.0000000000002600

133) Xu RX, Li S, Guo YL, Liu J, Sun J, Zhu CG, Jiang LX, Li JJ. The Correlation between HDL Particle Size and Stable Coronary Heart Disease. *Lipid and Cardiovascular Research*, 2015; 01(1): 37-43.

134) Brzozka AG, Franczyk B, Banach M, Gorzyska MR. Do HDL and LDL subfractions play a role in atherosclerosis in end-stage renal disease (ESRD) patients? *Int Urol Nephrol*, 2016. DOI 10.1007/s11255-016-1466

135) Oravec S, Dostal E, Dukat A, Gavornik P, Kučera M, Gruber K. HDL subfractions analysis: A new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuroendocrinology Letters*, 2011; 32(4): 502-509.

HAM VERİLER

tanım * Genotip_rs10846744

Crosstab

			Genotip_rs10846744			Total
			CC	CG	GG	
tanım	kontrol	Count	4	21	33	58
		Expected Count	3,7	20,6	33,7	58,0
		% within tanım	6,9%	36,2%	56,9%	100,0%
		% within Genotip_rs10846744	57,1%	53,8%	51,6%	52,7%
	hasta	Count	3	18	31	52
		Expected Count	3,3	18,4	30,3	52,0
		% within tanım	5,8%	34,6%	59,6%	100,0%
		% within Genotip_rs10846744	42,9%	46,2%	48,4%	47,3%
Total	Count	7	39	64	110	
	Expected Count	7,0	39,0	64,0	110,0	
	% within tanım	6,4%	35,5%	58,2%	100,0%	
	% within Genotip_rs10846744	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,109 ^a	2	,947
Likelihood Ratio	,109	2	,947
Linear-by-Linear Association	,107	1	,744
McNemar-Bowker Test	.	.	^b
N of Valid Cases	110		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,7.

b. Computed only for a 2x2 table, where P must be greater than 1.

tanım * rs10846744_CC

Crosstab

			rs10846744_CC		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	54	4	58
		Expected Count	54,3	3,7	58,0
		% within tanım	93,1%	6,9%	100,0%
		% within rs10846744_CC	52,4%	57,1%	52,7%
	hasta	Count	49	3	52
		Expected Count	48,7	3,3	52,0
		% within tanım	94,2%	5,8%	100,0%
		% within rs10846744_CC	47,6%	42,9%	47,3%
Total	Count	103	7	110	
	Expected Count	103,0	7,0	110,0	
	% within tanım	93,6%	6,4%	100,0%	
	% within rs10846744_CC	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,058 ^a	1	,809		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,059	1	,809		
Fisher's Exact Test				1,000	,561
Linear-by-Linear Association	,058	1	,810		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,31.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,827	,176	3,879
For cohort rs10846744_CC = Yok	,988	,897	1,089
For cohort rs10846744_CC = Var	1,195	,281	5,093
N of Valid Cases	110		

tanım * rs10846744_CG

Crosstab

			rs10846744_CG		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	37	21	58
		Expected Count	37,4	20,6	58,0
		% within tanım	63,8%	36,2%	100,0%
		% within rs10846744_CG	52,1%	53,8%	52,7%
	hasta	Count	34	18	52
		Expected Count	33,6	18,4	52,0
		% within tanım	65,4%	34,6%	100,0%
		% within rs10846744_CG	47,9%	46,2%	47,3%
Total	Count	71	39	110	
	Expected Count	71,0	39,0	110,0	
	% within tanım	64,5%	35,5%	100,0%	
	% within rs10846744_CG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,030 ^a	1	,862		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,030	1	,862		
Fisher's Exact Test				1,000	,511
Linear-by-Linear Association	,030	1	,862		
McNemar Test				,105 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,44.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,933	,426	2,041
For cohort rs10846744_CG = Yok	,976	,740	1,287
For cohort rs10846744_CG = Var	1,046	,630	1,735
N of Valid Cases	110		

tanım * rs10846744_GG

Crosstab

			rs10846744_GG		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	25	33	58
		Expected Count	24,3	33,7	58,0
		% within tanım	43,1%	56,9%	100,0%
		% within rs10846744_GG	54,3%	51,6%	52,7%
	hasta	Count	21	31	52
		Expected Count	21,7	30,3	52,0
		% within tanım	40,4%	59,6%	100,0%
		% within rs10846744_GG	45,7%	48,4%	47,3%
Total	Count	46	64	110	
	Expected Count	46,0	64,0	110,0	
	% within tanım	41,8%	58,2%	100,0%	
	% within rs10846744_GG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,083 ^a	1	,773		
Continuity Correction ^b	,009	1	,924		
Likelihood Ratio	,083	1	,773		
Fisher's Exact Test				,847	,462
Linear-by-Linear Association	,083	1	,774		
McNemar Test				,134 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,75.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanim (kontrol / hasta)	1,118	,523	2,390
For cohort rs10846744_GG = Yok	1,067	,685	1,663
For cohort rs10846744_GG = Var	,954	,695	1,310
N of Valid Cases	110		

tanim * rs10846744_C

Crosstab

			rs10846744_C		Total
			Yok	Var	
tanim	kontrol	Count	33	25	58
		Expected Count	33,7	24,3	58,0
		% within tanim	56,9%	43,1%	100,0%
		% within rs10846744_C	51,6%	54,3%	52,7%
hasta		Count	31	21	52
		Expected Count	30,3	21,7	52,0
		% within tanim	59,6%	40,4%	100,0%
		% within rs10846744_C	48,4%	45,7%	47,3%
Total		Count	64	46	110
		Expected Count	64,0	46,0	110,0
		% within tanim	58,2%	41,8%	100,0%
		% within rs10846744_C	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,083 ^a	1	,773		
Continuity Correction ^b	,009	1	,924		
Likelihood Ratio	,083	1	,773		
Fisher's Exact Test				,847	,462
Linear-by-Linear Association	,083	1	,774		
McNemar Test				,504 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,75.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,894	,418	1,911
For cohort rs10846744_C = Yok	,954	,695	1,310
For cohort rs10846744_C = Var	1,067	,685	1,663
N of Valid Cases	110		

tanım * rs10846744_G

Crosstab

			rs10846744_G		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	4	54	58
		Expected Count	3,7	54,3	58,0
		% within tanım	6,9%	93,1%	100,0%
		% within rs10846744_G	57,1%	52,4%	52,7%
hasta		Count	3	49	52
		Expected Count	3,3	48,7	52,0
		% within tanım	5,8%	94,2%	100,0%
		% within rs10846744_G	42,9%	47,6%	47,3%
Total		Count	7	103	110
		Expected Count	7,0	103,0	110,0
		% within tanım	6,4%	93,6%	100,0%
		% within rs10846744_G	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,058 ^a	1	,809		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,059	1	,809		
Fisher's Exact Test				1,000	,561
Linear-by-Linear Association	,058	1	,810		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,31.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	1,210	,258	5,678
For cohort rs10846744_G = Yok	1,195	,281	5,093
For cohort rs10846744_G = Var	,988	,897	1,089
N of Valid Cases	110		

tanım * Genotip_rs5888

Crosstab

			Genotip_rs5888			Total
			GG	GA	AA	
tanım	kontrol	Count	16	22	20	58
		Expected Count	15,3	27,4	15,3	58,0
		% within tanım	27,6%	37,9%	34,5%	100,0%
		% within Genotip_rs5888	55,2%	42,3%	69,0%	52,7%
	hasta	Count	13	30	9	52
		Expected Count	13,7	24,6	13,7	52,0
		% within tanım	25,0%	57,7%	17,3%	100,0%
		% within Genotip_rs5888	44,8%	57,7%	31,0%	47,3%
Total		Count	29	52	29	110
		Expected Count	29,0	52,0	29,0	110,0
		% within tanım	26,4%	47,3%	26,4%	100,0%
		% within Genotip_rs5888	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,402 ^a	2	,067
Likelihood Ratio	5,498	2	,064
Linear-by-Linear Association	1,097	1	,295
McNemar-Bowker Test	.	.	^b
N of Valid Cases	110		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a P x P table, where P must be greater than 1.

tanım * rs5888_GG

Crosstab

			rs5888_GG		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	42	16	58
		Expected Count	42,7	15,3	58,0
		% within tanım	72,4%	27,6%	100,0%
		% within rs5888_GG	51,9%	55,2%	52,7%
	hasta	Count	39	13	52
		Expected Count	38,3	13,7	52,0
		% within tanım	75,0%	25,0%	100,0%
		% within rs5888_GG	48,1%	44,8%	47,3%
Total	Count	81	29	110	
	Expected Count	81,0	29,0	110,0	
	% within tanım	73,6%	26,4%	100,0%	
	% within rs5888_GG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,094 ^a	1	,759		
Continuity Correction ^b	,008	1	,928		
Likelihood Ratio	,095	1	,758		
Fisher's Exact Test				,830	,465
Linear-by-Linear Association	,094	1	,760		
McNemar Test				,003 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,875	,373	2,051
For cohort rs5888_GG = Yok	,966	,772	1,207
For cohort rs5888_GG = Var	1,103	,588	2,070
N of Valid Cases	110		

tanım * rs5888_GA

Crosstab

			rs5888_GA		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	36	22	58
		Expected Count	30,6	27,4	58,0
		% within tanım	62,1%	37,9%	100,0%
		% within rs5888_GA	62,1%	42,3%	52,7%
	hasta	Count	22	30	52
		Expected Count	27,4	24,6	52,0
		% within tanım	42,3%	57,7%	100,0%
		% within rs5888_GA	37,9%	57,7%	47,3%
Total	Count	58	52	110	
	Expected Count	58,0	52,0	110,0	
	% within tanım	52,7%	47,3%	100,0%	
	% within rs5888_GA	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,296 ^a	1	,038		
Continuity Correction ^b	3,539	1	,060		
Likelihood Ratio	4,321	1	,038		
Fisher's Exact Test				,055	,030
Linear-by-Linear Association	4,257	1	,039		
McNemar Test				1,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,58.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	2,231	1,039	4,791
For cohort rs5888_GA = Yok	1,467	1,008	2,136
For cohort rs5888_GA = Var	,657	,439	,984
N of Valid Cases	110		

tanım * rs5888_AA

Crosstab

			rs5888_AA		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	38	20	58
		Expected Count	42,7	15,3	58,0
		% within tanım	65,5%	34,5%	100,0%
		% within rs5888_AA	46,9%	69,0%	52,7%
hasta		Count	43	9	52
		Expected Count	38,3	13,7	52,0
		% within tanım	82,7%	17,3%	100,0%
		% within rs5888_AA	53,1%	31,0%	47,3%
Total		Count	81	29	110
		Expected Count	81,0	29,0	110,0
		% within tanım	73,6%	26,4%	100,0%
		% within rs5888_AA	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,166 ^a	1	,041		
Continuity Correction ^b	3,328	1	,068		
Likelihood Ratio	4,260	1	,039		
Fisher's Exact Test				,052	,033
Linear-by-Linear Association	4,128	1	,042		
McNemar Test				,005 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,398	,162	,978
For cohort rs5888_AA = Yok	,792	,633	,992
For cohort rs5888_AA = Var	1,992	,997	3,980
N of Valid Cases	110		

tanım * rs5888_G

Crosstab

			rs5888_G		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	20	38	58
		Expected Count	15,3	42,7	58,0
		% within tanım	34,5%	65,5%	100,0%
		% within rs5888_G	69,0%	46,9%	52,7%
	hasta	Count	9	43	52
		Expected Count	13,7	38,3	52,0
		% within tanım	17,3%	82,7%	100,0%
		% within rs5888_G	31,0%	53,1%	47,3%
Total	Count	29	81	110	
	Expected Count	29,0	81,0	110,0	
	% within tanım	26,4%	73,6%	100,0%	
	% within rs5888_G	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,166 ^a	1	,041		
Continuity Correction ^b	3,328	1	,068		
Likelihood Ratio	4,260	1	,039		
Fisher's Exact Test				,052	,033
Linear-by-Linear Association	4,128	1	,042		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	2,515	1,023	6,183
For cohort rs5888_G = Yok	1,992	,997	3,980
For cohort rs5888_G = Var	,792	,633	,992
N of Valid Cases	110		

tanım * rs5888_A

Crosstab

			rs5888_A		Total
			Yok	Var	
tanım	kontrol	Count	16	42	58
		Expected Count	15,3	42,7	58,0
		% within tanım	27,6%	72,4%	100,0%
		% within rs5888_A	55,2%	51,9%	52,7%
	hasta	Count	13	39	52
		Expected Count	13,7	38,3	52,0
		% within tanım	25,0%	75,0%	100,0%
		% within rs5888_A	44,8%	48,1%	47,3%
Total	Count	29	81	110	
	Expected Count	29,0	81,0	110,0	
	% within tanım	26,4%	73,6%	100,0%	
	% within rs5888_A	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,094 ^a	1	,759		
Continuity Correction ^b	,008	1	,928		
Likelihood Ratio	,095	1	,758		
Fisher's Exact Test				,830	,465
Linear-by-Linear Association	,094	1	,760		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanim (kontrol / hasta)	1,143	,488	2,679
For cohort rs5888_A = Yok	1,103	,588	2,070
For cohort rs5888_A = Var	,966	,772	1,207
N of Valid Cases	110		

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		
					Lower Bound	Upper Bound	
Large_HDL	GG	27	10,30	3,582	,689	8,88	11,71
	GA	48	11,94	5,012	,723	10,48	13,39
	AA	29	14,48	9,014	1,674	11,05	17,91
	Total	104	12,22	6,264	,614	11,00	13,44
Int_HDL	GG	27	20,26	5,186	,998	18,21	22,31
	GA	48	21,46	4,100	,592	20,27	22,65
	AA	29	21,97	5,779	1,073	19,77	24,16
	Total	104	21,29	4,894	,480	20,34	22,24
Small_HDL	GG	27	7,37	3,283	,632	6,07	8,67
	GA	48	7,23	3,257	,470	6,28	8,17
	AA	29	8,31	4,544	,844	6,58	10,04
	Total	104	7,57	3,660	,359	6,86	8,28

Group Statistics

	rs5888_AA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Large_HDL	Yok	75	11,35	4,593	,530
	Var	29	14,48	9,014	1,674
Int_HDL	Yok	75	21,03	4,523	,522
	Var	29	21,97	5,779	1,073
Small_HDL	Yok	75	7,28	3,245	,375
	Var	29	8,31	4,544	,844

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Large_HDL	Equal variances assumed	11,849	,001	-2,339	102
	Equal variances not assumed			-1,786	33,774
Int_HDL	Equal variances assumed	3,322	,071	-,876	102
	Equal variances not assumed			-,787	41,947
Small_HDL	Equal variances assumed	3,974	,049	-1,292	102
	Equal variances not assumed			-1,116	39,547

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
Large_HDL	CC	6	9,17	1,835	,749	7,24	11,09
	CG	38	12,03	5,754	,933	10,14	13,92
	GG	60	12,65	6,804	,878	10,89	14,41
	Total	104	12,22	6,264	,614	11,00	13,44
Int_HDL	CC	6	21,67	6,532	2,667	14,81	28,52
	CG	38	20,82	5,109	,829	19,14	22,50
	GG	60	21,55	4,648	,600	20,35	22,75
	Total	104	21,29	4,894	,480	20,34	22,24
Small_HDL	CC	6	9,33	6,154	2,512	2,88	15,79
	CG	38	7,00	2,904	,471	6,05	7,95
	GG	60	7,75	3,785	,489	6,77	8,73
	Total	104	7,57	3,660	,359	6,86	8,28

tanım * HDL_35az

Crosstab

			HDL_35az		Total
			AZ	FAZLA	
tanım	kontrol	Count	12	46	58
		Expected Count	15,3	42,7	58,0
		% within tanım	20,7%	79,3%	100,0%
		% within HDL_35az	41,4%	56,8%	52,7%
	hasta	Count	17	35	52
		Expected Count	13,7	38,3	52,0
		% within tanım	32,7%	67,3%	100,0%
		% within HDL_35az	58,6%	43,2%	47,3%
Total	Count	29	81	110	
	Expected Count	29,0	81,0	110,0	
	% within tanım	26,4%	73,6%	100,0%	
	% within HDL_35az	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,035 ^a	1	,154		
Continuity Correction ^b	1,463	1	,226		
Likelihood Ratio	2,037	1	,153		
Fisher's Exact Test				,195	,113
Linear-by-Linear Association	2,016	1	,156		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	,537	,227	1,269
For cohort HDL_35az = AZ	,633	,335	1,197
For cohort HDL_35az = FAZLA	1,178	,936	1,484
N of Valid Cases	110		

tanım * HDL_35_44arası

Crosstab

			HDL_35_44arası		Total
			ARASI DEĞİL	ARASI	
tanım	kontrol	Count	31	27	58
		Expected Count	29,5	28,5	58,0
		% within tanım	53,4%	46,6%	100,0%
		% within HDL_35_44arası	55,4%	50,0%	52,7%
	hasta	Count	25	27	52
		Expected Count	26,5	25,5	52,0
		% within tanım	48,1%	51,9%	100,0%
		% within HDL_35_44arası	44,6%	50,0%	47,3%
Total		Count	56	54	110
		Expected Count	56,0	54,0	110,0
		% within tanım	50,9%	49,1%	100,0%
		% within HDL_35_44arası	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,317 ^a	1	,574		
Continuity Correction ^b	,138	1	,710		
Likelihood Ratio	,317	1	,574		
Fisher's Exact Test				,703	,355
Linear-by-Linear Association	,314	1	,575		
McNemar Test				,890 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,53.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanım (kontrol / hasta)	1,240	,586	2,624
For cohort HDL_35_44arası = ARASI DEĞİL	1,112	,767	1,611
For cohort HDL_35_44arası = ARASI	,897	,613	1,311
N of Valid Cases	110		

tanım * HDL_45fazla

Crosstab

			HDL_45fazla		Total
			AZ	FAZLA	
tanım	kontrol	Count	39	19	58
		Expected Count	43,8	14,2	58,0
		% within tanım	67,2%	32,8%	100,0%
		% within HDL_45fazla	47,0%	70,4%	52,7%
	hasta	Count	44	8	52
		Expected Count	39,2	12,8	52,0
		% within tanım	84,6%	15,4%	100,0%
		% within HDL_45fazla	53,0%	29,6%	47,3%
Total	Count	83	27	110	
	Expected Count	83,0	27,0	110,0	
	% within tanım	75,5%	24,5%	100,0%	
	% within HDL_45fazla	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,469 ^a	1	,035		
Continuity Correction ^b	3,580	1	,058		
Likelihood Ratio	4,588	1	,032		
Fisher's Exact Test				,046	,028
Linear-by-Linear Association	4,428	1	,035		
McNemar Test				,002 ^c	
N of Valid Cases	110				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,76.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for tanim (kontrol / hasta)	,373	,147	,948
For cohort HDL_45fazla = AZ	,795	,642	,984
For cohort HDL_45fazla = FAZLA	2,129	1,020	4,447
N of Valid Cases	110		



FORMLAR

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Hastamız,

- Bu belge bilgilendirilme ve aydınlatılmış onam haklarınızdan yararlanabilmenizi amaçlamaktadır.
- Size gerçekleştirilebilecek klinik araştırmalar amaçlı girişimler konusunda, tüm seçenekler ile bu girişimlerin yarar ve muhtemel zararları konusunda anlayabileceğiniz şekilde **bilgi alma hakkınız ve bir kopyasını isteme hakkınız vardır.**
- Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında **bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz.** Yazılı bildirmek koşulu ile bilgi almama veya yerinize güvendiğiniz bir kimsenin bilgilendirilmesini talep etme hakkına sahipsiniz.
- klinik araştırmalara katılım konusunda bilgilendirildikten sonra bunu kabul edebilirsiniz. Ya da karar verebilmek için uygun zaman talep edebilirsiniz.
- Hayatınız veya hayati organlarınız tehlikede olmadığı sürece onamınızı (yazılı talep etme koşulu ile) **dilediğiniz zaman geri alabilir** ya da önceden kabul etmediğiniz herhangi bir tanı/tedavi amaçlı girişimi **tekrar talep edebilirsiniz.**
- Hastanemizde verilen hizmetleri **Hastane Tanıtım Broşüründen** edinebilirsiniz. Ayrıca Hastane personeli hakkında <http://www.yeditepehastanesi.com.tr/> ve <http://www.marmaraeah.gov.tr/> web sayfalarından daha detaylı bilgilere ulaşabilirsiniz.
- Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları yanıtlamak görevimizdir.

TANIMLAMA

1. **Araştırmanın Adı: Konu: Koroner Arter Hastalığında HDL altfraksiyonları ve SCARB1 gen polimorfizmlerinin araştırılması**

Araştırmaya Katılımcı Sayısı: 200

Bu araştırmanın Amacı: Koroner Arter Hastalığı koroner arterlerin duvarında aterosklerotik plak oluşumu ve ileri safhalarda arterin daralarak tıkanması şeklinde gözlemlenen multifaktöryel bir hastalıktır. Plak oluşumu endotelden LDL geçişi, Arter duvarında kolesterol akümülyasyonu ve inflamatuvar cevap sonucu ile meydana gelir.

HDL ters kolesterol taşınımında görev alan bir lipoproteindir. Sağlıklı bireylerde total plazma kolesterolünün %20 – 30 unu taşır. HDL kolesterolün kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu bilinmektedir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 10 altfraksiyona ayrılmaktadır. HDL 1-3 büyük HDL ile ilişkilendirilmiştir ve en fazla koruyucuğa sahiptir. HDL 4 – 7 orta HDL alt sınıfına ve HDL 8 -10 ise küçük HDL alt sınıfına dahil edilmekle birlikte yüksek chd riski gösterir.

SCARB1 geni HDL reseptörü olarak karakterize edilen, scavenger reseptör sınıf b tip 2 proteinini kodlar ve moleküler olarak tanımlanan ilk hücre yüzey reseptörüdür. SCARB1 ters kolesterol taşınımında anahtar role sahiptir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolüne yüksek affiniteyle bağlanır.

HDL metabolizması göz önünde bulundurulduğunda SCARB1 gen polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir

Süresi: 1 Yıl

İzlenecek Yöntem/Yöntemler:

DNA ELDESİ :

Koroner Arter hastası olduğu tespit edilen hastalardan 5ml EDTA ' lı tüplere yaklaşık 350 ml ' lik periferik kan alınacaktır. DNA izolasyonu için iPrep DNA (iPrep Pure link , invitrogen) izolasyon robotu kullanılacaktır. Elde edilen DNA ' ların konsantrasyonları nanodrop (ThermoScientific) cihazı ile belirlenecektir. Saflik ölçümleri için Nano Drop cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüm yapılacaktır. DNA ' lar çalışma gününe kadar +4°C ' de bekletilecektir.

HDL ALTFRAKSİYON ANALİZİ :

% 3 poliakrilamid içeren jel tüpleri raka yerleştirilerek , her tübe 25µl örnek koyulur. Ardından fotoaktif jel ve boya karışımı içeren 300 µl lipoprotein HDL yükleme jeli her bir tüpe ilave edilir. Kontaminasyondan korunmak amacıyla tüplerin üzeri bir parafilm ile örtülür ve rak birkaç kere ters düz edilir. Ardından yükleme jelinin polimerizasyonu için tüpler 35 dakika beyaz ışık karşında polimerizasyona bırakılır. 35 dakika dolduktan sonra tüpler raktan çıkarılır ve poliakrilamid jel tankına yerleştirilir. Dikey elektroforez tankının alt kısmına 100ml , üst kısmına ise 200ml elektrolit tampon solüsyonu koyularak 50 dakikada 250 watta ve tüp başına 3 miliamperde elektroforez yapılır. Daha sonra tüpler tarayıcıda taranarak bulanıklığa göre bilgisayar ortamında analiz edilir.

GENOTİP ANALİZİ :

SCARB1 genotipleme Applied bioscience 7500 Fast Real Time cihazı kullanılarak Real Time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile yapılacak ve hedef varyasyonlarındaki olası mutasyonların belirlenebilmesi için özel primer dizileri kullanılacaktır.

Çalışmanın istatiki analizi için SPSS 21.0 sürümü kullanılacak. Hasta grubu ve kontrol grubu katılımcıların karşılaştırılmalarında allel fraksiyonlarının ve genotiplerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanılacaktır. Hasta ve kontrol grubu anlamlılık ölçümü için student ' s t test kullanılacaktır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ kabul edilecektir

Araştırma Sonunda Beklenen Fayda

Koroner Arter Hastalığı koroner arterlerin duvarında aterosklerotik plak oluşumu ve ileri safhalarda arterin daralması şeklinde gözlemlenen multifaktöryel bir hastalıktır. Plak oluşumu endotelden LDL geçişi, Arter duvarında kolesterol akümülyasyonu ve inflamatuvar cevap sonucu ile meydana gelir.

HDL ters kolesterol taşınımında görev alan bir lipoproteindir. Sağlıklı bireylerde total plazma kolesterolünün %20 – 30 unu taşır. HDL kolesterolün kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu bilinmektedir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 10 altfraksiyona ayrılmaktadır. HDL 1-3 büyük HDL ile ilişkilendirilmiştir ve en fazla koruyucuğa sahiptir. HDL 4 – 7 orta HDL alt sınıfına ve HDL 8 -10 ise küçük HDL alt sınıfına dahil edilmekle birlikte yüksek chd riski gösterir.

SCARB1 geni HDL reseptörü olarak karakterize edilen, scavenger reseptör sınıf b tip 2 proteinini kodlayan moleküler olarak tanımlanan ilk hücre yüzey reseptörüdür. SCARB1 ters kolesterol taşınımında anahtar role sahiptir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolüne yüksek affiniteyle bağlanır.

HDL metabolizması göz önünde bulundurulduğunda SCARB1 gen polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir

Bu Çalışmada Herhangi Bir Alternatif Tedavi yada Girişimde Bulunulmayacaktır.

Bu Araştırma Gönüllüler İçin Hiçbir Risk Teşkil Etmemekte ve Hiçbir Rahatsızlığa Sebep olmamaktadır.

ONAM (RIZA)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amaç belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu durumda hastanenin çalışma düzeni ve hastalara verilen bakımda aksaklık olmayacağı konusunda bilgilendirildim. Bu araştırmaya katılırken zorlama, maddi çıkar ve as üst ilişkisine dayalı herhangi bir baskı olmaksızın bu çalışmaya katıldığımı beyan ederim. Bu bilimsel çalışmanın devamı esnasındaki süreçle ilgili olarak ayrıca eklenen çalışma protokolü ile bilgilendirildim. Tarafımdan alınan kan ve doku örneklerinin daha sonra başka araştırma çalışmalarında kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Kişinin:

Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin:

Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Gerekliyse Yasal Temsilcinin :

Adı Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Klinik Araştırma Proje Koordinatörü İletişim Bilgileri:

Adı Soyadı:

Uzmanlık alanı:

Kurumu:

E-posta adresi:

Telefon numarası:

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL
TRANSFER ANLAŞMASI

AGREEMENT FOR TRANSFER OF BIOLOGICAL MATERIAL TO BE USED IN
CLINICAL TRIALS

Araştırmanın Açık Adı: Koroner Arter Hastalığında HDL Alt Fraksiyonları ve SCARB1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması
Protokol Numarası :

Full name of the clinical trial:

Protocol code :

Araştırmanın Özeti :

Summary of the clinical trial:

Koroner Arter Hastalığı koroner arterlerin duvarında aterosklerotik plak oluşumu ve ileri safhalarda arterin daralması şeklinde gözlemlenen multifaktöryel bir hastalıktır. Plak oluşumu endotel den LDL geçişi, Arter duvarında kolesterol akümülyasyonu ve inflamatuvar cevap sonucu ile meydana gelir.

HDL ters kolesterol taşınımında görev alan bir lipoproteindir. Sağlıklı bireylerde total plazma kolesterolünün %20 – 30 unu taşır. HDL kolesterolün kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu bilinmektedir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 10 altfraksiyona ayrılmaktadır. HDL 1-3 büyük HDL ile ilişkilendirilmiştir ve en fazla koruyucuğa sahiptir. HDL 4 – 7 orta HDL alt sınıfına ve HDL 8 -10 ise küçük HDL alt sınıfına dahil edilmekle birlikte yüksek chd riski gösterir.

SCARB1 geni HDL reseptörü olarak karakterize edilen, scavenger reseptör sınıf b tip 2 proteinini kodlar ve moleküler olarak tanımlanan ilk hücre yüzey reseptörüdür. SCARB1 ters kolesterol taşınımında anahtar role sahiptir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolüne yüksek affiniteyle bağlanır.

HDL metabolizması göz önünde bulundurulduğunda SCARB1 gen polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir

İşbu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum " Koroner Arter Hastalığında HDL alt fraksiyonları ve SCARB1 gen polimorfizmlerinin Araştırılması " isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek " 5 ml ve araştırma " amacı ile kullanılması üzere 26 Ağustos Yerleşkesi Yeditepe Üniversitesi Kayışdağı / İSTANBUL adresindeki Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı ' ndaki merkezine göndermeden önce GÖNDERİCİ ve ALICI'danaşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için kullanılabilir. ALICI biyolojik materyallerin alınma amacından dışı ikinci amaç için kullanıma isteklerini GÖNDERİCİ'ye yazılı olarak bildirecektir.
2. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Etik Kurul'un onayladığı tüm kullanım amaçlarına yönelik olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
3. ALICI biyolojik materyali GÖNDERİCİ'nin yazılı izni olmadan üçüncü kişi/kurumlara vermeyecektir.
4. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik ve tanımlayıcı bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
5. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.

By this agreement, the investigator and the institution who send the biological material requires the CONSIGNEE and CONSIGNOR to agree on the below terms before sending (Gönderici ve gönderilen materyali gönderen kurum) which shall be used for to be dispatched to the address of

1. Delivered biological materials shall be used only for the above-mentioned purposes. CONSIGNEE shall use those materials only for secondary purposes, which are initially approved by the CONSIGNOR in written.
2. Prior to the dispatch of the biological materials to the CONSIGNEE, Turkish Medicines and Medical Devices Agency and Ethics Committee approved informed consent forms, which belong to the persons for whom the biological material is provided, should be obtained. This consent form should explain all the purposes of use of the biological samples.
3. CONSIGNEE cannot provide the biological material to the third parties without prior written approval of the CONSIGNOR.
4. Biological materials shall be dispatched by the CONSIGNOR to the CONSIGNEE without the identity or any descriptive information of the individuals.
5. CONSIGNEE shall use the biological materials in accordance with as the United Nations Human Genome and Universal Declaration of Human Rights.
6. CONSIGNEE acknowledges and agrees that the biological materials to be dispatched under this agreement shall be utilized for research purposes and have some risks associated with their usage. Appropriate preventive actions should be taken for those risks.
7. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree that the biological materials cannot be used as a source for any commercial profit and the rights relating to a joint publication or a patent right that may arise may be the only exception for that. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree on those rights prior to trial initiation.
8. CONSIGNEE agrees to return or dispose of all materials and to evidence such acts accordingly in the event of termination of the agreement or withdrawal of written consent of the volunteer referred in Item 2.
9. This agreement shall be terminated in the event of, termination of the trial, violation on the terms of related regulations or noncompliance with agreement clauses of either of the parties.
10. CONSIGNEE and CONSIGNOR shall be responsible from the execution of this Agreement and performances hereunder. In case of conflict, both countries of the parties' courts are authorized.

- Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımına ait risklerin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Söz konusu risklere karşı uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.
- GÖNDERİCİ ve ALICI gönderilen biyolojik materyalin herhangi bir şekilde ticari kazanç kaynağı olarak kullanılmayacağı ancak elde edilebilecek fikri mülkiyet ve patent haklarının bu durumdan istisna olduğu kabul etmektedir. GÖNDERİCİ ve ALICI söz konusu haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
- ALICI bu anlaşmanın sonlanması veya biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait anlaşmanın 2. maddesinde belirtilen olurun geri çekilmesi halinde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
- Bu anlaşma, araştırmanın sonlanması, ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması veya ilgili tarafların anlaşma hükümlerine uymaması durumlarında son bulacaktır.
- Bu anlaşmanın yürütülmesinde ALICI ve GÖNDERİCİ yetkilileri sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı : Muzaffer Değertekin , Prof.Dr
Uzmanlık Alanı : Kardiyoloji
Kurumu : Yeditepe Üniversitesi
Adresi : Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim
Dalı İçerenköy Mahallesi Hastane Yolu Sokak no:102-104
Ataşehir-İstanbul
Telefon : 02165784000
Faks :
E-posta : mdeqertekin@yeditepe.edu.tr

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı :
Uzmanlık Alanı :
Kurumu :
Adresi :
Telefon :
Faks :
E-posta :

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

GÖNDERİCİ				ALICI
Gönderen Araştırmacı	Gönderen	Eğitim Görevlisi /	Kurum Amiri /	Alıcı Kurum Yetkilisi

INFORMATION REGARDING THE INVESTIGATOR SENDING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :
Specialization :
Institution :
Address :
Telephone :
Fax :
E-mail :

INFORMATION REGARDING THE CONSIGNEE RECEIVING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :
Specialization :
Institution :
Address :
Telephone :
Fax :
E-mail :

I read and understood the terms under this agreement. I hereby agree and undertake that I will act in accordance with the terms of this agreement with respect to the dispatched materials.

	CONSIGNOR			CONSIGNEE	
	Consignor Investigator	Consignor Sponsor Company Official or Legal Representative	Chief/ Head of the Department	Chief Officer of the Institution/ Rector or Assigned Person	Consignee Institution Official
Name Surname and Title in Handwriting					
Date					
Signature					

Note: Instead of the signature of the consignee representative, a signed "end use certificate" including clauses similar to this agreement's to be issued by the consignee institution may also be accepted.

Biyolojik Materyal Transfer Formu 3

(Biological Material Transfer Form)

01.09.2015 Versiyon 1.0

		Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Ana Bilim Dalı Başkanı	Rektör veya Yetkilendirildiği Makam	
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" da kabul edilebilir.



KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL
TRANSFER ANLAŞMASI

AGREEMENT FOR TRANSFER OF BIOLOGICAL MATERIAL TO BE USED IN
CLINICAL TRIALS

Araştırmanın Açık Adı: Koroner Arter Hastalığında HDL Alt Fraksiyonları ve SCARB1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması
Protokol Numarası :

Full name of the clinical trial:

Protocol code :

Araştırmanın Özeti :

Summary of the clinical trial:

Koroner Arter Hastalığı koroner arterlerin duvarında aterosklerotik plak oluşumu ve ileri safhalarda arterin daralarak tıkanması şeklinde gözlemlenen multifaktöryel bir hastalıktır. Plak oluşumu endotelden LDL geçişi, Arter duvarında kolesterol akümülyasyonu ve inflamatuvar cevap sonucu ile meydana gelir.

HDL ters kolesterol taşınımında görev alan bir lipoproteindir. Sağlıklı bireylerde total plazma kolesterolünün %20 – 30 unu taşır. HDL kolesterolün kardiovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu bilinmektedir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 10 altfraksiyona ayrılmaktadır. HDL 1-3 büyük HDL ile ilişkilendirilmiştir ve en fazla koruyucuğa sahiptir. HDL 4 – 7 orta HDL alt sınıfına ve HDL 8 -10 ise küçük HDL alt sınıfına dahil edilmekte birlikte yüksek chd riski gösterir.

SCARB1 geni HDL reseptörü olarak karakterize edilen, scavenger reseptör sınıf b tip 2 proteinini kodlar vsmoleküler olarak tanımlanan ilk hücre yüzey reseptörüdür. SCARB1 ters kolesterol taşınımında anahtar role sahiptir ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesteroline yüksek affiniteyle bağlanır.

HDL metabolizması göz önünde bulundurulduğunda SCARB1 gen polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir

İşbu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum " Koroner Arter Hastalığında HDL alt fraksiyonları ve SCARB1 gen polimorfizmlerinin Araştırılması " isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek " 5 ml ve araştırma " amacı ile kullanılması üzere 26 Ağustos Yerleşkesi Yeditepe Üniversitesi Kayışdağı / İSTANBUL adresindeki Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı ' ndaki merkezine göndermeden önce GÖNDERİCİ ve ALICI'danaşığıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için kullanılabilir. ALICI biyolojik materyallerin alınma amacından dışı ikinci amaç için kullanıma isteklerini GÖNDERİCİ'ye yazılı olarak bildirecektir.
2. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Etik Kurul'un onayladığı tüm kullanım amaçlarına yönelik olarak düzenlenmiş bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
3. ALICI biyolojik materyali GÖNDERİCİ'nin yazılı izni olmadan üçüncü kişi/kurumlara vermeyecektir.
4. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik ve tanımlayıcı bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
5. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.

To be filled by the consignee

By this agreement, the investigator and the institution who send the biological material requires the CONSIGNEE and CONSIGNOR to agree on the below terms before sending (Specify biological material type and amount) which shall be used for to be dispatched to the address of

1. Delivered biological materials shall be used only for the above-mentioned purposes. CONSIGNEE shall use those materials only for secondary purposes, which are initially approved by the CONSIGNOR in written.
2. Prior to the dispatch of the biological materials to the CONSIGNEE, Turkish Medicines and Medical Devices Agency and Ethics Committee approved informed consent forms, which belong to the persons for whom the biological material is provided, should be obtained. This consent form should explain all the purposes of use of the biological samples.
3. CONSIGNEE cannot provide the biological material to the third parties without prior written approval of the CONSIGNOR.
4. Biological materials shall be dispatched by the CONSIGNOR to the CONSIGNEE without the identity or any descriptive information of the individuals.
5. CONSIGNEE shall use the biological materials in accordance with as the United Nations Human Genome and Universal Declaration of Human Rights.
6. CONSIGNEE acknowledges and agrees that the biological materials to be dispatched under this agreement shall be utilized for research purposes and have some risks associated with their usage. Appropriate preventive actions should be taken for those risks.
7. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree that the biological materials cannot be used as a source for any commercial profit and the rights relating to a joint publication or a patent right that may arise may be the only exception for that. CONSIGNOR and CONSIGNEE shall mutually agree on those rights prior to trial initiation.
8. CONSIGNEE agrees to return or dispose of all materials and to evidence such acts accordingly in the event of termination of the agreement or withdrawal of written consent of the volunteer referred in Item 2.
9. This agreement shall be terminated in the event of, termination of the trial, violation on the terms of related regulations or noncompliance with agreement clauses of either of the parties.
10. CONSIGNEE and CONSIGNOR shall be responsible from the execution of this Agreement and performances hereunder. In case of conflict, both countries of the parties' courts are authorized.

Biyolojik Materyal Transfer Formu 2
(Biological Material Transfer Form)

01.09.2015 Versiyon 1.0

6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımına ait risklerin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Söz konusu risklere karşı uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI gönderilen biyolojik materyalin herhangi bir şekilde ticari kazanç kaynağı olarak kullanılmayacağı ancak elde edilebilecek fikri mülkiyet ve patent haklarının bu durumdan istisna olduğu kabul etmektedir. GÖNDERİCİ ve ALICI söz konusu haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. ALICI bu anlaşmanın sonlanması veya biyolojik materyalin sağlandığı gönüllülere ait anlaşmanın 2. maddesinde belirtilen olurun geri çekilmesi halinde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
9. Bu anlaşma, araştırmanın sonlanması, ilgili mevzuat hükümlerine uyulmaması veya ilgili tarafların anlaşma hükümlerine uymaması durumlarında son bulacaktır.
10. Bu anlaşmanın yürütülmesinde ALICI ve GÖNDERİCİ yetkilileri sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BIYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı : Selim İSBİR, Prof.Dr
Uzmanlık Alanı : Kalp – Damar cerrahisi
Kurumu : Marmara Üniversitesi Hastanesi
Adresi : Fevzi Çakmak Mah. Muhsin Yazıcıoğlu Cad. No: 10 Üst
Kaynarca / Pendik / İSTANBUL
Telefon : 02166254545
Faks :
E-posta : isbir@yahoo.com

BIYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı :
Uzmanlık Alanı :
Kurumu :
Adresi :
Telefon :
Faks :
E-posta :

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

GÖNDERİCİ				ALICI
Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma	Eğitim Görevlisi / Ana Bilim	Kurum Amiri / Rektör	Alıcı Kurum Yetkilisi

INFORMATION REGARDING THE INVESTIGATOR SENDING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :
Specialization :
Institution :
Address :
Telephone :
Fax :
E-mail :

INFORMATION REGARDING THE CONSIGNEE RECEIVING THE BIOLOGICAL MATERIAL

Name Surname and Title :
Specialization :
Institution :
Address :
Telephone :
Fax :
E-mail :

I read and understood the terms under this agreement. I hereby agree and undertake that I will act in accordance with the terms of this agreement with respect to the dispatched materials.

	CONSIGNOR			CONSIGNEE	
	Consignor Investigator	Consignor Sponsor Company Official or Legal Representative	Chief/ Head of the Department	Chief Officer of the Institution/ Rector or Assigned Person	Consignee Institution Official
Name Surname and Title in Handwriting					
Date					
Signature					

Note: Instead of the signature of the consignee representative, a signed "end use certificate" including clauses similar to this agreement's to be issued by the consignee institution may also be accepted.

		Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Dalı Başkanı	veya Yetkilendirildiği Makam	
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" de kabul edilebilir.



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
OLGU RAPOR FORMU

ÇALIŞMANI ADI:

ÇALIŞMAYA / ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMİE KRİTERLERİ

Deney Grupları İçin ;

- Gönüllü Olma
- Koroner Arter Hastası olma
- 18 – 85 yaş aralığında olma
- Yukarıda belirtilenler haricinde bir hastalığa sahip olmama

Kontrol Grubu için ;

- Gönüllü olma
- Sağlıklı olma (yukarıda belirtilenlerde dahil olmak üzere hiçbir hastalığa sahip olmama)
- 18 – 85 yaş aralığında olma

ÇALIŞMAYA / ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEMEE KRİTERLERİ

Gönüllü olmama

18- 85 yaş aralığı dışında olma

Belirtilenler dışında bir hastalığa sahip olma

Sorumlu Araştırmacı

ETİK KURUL KARARI



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1249
Konu: Klinik Araştırmalar
Etik kurul Başvurusu hk.

30/06/2016

İlgili Makama (Hüseyin Ayhan)

Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı Prof. Dr. Turgay İsbir'in sorumlu olduğu **“Koroner Arter Hastalığında HDL Altfraksiyonları ve SCARB1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması”** isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (1242 kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.06.2016 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (KAEK Karar No: 646).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Hüseyin	Soyadı	AYHAN
Doğum Yeri	Şanlıurfa	Doğum Tarihi	18.06.1989
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	25864480850
E-mail	huseynn17@hotmail.com	Tel	05547801501

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora			
Yüksek Lisans	Moleküler Tıp	Yeditepe Üniversitesi	2017
Lisans	Biyoloji-Moleküler ve Genetik	Ege Üniversitesi	2015
Lise	Fen / Sayısal	İbrahim Bodur Anadolu Lisesi	2007

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu (#)
İngilizce	56.25

#Başarılımış birden fazla sınav varsa(KPDS, ÜDS, TOEFL; EELTS vs), tüm sonuçlar yazılmalıdır

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	1. Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
		-
		-

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office Programları	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

--

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

--

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

4-7 May 2016, İstanbul-Türkiye / 24th Biennial International Congress on Thrombosis An Antiplatelet Agent, Cilostazol, Attenuates Myocardial Damage Induced By Abdominal Aorta Ischemia / Reperfusion In A Rat Model
Atike Tekeli Kunt, Orhan Findik, Seda Gulec Yilmaz, Ahmet Tugrul Erucar, Hakan Parlar, Ozgur Baris, Canan Balci, Emre Murat Altinkilic, Selda Turkmen, Altay Burak Dalan, Huseyin Ayhan, Selim Isbir, Turgay Isbir

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

--

--

Diğer (Görev Aldığı Projeler/Sertifikaları/Ödülleri)

--

