



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HDL-K DÜZEYİ YÜKSEK OLMASINA RAĞMEN KORONER
ATEROSKLEROZU OLAN HASTALARIN APO A, APO B,
CETP VE HDL ALT GRUPLARININ ATEROSKLEROZU
OLMAYANLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TOLGA KUNAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ADNAN ABACI

ANKARA

AĞUSTOS 2012



T.C.

GAZI ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HDL-K DÜZEYİ YÜKSEK OLMASINA RAĞMEN KORONER
ATEROSKLEROZU OLAN HASTALARIN APO A, APO B,
CETP VE HDL ALT GRUPLARININ ATEROSKLEROZU
OLMAYANLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TOLGA KUNAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ADNAN ABACI

Bu tez Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu tarafından 27.01.2012 tarihli ve 2011/8 proje numaralı karar ile desteklenmiştir.

ANKARA

AĞUSTOS 2012

TEŐEKKÖR

Tez alıŐması boyunca danıŐmanlıđımı yűrűten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrűbeleri ve fikirleriyle bana her konuda yol gűsteren deđerli hocam ve tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Adnan ABACI'ya, uzmanlık eđitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tűm hocalarıma, teze hasta alım aŐamasında beraber çalıŐtıđım bana bűyűk bir űzveriyle destek olan baŐta Dr. Burak SEZENÖZ, Dr. Belma YAMAN, Dr. Serkan ŬNLÖ, Dr.Ersin . ŐİMŐEK ve Dr. Yakup ALSANCAK olmak űzere tűm asistan arkadaŐlarıma, tezin biyokimyasal analizlerini gerçekleŐtiren Uzm. Dr. Canan DEMİRTAŐ ve Prof. Dr. Neslihan BUKAN'a, hayatımın her anında her tűrlű fedakarlıđı gűsteren annem, babam ve kardeŐime, son olarak tezin her aŐamasında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen deđerli eŐim Dr. AyŐegűl ŬLGEN KUNAK'a en içten teŐekkűrlerimi sunarım.

Dr. Tolga KUNAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|------|
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| KISALTMALAR..... | v |
| TABLO LİSTESİ..... | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | viii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. LİPOPROTEİNLER | 3 |
| 2.1.1. Lipoproteinlerin Özellikleri | 3 |
| 2.1.2. Lipoprotein Metabolizmasını Düzenleyen Başlıca | |
| Apolipoproteinler | 8 |
| 2.1.2.1. Apolipoprotein A | 8 |
| 2.1.2.2. Apolipoprotein B | 10 |
| 2.1.2.3. Apolipoprotein C | 11 |
| 2.1.2.4. Apolipoprotein D..... | 12 |
| 2.1.2.5. Apolipoprotein E..... | 12 |
| 2.1.2.6. Apolipoprotein J (Klusterin)..... | 13 |
| 2.2. YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN KOLESTEROL (HDL-K)... | 13 |
| 2.2.1. HDL-K Metabolizması..... | 13 |

| | |
|--|----|
| 2.2.2. HDL-K alt gruplarının KAH İle İlişkisi | 15 |
| 2.2.3. HDL Partikülünün (HDL-p) Antiaterojenik Özelliği..... | 16 |
| 2.3. KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN (KETP)..... | 17 |
| 2.3.1. KETP Yapısı ve Fonksiyonları..... | 17 |
| 2.3.2. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Faktörler..... | 19 |
| 2.3.2.1. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Endojen Faktörler..... | 19 |
| 2.3.2.2. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Eksojen Faktörler..... | 22 |
| 2.3.3. KETP Polimorfizmi ve Aterosklerozla İlişkisi | 24 |
| 3. ÇALIŞMANIN AMACI..... | 25 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 26 |
| 4.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLANMASI..... | 26 |
| 4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 29 |
| 5. BULGULAR..... | 30 |
| 6. TARTIŞMA..... | 37 |
| 7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI..... | 46 |
| 8. SONUÇ..... | 46 |
| 9.KAYNAKLAR..... | 47 |
| 10. ÖZET..... | 76 |
| 11. SUMMARY..... | 78 |
| 12. ÖZGEÇMİŞ..... | 80 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| MI | : Miyokart İnfarktüsü |
| PON | : Paraoksonaz |
| HDL-K | : High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol |
| TK | : Total Kolesterol |
| TKT | : Ters Kolesterol Taşınması |
| LDL-K | : Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol |
| VLDL-K | : Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol |
| IDL | : Intermediate Density Lipoprotein (Orta Dansiteli Lipoprotein) |
| TG | : Trigliserid |
| FFA | : Free fatty acid (Serbest yağ asiti) |
| Apo A | : Apolipoprotein A (A1, A2, AIV) |
| Apo B | : Apolipoprotein B (B-48, B-100) |
| Apo C | : Apolipoprotein C (C-I, C-II, C-III) |
| Apo D | : Apolipoprotein D |
| Apo E | : Apolipoprotein E (E2, E3, E4) |
| Apo J | : Apolipoprotein J |

| | |
|--------------------|--|
| Lp(a) | : Lipoprotein a |
| Lp A-I | : Sadece Apo A1 içeren lipoprotein |
| Lp A-I:A-II | : Apo A1 ve apo A 2'yi birlikte içeren lipoprotein |
| TAG | : Triaçilgliserol |
| KE | : Kolesterol Esteri |
| LCAT | : Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz |
| LPL | : Lipoprotein Lipaz |
| HL | : Hepatik Lipaz |
| ABCA1 | : ATP Binding Casette Protein A1(ATP Bağlayan Kaset Protein A1) |
| SR-B1 | : Scavenger Reseptör B1 (Çöpçü Reseptör B1) |
| CRP | : C Reaktif Protein |
| PL | : Fosfolipid |
| PLTP | : Fosfolipid transfer proteini |
| ŞM | : Şilomikron |
| TEKHARF | : Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Taraması |
| TZL | : Trigliseritten zengin lipoprotein |
| TKÇ | : Türk Kalp Çalışması |
| VKI | : Vücut kitle indeksi |
| LTIP | : Lipit transferini inhibe edici protein |
| HMG-KoA | : Hidroksimetilgluteril-KoA |

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Lipoproteinler ve özellikleri-I..... | 5 |
| Tablo 2. Lipoproteinler ve özellikleri-II | 5 |
| Tablo-3. Apolipoproteinler ve fonksiyonları..... | 7 |
| Tablo 4. Grupların bazal karakteristikleri ve demografik özellikleri..... | 31 |
| Tablo 5. Grupların lipit profilleri | 31 |
| Tablo 6. Grupların HDL-K alt grupları ve apolipoprotein düzeyleri açısından karşılaştırılması..... | 32 |
| Tablo 7. Grupların KETP kitlesi ve aktivitesi açısından karşılaştırılması..... | 33 |
| Tablo 8. Tüm olgularda KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu..... | 34 |
| Tablo 9. KAH (+) grupta KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu..... | 35 |
| Tablo 10. KAH (-) grupta KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu..... | 36 |

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Lipoprotein partikülünün yapısı..... | 4 |
| Şekil 2. Partikül büyüklüğü ve dansitelerine göre lipoproteinler..... | 4 |
| Şekil 3. HDL-K metabolizması..... | 15 |
| Şekil 4: KETP gen lokusunda tanımlanmış bazı polimorfizmler..... | 25 |

1. GİRİŞ

Plazma lipoprotein profili, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini tanımlamada major faktörlerdendir. Birçok çalışma, koroner arter hastalığı (KAH) insidansının total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) plazma konsantrasyonlarıyla pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) konsantrasyonlarıyla negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. HDL-K'nin anti-aterojenik etkisinin hangi mekanizma ile meydana geldiği tam olarak anlaşılamamakla birlikte, genel anlamda kolesterolün periferel dokulardan karaciğere taşınarak safra asidine çevrilip atılmasında oynadığı merkezi rol ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Prospektif epidemiyolojik çalışmalarda HDL-K'nin kan düzeylerinin düşüklüğünün KAH için büyük risk oluşturduğu, bu ilişkinin sürekli ve LDL-K etkilerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (1, 2) . Bu nedenle yüksek LDL-K nedeniyle optimal tedavi edilmiş kişilerde, KAH rezidüel riskinin azaltılmasında HDL-K düzeylerinin artırılması temel strateji haline gelmiştir (3). Günümüzde HDL-K düzeylerinin KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu; 35mg/dl'nin altındaki HDL-K düzeylerinin KAH riskini arttırdığı, 60 mg/dl'nin üzerindeki konsantrasyonun ise koruyucu olduğu kabul edilmektedir (4).

Son zamanlarda HDL-K'yi artırmada; kolesterol esterlerini (KE) HDL-K'den apoprotein B (apo B) içeren lipoproteinlere, trigliseritlerle (TG) değiştirmek suretiyle transfer eden bir plazma glikoproteini olan kolesterol ester

transfer proteinin (KETP) inhibisyonu üzerinde durulmaktadır (5). KETP lipoproteinlerin boyut ve içeriğinin şekillenmesinde belirleyici bir role sahiptir. KETP etkisi sonucunda HDL-K azalmakta, VLDL-K ve LDL-K 'nin kolesterol içeriği artmakta, bunun sonucunda proaterojenik bir profil ortaya çıkmaktadır. Bu durum özellikle apo B içeren lipoproteinlerin hepatik geri alımının bozulduğunda daha belirginleşmektedir (6). Sonuç olarak KETP'yi inhibe ederek yüksek HDL-K düzeyi sağlamanın düşük kardiyovasküler hastalık riski anlamına gelebileceği düşünülmüştür (5, 7, 8).

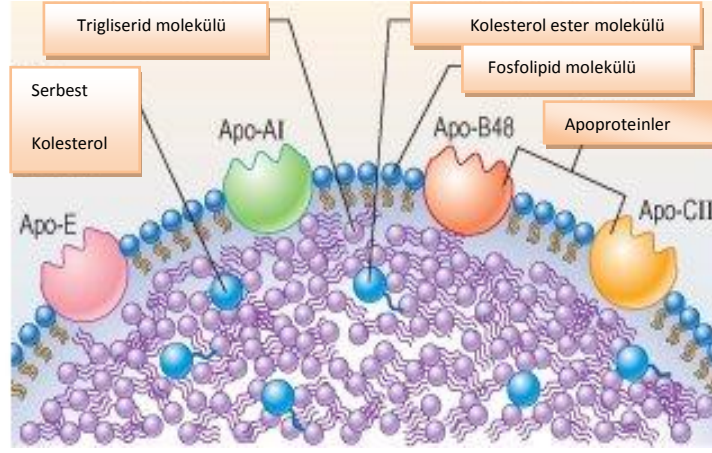
Farklı HDL-K alt gruplarının klinik önemi kesin olarak bilinmemekle birlikte pek çok vaka-kontrol çalışması ve prospektif çalışma HDL 2 alt grubu ve plazma apo A1 konsantrasyonlarının, total HDL-K ya da HDL 3'e göre koroner aterosklerozun daha iyi öngördürücüleri olduğunu göstermiştir (9-11). Ayrıca kardiyovasküler hastalığı olanlarda HDL partikül boyutlarının küçük olduğu gösterilmiş ve bazı lipid düşürücü ilaçların HDL partikül büyüklüğünü kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda izlenebilen büyük boyutta HDL partiküllerine çevirerek aterosklerotik hastalıktan koruyabileceği belirtilmiştir. (12, 13).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPOPROTEİNLER

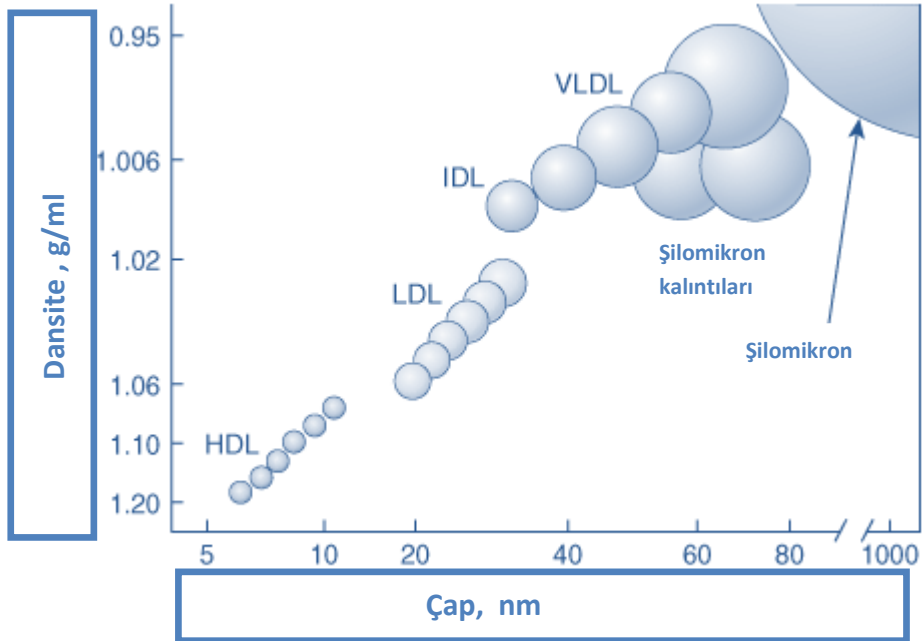
2.1.1. Lipoproteinlerin Özellikleri

Plazmada bulunan lipidler; kolesterol, trigliserid (TAG= triaçilgliserol), fosfolipid ve serbest yağ asitleri (FFA) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Kolesterol insan vücudunda bulunan ana sterol olmakla birlikte organizmada sentezlenen tüm steroidlerin ön maddesidir. Lipidler tek başlarına suda çözünmediklerinden ancak lipoproteinler halinde hidrofilik yapıda olur. Lipoproteinlerin dış kısmında apolipoproteinler, serbest kolesterol ve fosfolipidler gibi amfipatik lipidler bulunurken, nonpolar kolesterol esterleri ve triaçilgliseroller hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde bulunur. Lipoproteinlerin çoğu globüler yapıdadır. Lipoprotein partikülünün yapısı Şekil 1’de, partikül büyüklükleri ve dansitelerine göre sınıflandırılmaları Şekil 2’de, lipoproteinler ve özellikleri ise Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmektedir.



Şekil 1. Lipoprotein partikülünün yapısı

© Elsevier. Kumar & Clark: Clinical Medicine 6e - www.studentconsult.com web adresinden modifiye edilmiştir.



Şekil 2. Partikül büyüklüğü ve dansitelerine göre lipoproteinler

(<http://www.namrata.co/category/metabolism-lipids/theory-notes-metabolism-lipids> web adresinden modifiye edilmiştir.)

Tablo 1. Lipoproteinler ve özellikleri-I ((14) no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)

| LİPOPROTEİN | SENTEZ YERİ | ÇAP nm | DANSİTE gr/ml |
|-------------|-----------------------------|---------|---------------|
| Şilomikron | Bağırsak | 80-1200 | 0,96 |
| VLDL-K | %85 Karaciğer, %15 bağırsak | 30-80 | 0,96-1,006 |
| IDL | Perifer | 23-35 | 1,006-1,019 |
| LDL-K | Perifer | 18-25 | 1,019-1,063 |
| HDL-K | Karaciğer, bağırsak | 5-12 | 1,063-1,210 |

Tablo 2. Lipoproteinler ve özellikleri-II ((14) no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)

| LİPOPROTEİN | % protein | % Trigliserit | % Serbest kolesterol | % Ester kolesterol | % Fosfolipit | Apoprotein | Elektroforetik mobilite |
|-------------|-----------|---------------|----------------------|--------------------|--------------|----------------------------|-------------------------|
| Şilomikron | 2 | 85 | 1 | 3 | 9 | A1, A2, A-IV, B-48 | Tatbik yeri |
| VLDL-K | 10 | 50 | 7 | 12 | 18 | B-100, C-I, C-II, C-III, E | Pre-beta |
| IDL | | | | | | B-100, E | Geniş beta |
| LDL-K | 23 | 10 | 8 | 37 | 20 | B-100 | Beta |
| HDL-K | 55 | 4 | 2 | 15 | 24 | A1 (%65), A2 | Alfa |

Lipoprotein partikülünün dansitesi partikülde bulunan lipid ve proteinlerin miktarları ile ilişkilidir. Partiküllerin lipid çekirdeğindeki kolesterol içeriği azaldıkça, partikül küçülür. Lipoproteinler, ultrasantrifügasyonda büyük ve hafif olanların üstte, küçük ve ağır lipoproteinlerin altta birikmelerine göre beş sınıfa ayrılır. Bunlar; şilomikronlar (ŞM), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak isimlendirilir. Elektroforezde ise; tatbik noktasında ŞM'lar, β fraksiyonunda LDL, pre- β fraksiyonunda VLDL ve son olarak α bandında HDL olarak ayrılır.

Plazmadaki lipoproteinler kompleks, heterojen yapıda ve sürekli bir değişim içindedirler. Yapılarındaki spesifik apoproteinler lipoprotein metabolizmasını kontrol eder. Apolipoproteinler bu kontrolü Tablo 3'te verildiği gibi çeşitli enzimlerin kofaktör veya inhibitörleri olarak ve spesifik hücre membran reseptörlerine bağlanarak sağlar. Ayrıca metabolizmada apoproteinler; bir lipoproteinden diğerine transfer edilerek lipoproteinlerin birbirlerine dönüşümlerinde rol alır.

Tablo 3. Apolipoproteinler ve fonksiyonları

| APOLİPOPROTEİN | ANA FONKSİYONLARI |
|----------------|--|
| Apo A1 | Kolesterolü kabul eder. HDL-K yapısındadır. LCAT kofaktörü ve HDL-K bağlayıcı ligand olarak görev alır. |
| Apo A2 | HDL-K yapısındadır. LCAT kofaktörü ve HDL-K bağlayıcı ligand olarak görev alır. LPL ve HTGL aktivitesinin modülasyonu ile ilişkilidir. |
| Apo AIV | LCAT aktivatörüdür, bağlayıcı ligand fonksiyonu vardır. |
| Apo (a) | Plazminojenin yapısal analogudur. Lp(a) yapısındadır. |
| Apo B-48 | Şilomikronların yapısındadır. |
| Apo B-100 | VLDL-K, IDL, LDL-K yapısındadır. LDL-K reseptör ligandıdır. |
| Apo C-I | LCAT ve LPL aktivatörüdür. |
| Apo C-2 | LCAT ve LPL aktivatörüdür. |
| Apo C-2I | LPL ve HTGL inhibitörüdür |
| Apo D | Bilinmemektedir. Bazı malign tümörlerde artar. |
| Apo E | B/E reseptör ve apo E 2 reseptörlerinin ligandıdır. |
| Apo H | Trombosit fonksiyonu üzerine etkileri vardır. |
| Apo J | Membran korunmasında rolü vardır. |

2.1.2. Lipoprotein Metabolizmasını Düzenleyen Başlıca Apolipoproteinler

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler, apolipoprotein olarak adlandırılır. Yaklaşık on değişik protein partikülü çeşitli lipoproteinlerle ilişkilidir ve adlandırılmasında esas teşkil etmektedir (apo A, apo B, apo C) (14).

Apolipoproteinlerin başlıca üç fonksiyonu vardır.

- 1.** Lipoprotein yapısındaki fosfolipidlerle birleşerek, kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin çözünür hale gelmesine yardım eder.
- 2.** Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) gibi enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırlar.
- 3.** Lipoproteinlerin hücrelerdeki reseptörler tarafından tanınmasını sağlayarak, lipoproteinlerin reseptöre bağımlı endositoz ile hücre içine alınmasını kolaylaştırırlar (15-17).

2.1.2.1. Apolipoprotein A

Apolipoprotein A, HDL-K yapısında bulunan major proteindir ve apo A1 ve apo A2 olmak üzere iki ana şekli vardır.

Apo A1: Apo A1 karaciğer ve bağırsakta sentez edilen 243 aminoasit içeren bir proteindir (18). Plazma Apo A1 seviyesi HDL-K seviyesiyle büyük oranda korelasyon gösterir. Apo A1'in ekspresyonu, plazma HDL-K seviyesini etkiler. Apo A1 aynı zamanda LCAT'ın kofaktörü olarak fonksiyon görür. LCAT ise HDL-K'deki kolesterolün esterleştirilmesinden sorumlu enzimdir. Ayrıca Apo A1, ATP-bağlayıcı cassette protein (ABCA)' in ligandıdır. Periferik dokularda Apo A1'in bu proteinle etkileşimi sonucu hücrenin kullanmadığı fazla kolesterol HDL-K içine aktarılır. Daha sonra LCAT ile esterleştirildikten sonra bu kolesterol karaciğere taşınır. Periferik dokulardan kolesterolün HDL-K vasıtasıyla karaciğere taşınmasına "Ters Kolesterol Taşınması" adı verilmektedir (19). Bu transportta önemli rolü olan Apo A1'in ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör olduğu pek çok çalışmada ifade edilmiştir (20).

Apo A2: HDL-K'nin yapısında bulunan ikinci önemli apolipoprotein olan Apo A2'nin; HL, LCAT ve KETP aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (21, 22). Çok sayıda çalışmada, Apo A2'nin LCAT aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (23-25). Apo A2 yönünden zengin olan HDL 3'ün KETP aracılı kolesterol ester transferini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (26). Bu sebeple HDL-K'deki apo A1/apo A2 oranı kolesterol ester transfer hızının önemli bir düzenleyicisi olabilir.

Apo A1 / A2 oranı yaklaşık 3/1' dir. Kadınlarda apo A1'in konsantrasyonu erkeklere göre daha yüksek olduğu halde, apo A2 düzeyleri her iki cinste de aynıdır (20, 27). HDL 2' nin yapısında apo A1 bulunurken, HDL 3' ün yapısında apo A1 ve apo A2 bulunur. Serum apo A1 konsantrasyonu ile ateroskleroz gelişimi arasında negatif bir ilişki vardır. HDL-K ve şilomikronların yapısında bulunduğu bilinen bir diğer apoprotein ise apo AIV'tür. LCAT'ın aktivatörüdür. Muhtemel fonksiyonu TAG metabolizması üzerindedir (28).

2.1.2.2. Apolipoprotein B

HDL-K'den başka diğer tüm lipoproteinlerin majör kısmını oluşturan apolipoprotein B'nin, insanda B-100 ve B-48 olmak üzere iki izoformu bulunur. Diyetle alınan TAG ve serbest kolesterol ile kompleks oluşturarak ŞM şeklinde sindirim kanalı lümeninden absorbe edilir. Daha sonra bu yapı dolaşımında ve karaciğerde metabolize olur. Apo B-100; VLDL-K, IDL ve LDL-K'nin başlıca apoproteinidir. Yapısal rolüne ek olarak apo B-100 LDL-K reseptörü için ligand görevi yapar (19). Apo B-48 yapısal olarak ismini aldığı apo B-100'ün amino terminalinin yalnızca %48'ine eşittir. Yüksek aterojeniteye sahip küçük yoğun LDL-K ile apo B-100 yakından ilişkili olup birlikte KAH için risk belirteçleridirler (29). Serum apo B düzeyi yüksek bulunan bireylerde ateroskleroz gelişme

potansiyeli artmış olduğundan, bu kişilerde fatal MI geçirme riski yüksek olarak tespit edilmiştir (30, 31). Bu sebeple LDL-K düzeyleriyle kıyaslandığında, plazma apo B düzeyi ve/veya apo B/apo A1 oranı kardiyovasküler hastalık riskinin tespitinde daha önemli bir göstergedir (31).

2.1.2.3. Apolipoprotein C

Başlıca karaciğerde sentez edilen apolipoprotein C, lipoproteinler arasında kolaylıkla aktarılabilen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Apo C1, apo C2 ve apo C3 olarak adlandırılan farklı üç alt grubu vardır ve LDL-K dışındaki tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur (32). Apo C2 yağ dokusunda ŞM ve VLDL-K'yi hidroliz eden LPL'nin kofaktörüdür. Apo C1, apo E'nin lipoprotein reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek TAG'den zengin lipoproteinlerin periferik dokular ve karaciğere alımını düzenler (33). TAG'den zengin lipoproteinlerin (TZL) majör, HDL-K'nin ise minör bir bileşeni olması nedeniyle; TZL metabolizmasının iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (34).

2.1.2.4. Apolipoprotein D

Apolipoprotein D (Apo D), lipocalin süperaillesine ait olan 169 aminoasitli atipik bir apolipoproteindir (35). Apo D, aminoasit dizilimi açısından diğer apolipoproteinlere benzemediğinden atipik olarak nitelendirilir. Apo D, HDL-K yapısında çok, VLDL-K yapısında daha az bulunur (36).

2.1.2.5. Apolipoprotein E

Apo E, LDL-K reseptörleri için ligand görevi yaparak, çeşitli vücut hücrelerindeki kolesterol ve diğer lipidlerin taşınmasına katılan bir plazma proteinidir (37). Apo E'nin üç esas izoformu, tek bir gen lokusundaki üç allelin (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) ürettiği apo E2, E3 ve E4'tür (37). Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda, apo E4'ün yüksek plazma TK, düşük HDL-K düzeyi ve KAH riskinin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Apo ϵ_2 allelinin ise serum TAG düzeylerinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (37). Yapılan çalışmalar; apo E alleli ϵ_4 'ün ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu, ayrıca koroner arter hastalığının şiddetini belirlediğini göstermektedir (39).

2.1.2.6. Apolipoprotein J (Klusterin)

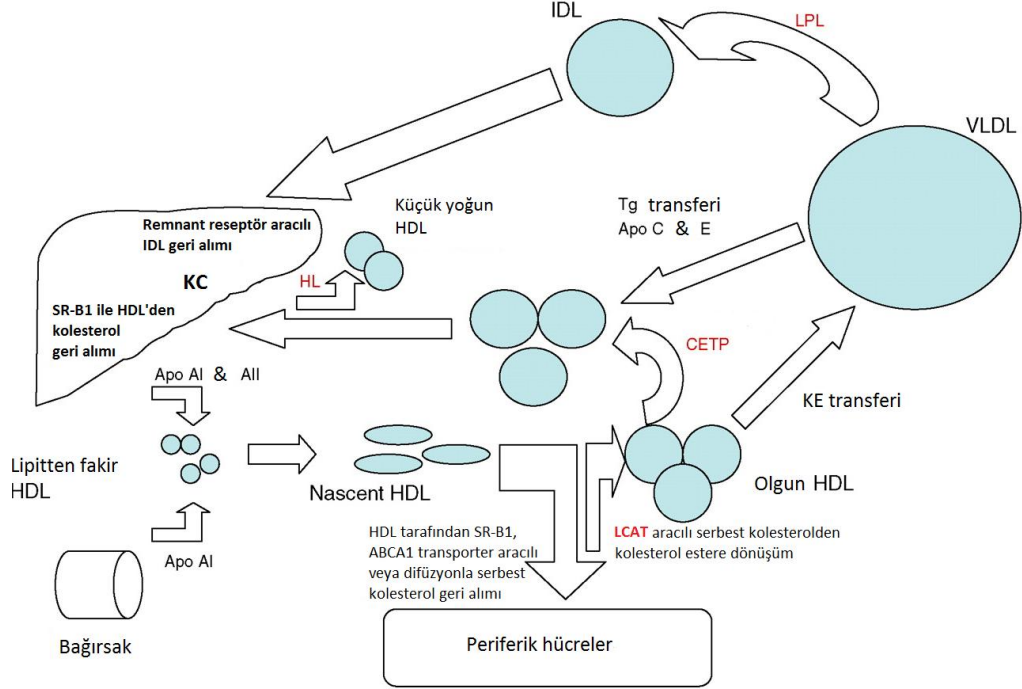
HDL-K yapısındaki diğeri bir apoprotein olan apo J (klusterin), plazmada HDL 3'ün bir bileşenidir (40). Apo J'nin; normal arteriyel dokularda bulunmazken insan ve fare ateroklerotik lezyonlarında antiaterogenik bir faktör olabileceği tespit edilmiştir. Apo J, lipidler, immüoglobulinler, kompleman faktörleri ve amiloid proteinleri gibi birçok molekülün yapısında bulunur. Bu nedenle hücrel koruma, sentez, adezyon veya lipid transportu gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkiler.

2.2. YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN KOLESTEROL (HDL-K)

2.2.1. HDL-K Metabolizması

En küçük ve en yoğun lipoprotein olan HDL-K'ün yapısında apo A1, apo A2, apo AIV, apo C ve apo E bulunmaktadır. HDL-K'ün %60'ı apo A1 ve apo A2, kalanı ise sadece apo A1 içermektedir. HDL-K'ün elektroforezde alfa veya bazen pre-beta bandında göç etmesinin sebebi; HDL-K'nin, HL ve KETP aktiviteleriyle diğeri lipoproteinlerle sürekli bir alışveriş içinde olmasıdır. Bu değişimler sırasında çeşitli HDL-K alt grupları meydana gelir.

HDL-K karaciğer ve bağırsak hücreleri tarafından sentezlenir. Yeni sentezlenmiş HDL-K (nascent HDL-K) plazmada apo A1, A2 ve fosfolipid içeren disk halinde bulunur. Nascent HDL-K'ler, diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterol içeren hücre zarlarından sınırlı olarak serbest kolesterol alırlar. Serbest kolesterol, HDL-K'de LCAT enzimi ile kolesterol esterine dönüştürülerek biriktirmeye başlanır. Böylece disk şeklindeki olgunlaşmamış HDL-K küre biçimini almaya başlar ve en küçük formu olan HDL 3 oluşur. Gittikçe HDL 3'ün de hacmi artar ve HDL 2a oluşur. HDL 2a kolesterol esterlerini KETP aracılığıyla VLDL-K'deki trigliseridle değiştirerek HDL 2b'ye dönüşür. HDL 2b'nin içerdiği trigliseridler karaciğer de bulunan HL enziminin etkisi ile parçalanır ve yeniden HDL 3 oluşur. Böylece HDL-K döngüsü tamamlanır. HDL-K reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol; lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır (16). HDL-K metabolizması Şekil 3'te şematize edilmiştir.



Şekil 3. HDL-K metabolizması (<http://acb.rsmjournals.com> web adresinden modifiye edilmiştir.)

2.2.2. HDL-K Alt Gruplarının KAH İle İlişkisi

HDL-K alt grupları ile KAH riski arasındaki ilişki halen araştırma konusudur. Ancak büyük HDL-K olan HDL 2'nin kardiyoprotektif, küçük HDL-K olan HDL 3'ün ise aterojenik olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla ters kolesterol transportu (TKT) tüm basamakları ile henüz aydınlatılamamıştır. HDL-K heterojen yapıda bir lipoprotein olup değişik molekül ağırlığı, büyüklüğü, yükü, apolipoprotein bileşimi ve farklı

fonksiyonları olan partiküllerin karışımıdır. Bu nedenle tek başına serum HDL-K ölçümü, dokular arası kolesterol alış verişi ve ters kolesterol transportu (TKT) hakkında yeterli bilgi vermeyebilir (41). Uzun zamandır farklı populasyonlarda farklı teknikler ve farklı çalışma protokolleri ile yapılan araştırmalarla HDL-K ve KAH ilişkisi araştırıldığı halde, sonuçlar arasında uyum bulunmamasının bir sebebi de HDL-K'nin çok fonksiyonlu oluşu veya ortama göre işlevinin değişmesi olabilir (42).

Günümüzde lipoprotein alt gruplarının tayinine imkan veren teknoloji ve iş alanı hızla gelişmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalar arttıkça, KAH ve lipoprotein alt grupları arasındaki ilişki daha net olarak ortaya çıkacaktır.

2.2.3. HDL Partikülünün (HDL-p) Antiaterojenik Özelliği

Dolaşımda non-HDL-K lipoproteinlerin (LDL-K, IDL, VLDL-K, Lp(a), trigliserid) düzeyinde artış ve/veya HDL-K düzeyinde azalma; ateroskleroz ve KAH için anahtar risk faktörlerinden birisidir (43). Klinik gözlemler, HDL-K düzeyinde 1 mg/dl'lik artışın, KAH riskini %2-4 azalttığını göstermektedir (44).

Öte yandan normal HDL-K veya LDL-K düzeylerinde dahi KAH riski olduğu bilinen başka bir gerçektir (45, 46). Bileşimindeki

apolipoprotein A1, A1-Milano, A2, AIV gibi protein içeriği, lesitin/sefalin oranı, sekretuar fosfolipaz A2 aktivitesi, KETP, LPL, HTGL, LCAT, Paraoksonaz 1 (PON 1) aktivitesi ve alt fraksiyonlarının her biri HDL-K'nin antiaterojenik etkisini farklı şekillerde etkilemektedirler (46, 47).

O halde LDL-K yanında, kardiyovasküler kanıtları azaltacak potansiyel hedefler arasında HDL-K ve apolipoproteinleri sayılabilir çünkü HDL-K, gerek total kolesterol gerekse non HDL-K'den bağımsız bir antiaterojeniteye sahiptir (45, 48, 49).

Daha büyük molekül çapına sahip olan Lp A-I; daha küçük molekül çapı olan ve hem apolipoprotein A1, hem de apolipoprotein A2'yi beraberce içeren lipoproteinler (Lp A-I:A-II)'e göre TKT ve KAH gelişiminde daha önemli rol oynar (50-53).

2.3. KOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEİN (KETP)

2.3.1 KETP Yapısı ve Fonksiyonları

KETP, HDL-K'nin yapısında bulunan ve TKT işleminde görev olarak KE'leri, TAG'ler ve fosfolipidlerin lipoproteinler arasında dağılımını sağlayan bir proteindir (54). KE'leri ve TAG'lerin lipoproteinler arasında karşılıklı olarak taşındığı ilk kez 1960'ların ortalarında Nicholas ve Smith (55) tarafından gösterilmiştir. 1980'lerde Tall (56), insan dahil bazı türlerde plazmada nötral lipidlerin akatarımından sorumlu özgün bir faktör olduğunu

göstermiş ve buna ‘**Kolesterol Ester Transfer Proteini**’ adını vermiştir. Yeni bir özgün lipit transfer proteininin tanımlanması; bu proteinin yapısı, fonksiyonları, düzenlenmesi ve lipoprotein metabolizmasına etkilerine yönelik çalışmaların yoğunluk kazanmasına yol açmıştır. Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler de bu proteinin yapısı ve fonksiyonları hakkındaki bilgilerin zenginleşmesine olanak sağlamıştır.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da plasma KETP’nin kaynağının karaciğer olduğu ve karaciğerin KETP mRNA yoğunluğu ile plazma KETP aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (57).

KETP birçok omurgalının plazmasında bulunmakla beraber türler arasında aktivitesi açısından belirgin farklılıklar gözlenmiştir. İnsanlarda KETP’nin plazma konsantrasyonunun tavşanlarla sıçanlar arası bir düzeyde - normolipemik bir kişinin plazmasında 1,1-1,7 mg/dl - bulunduğu ve kadınlarda erkeklere göre %25 daha fazla olduğu bildirilmiştir (58-60).

KETP’nin başlıca fonksiyonu, KE’leri ve TG’ler gibi nötral lipidlerin lipoproteinler arasında dağılımını sağlamaktır (61). Bu nedenle KETP lipoproteinlerin boyut ve içeriğinin şekillenmesinde belirleyici bir role sahip olduğu düşünülmektedir. İn vitro bir çalışmada; TAG’den zengin lipoproteinler, TAG hidroliz aktivitesine sahip olan ve olmayan ortamlarda KETP ile inkübe edilmiş ve KETP’nin hem HDL-K hem de LDL-K’nin boyutlarında dramatik değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir (62). Buna göre,

organizmada HDL-K ve LDL-K arasındaki lipit transferinin lipoproteinlerin KE ve TAG içeriğine göre düzenlendiği ileri sürülmektedir. Lipoproteinlerin KE ve TAG içerikleri dengede ise, LDL-K ve HDL-K arasında net kütle aktarımı gerçekleşmediği; buna karşın VLDL-K ve HDL-K arasındaki aktarımın bu düzenlenmeden bağımsız olarak işlediği gösterilmiştir (61).

2.3.2. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Faktörler

2.3.2.1. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Endojen Faktörler

KETP, plazma lipoproteinlerinin hepsiyle reaksiyona girebilse de en büyük ilgiyi HDL-K'ye gösterir (63). İn vitro çalışmalar, HDL-K ile LDL-K arasındaki KETP aracılıklı lipid aktarımının yüksek HDL-K/LDL-K oranlarında inhibe olduğunu, bunun yerine HDL-K molekülleri arasında lipit aktarımının gerçekleştiğini göstermiştir (64). Öte yandan plazma KETP aktivitesinin belirlenmesinde TAG'den zengin lipoproteinlerin konsantrasyonu da önemlidir. TAG'den zengin lipoproteinlerin düzeyi yüksek olduğunda HDL-K'den bu lipoproteinlere aktarılan KE kütlesi de artar (65). Normolipemik koşullarda, aktarılan KE miktarını VLDL-K düzeyleri belirlerken, hipertrigliseridemi gibi VLDL-K düzeylerinin çok yüksek olduğu durumlarda bunu ortamdaki KETP kütlesi belirler (66).

Endotelyal lipazlar olan LPL ve HL lipoproteinlerdeki TAG'leri hidroliz ederek diaçilgliserol, monoaçilgliserol, serbest yağ asitleri ve gliserol gibi yıkım ürünlerinin açığa çıkmasını sağlar. İn vivo koşullarda bu yıkım ürünlerinin, özellikle serbest yağ asitlerinin, KETP aktivitesi için güçlü bir düzenleyici olduğu; endotelyal lipazların da indirekt olarak KETP aracılıklı lipit aktarımını uyardığı gösterilmiştir (67).

Bilindiği gibi, fosfolipit transfer protein (PLTP), in vivo koşullarda TAG'den zengin lipoproteinlerle HDL-K arasındaki net fosfolipit aktarımından sorumludur. PLTP'in, negatif yüklü fosfolipitlerin lipoproteinler arasında dağılımını sağlayarak KETP'nin substratı olan lipoproteinlerle etkileşimini kolaylaştırdığı ve dolaylı olarak KETP aktivitesini uyardığı kabul edilir (68).

Apo A1 ve A2'nin KETP aracılıklı lipit aktarımına etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar çok çelişkilidir (59, 61, 69). Genel olarak, KETP'nin Lp A-I'e ilgisinin, Lp A-I:A-II'ye göre daha fazla olduğu ve plazma KETP aktivitesinin çoğunun Lp A-I'den kaynaklandığı, ancak %7 kadarının Lp A-I:A-II ile ilişkili olduğu kabul edilir. Normolipemik kişilerde, HDL-K'den VLDL-K ve LDL-K'ye aktarılan KE miktarının Apo A1/Apo A2 oranıyla pozitif korelasyon göstermesi de bu durumu desteklemektedir. Ayrıca, hem Apo A1 hem de KETP açısından transgenik farelerde KETP reaksiyonunun,

sadece KETP transgenik olanlara göre daha yüksek olması da Apo A1'in KETP aktivitesinde etkin bir rol oynadığını göstermektedir (70).

HDL-K'ye Apo AIV bağlanmasının, LCAT etkisi ile kolesterol esterifikasyonunun yoğun olduğu sırada arttığı ve yeni oluşan KE'lerinin KETP aracılığıyla VLDL-K+LDL-K'ye aktarımının uyarıldığı, buna karşılık Apo AIV'ün KE içeriği azalan HDL-K'den hızla ayrıldığı ve KETP reaksiyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir (69).

Apo E'nin ise, KETP'nin lipoprotein taneciklerine ilgisini arttırmak suretiyle KETP reaksiyonunu aktive ettiği ileri sürülmektedir (71).

KETP aktivitesini düzenleyen bir diğer faktör de Lipit transferini inhibe edici protein (LTIP)'dir. Apolipoprotein F olarak da adlandırılan bu protein, plazmada daha çok HDL-K'nin bir bileşeni olarak bulunur ve KETP'nin lipit aktarım kapasitesini baskılar (55, 63, 72). LTIP'nin lipoprotein metabolizmasına en önemli etkisinin HDL-K'yi LCAT için uygun bir substrat haline getirmesidir. Böylece, tersine kolesterol taşınımını uyararak KETP'nin antiaterojenik kapasitesini arttırdığı kabul edilmektedir (61).

2.3.2.2. KETP Reaksiyonunu Etkileyen Eksojen Faktörler

Kolesterolden zengin beslenmenin KETP açısından transgenik hale getirilmiş farelerde, kontrollere göre daha ağır ateroskleroz gelişimine yol açtığı bildirilmiş ve bu durum, TAG'den zengin lipoproteinlerin konsantrasyonundaki artışın, KETP reaksiyonunu uyarmasıyla açıklanmıştır (73). Ayrıca, besinsel yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerinden zengin beslenmenin, doymuş veya trans-doymamış yağ asitlerinden zengin beslenmeye göre plazma KETP aktivitesini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (74).

Sigara içiminin plazma HDL-K düzeylerinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu durumun sigara içiminin plazma KETP aktivitesi üzerine yaptığı uyarıcı etkilerinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (75).

Kronik alkoliklerin plazma lipoprotein profilinin KETP eksikliği olan kişilerinkine benzeyerek plazmada küçük, heterojen LDL-K ile KE'lerinden zengin ve büyük HDL-K taneciklerinin bulunduğu bildirilmiştir (76). Daha sonra yapılan çalışmalar alkol alımının plazma KETP aktivitesini anlamlı olarak azalttığını ve plazma HDL-K düzeyini arttırdığını göstermiştir (61).

Maraton koşucularının plazma VLDL-K ve apo-B düzeylerinin düşük, HDL-K ve Apo A1 düzeylerinin ise yüksek olduğu ve bu durumun fiziksel egzersizin yol açtığı düşük plazma KETP aktivitesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (77).

Fibrik asit türevleri, hidroksimetilglutaril-KoA (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri ve probukol gibi hipolipidemik ilaçların da KETP aktivitesini etkilediği bildirilmiştir. Fibrik asit türevlerinden en çok bezafibrat ve gemfibrozilin KETP aktivitesine etkileri incelenmiş ve KETP aktivitesi üzerine çift yönlü bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (66, 78). Bir taraftan KE'lerinin HDL-K'den LDL-K ve VLDL-K'ye aktarımını yavaşlatırken diğer taraftan KETP'nin katalitik aktivitesini arttırdıkları ileri sürülmektedir.

HMG-KoA redüktaz inhibitörleri olan lovastatin, simvastatin ve pravastatin gibi nispeten yeni kuşak hipolipidemik ajanların normolipidemik kişilerde plazma KETP konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir (79). Bu ajanların, hiperlipidemili kişilerde KETP aktivitesine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları çok çelişkili olmakla birlikte plazma KETP konsantrasyonunu azalttıkları kabul edilmektedir.

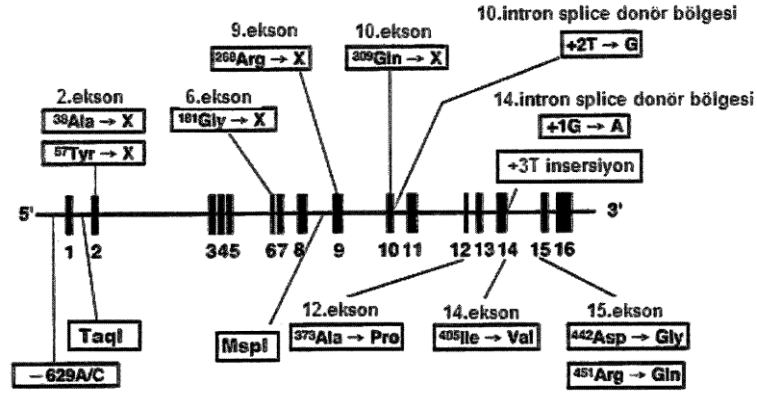
KETP'ye etkileri incelenen diğer bir hipolipidemik ajan da probukoldr. Bu ajan bir taraftan plazma LDL-K düzeylerini azaltarak

aterosklerotik lezyonların oluşumunu önlerken diğer taraftan HDL-K düzeylerinde belirgin azalmaya yol açtığı için kullanımı kısıtlıdır. Probukolün HDL-K düzeylerini KETP ile ilişkili ve kompleks bir mekanizmayla azalttığı gösterilmiştir (80).

2.3.3. KETP Polimorfizmi ve Aterosklerozla İlişkisi

KETP'nin, plazma lipoproteinlerinin aterosklerotik potansiyelini belirlemede önemli bir rol oynadığının anlaşılmasıyla çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalar, KETP geninde ortaya çıkan bazı polimorfizmlerin de KAH'da bir etken olabileceğini ortaya koymuştur.

Son yıllarda insan KETP geninde TaqIB, -971 G/A, MspI, BamHI ve -629C/A gibi çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır (81), (şekil 4). Bunlardan TaqIB polimorfizmi, üzerinde en çok çalışılan polimorfizmdir. 1. intronda G-A sessiz baz mutasyonu şeklinde ortaya çıkan bu polimorfizm, HDL-K düzeylerindeki değişikliklerin %5,8'inden sorumlu tutulmaktadır (82).



Şekil 4: KETP gen lokusunda tanımlanmış bazı polimorfizmler (81)

3. ÇALIŞMANIN AMACI

Mevcut literatür tarandığında koroner arter hastalarında KETP aktivite ya da kitlesinin; apo A1, apo A2 ve apo B düzeylerinin; HDL-K ve HDL-K alt gruplarının analiz edildiği birçok çalışmaya rastlanılmasına karşın HDL-K ve LDL-K değerlerinin her ikisinin de yüksek olduğu koroner ateroskerozu olan ve olmayan bu özel grupta böyle çalışmaya rastlanmamaktadır. Oysa ki hem HDL-K'si hem de LDL-K'si yüksek olan olguların bir kısmında KAH gelişirken bir kısmında gelişmemektedir. KAH'ı olan ve olmayan iki grup arasında önemli farklılıkların ortaya konulması; risk altındaki grubun belirlenerek muhtemel moleküler hedeflere yönelik yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesine ve hastalardaki mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bu düşünce doğrultusunda çalışmamızın amacı; HDL-K'si yüksek olup, koroner arter hastalığı olan ve olmayan kişilerde HDL-K alt gruplarının dağılımını, apolipoprotein düzeylerini, KETP aktivite durumu ve miktarını karşılaştırmaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİ TOPLANMASI

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Kasım 2011- Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran, güncel kılavuzlar ışığında koroner anjiyografi kararı verilen, koroner anjiyografi sonucunda en az bir damarda $\geq 20\%$ darlık saptanan, HDL-K değeri ≥ 60 mg/dl ve statin tedavisi öncesinde LDL-K değeri ≥ 130 mg/dl olan 35 koroner arter hastası ile koroner arterlerde darlık saptanmayan ya da invaziv olmayan test (efor testi ya da myokard perfüzyon sintigrafisi) sonuçları negatif olan benzer lipit profiline sahip 35 kişilik kontrol grubu alındı. Laboratuvar hatalarından kaçınılması için olguların son üç HDL-K değerinin ortalamasının ≥ 60 mg/dl ve statin öncesi LDL-K değerlerinin ≥ 130 mg/dl olmasına dikkat edildi. Hastalar ve kontrol grubu çalışma hakkında araştırmacı hekim tarafından sözel olarak bilgilendirildi ve sonrasında yazılı olarak hazırlanan aydınlatılmış onam formları incelemeleri için verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler aydınlatılmış onam formunu okudu ve imzaladı. Sonrasında olgulardan plazma KETP aktivite ve kitle ölçümleri için EDTA'lı hemogram tüpüne; serum apo A1, apo A2, apo B, HDL 2 ve HDL 3 düzey ölçümleri için katkı içermeyen biyokimya tüplerine kan alındı. EDTA'lı hemogram tüpleri 30 dk içinde; biyokimya tüpleri ise pıhtılaşması için 30 dk bekletildikten sonra 15 dk boyunca 4000 rpm hızında santrifüj edildi. Sonrasında ayrılan plazma ve serumlar -80 °C 'de dondurularak çalışma sonunda analiz edilmek üzere saklandı. Olguların koroner anjiyografi öncesindeki detaylı

fizik incelemeleri ile medikal hikayelerinden elde edilen antropometrik ölçümleri, bazal karakteristikleri, ilaç kullanımları ve ateroskleroz risk faktörleri ile rutin tetkikleri arasındaki tam kan sayımı, kreatinin değerleri, serum lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri değerleri çalışmada kullanılması için kaydedildi. Koroner anjiyografi raporlarından tıkalı damar sayısı, damar tıkanıklığının lokalizasyonu ve tıkanıklık derecesi de çalışmada kullanılması planıyla kaydedildi.

Bu tez çalışması için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.10.2011 tarih ve 301 karar numaralı onayı alınmış olup, çalışma bütçesi Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu tarafından 27.01.2012 tarihli ve 2011/8 proje numaralı karar ile desteklenmiştir.

Dışlama kriterleri:

- Çalışmaya dahil olmayı reddeden olgular
- Ailesel hiperlipidemisi olan olgular
- Trigliserid düzeyi ≥ 400 mg/dl olan olgular
- Kronik alkol kullanıcıları
- Maraton koşucuları
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar
- Malignensi varlığı
- Klinik olarak kontrolsüz tiroid fonksiyon bozukluğu varlığı

Laboratuvar ölçüm yöntemleri:

Plazma KETP aktivitesi ölçümü için **BioVision Research Products, CA 94043 USA** şirketinin ürettiği **K601-100** kodlu **KETP Activity Assay Kit** kullanıldı. Bu kit; KETP varlığında akseptör moleküle ‘özsönümlü floresan veren nötral lipit’ aktarımı gerçekleştiren donör molekül kullanmaktadır. Floresan veren nötral lipidin akseptör moleküle KETP aracılı transferinin ortaya çıkardığı floresan yoğunluğunun florometre ile tayini KETP’nin aktivitesini vermektedir. KETP kaynağı örneklerin 37°C’de 30-60 dakika inkübasyonunu takiben sonuçlar nmol/µl plazma/1 saat şeklinde hesaplandı. Plazma KETP kitlesinin ölçümü ise, **Uscnk Life Science Inc.** şirketinin ürettiği **E90814Hu** kodlu KETP elisa kiti ile gerçekleştirildi. Serum apo A1 ve apo A2 düzeylerinin ölçümleri için sırasıyla **Uscnk Life Science Inc.** şirketinin ürettiği **E90519Hu, E90604Hu** kodlarına sahip elisa kitleri kullanıldı. Apo B düzeyleri ise **Siemens** şirketi tarafından üretilen **BNProspec®** marka cihazda nefelometrik yöntemle tayin edildi. Serum HDL 2 ve HDL 3 düzeyleri ise sırasıyla **CUSABIO BIOTECH CO. LTD.** şirketinin ürettiği **CSB-E15920h ve CSB-E15922h** kodlu elisa kitleri ile çalışıldı.

Tüm ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yapıldı.

4.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için **SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) for Windows version 17.0** programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma ve kategorik veriler sayı ve yüzdeler olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli sayısal parametrelerde gruplar arası fark sınaması için iki grup bağımsız t testi (student's t test), normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal parametrelerde gruplar arası fark sınaması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare analizi kullanıldı. Ayrıca iki bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin yönünün belirlenmesi için normal dağılım gösteren parametrelerde Pearson korelasyon ve normal dağılım göstermeyen parametrelerde Spearman korelasyon analizleri yapıldı. KETP kitlesi ve KETP aktivitesi ile yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, TG, HDL 2, HDL 3, apo A1, apo A2 ve apo B arasında bağıntı olup olmadığı incelendi.

5. BULGULAR

Çalışmaya KAH (+) 35 hasta ve 35 kişilik kontrol grubunu içeren toplam 70 kişi alındı. Kontrol grubunun 29'unda (%82,85) koroner anjiyografide normal koronerler saptanırken, 5'inde (%14,3) efor testi negatifliği ve 1'inde (%2,85) normal miyokart perfüzyon sintigrafisi bulguları mevcuttu. KAH (+) grubun 16'sında (%45,7) iki damar, 9'unda (%25,7) üç damar, 8'inde (%22,9) tek damar ve 2'sinde (%5,7) dört damar hastalığı izlendi. Yaş ortalaması ve ortalama kreatinin değerleri KAH (+) olan grupta KAH (-) olanlara göre daha yüksek iken kadın cinsiyet oranı KAH (-) grupta daha fazla idi. Yaş, cinsiyet, ortalama kreatinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanırken HT, diyabet, sigara içiciliği, aile öyküsü ve VKI açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4). LDL-K KAH grubunda yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer lipit parametreleri benzerdi (Tablo 5).

Tablo 4. Grupların bazal karakteristikleri ve demografik özellikleri

| | KAH (+) n:35 | KAH (-) n:35 | p değeri |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Yaş (yıl) | 66,71 ±9,7 | 61,77±8,7 | 0,03 |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | 21 (%60) | 32 (%91,4) | 0,002 |
| Erkek | 14 (%40) | 3 (%8,6) | |
| Hipertansiyon | 20 (%57,1) | 24 (%68,6) | 0,23 |
| Diyabet | 10 (%28,6) | 5 (14,3) | 0,14 |
| Sigara kullanımı | | | |
| Kullanmıyor | 16 (%45,7) | 24 (%68,6) | 0,11 |
| Bırakmış | 9 (%25,7) | 7 (%20) | |
| Kullanıyor | 10 (%28,6) | 4 (%11,4) | |
| Aile öyküsü | 10 (%28,6) | 14 (%40) | 0,23 |
| VKI (kg/m ²) | 28,07±5,7 | 28,41±4,5 | 0,77 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,94±0,43 | 0,75±0,12 | 0,016 |

Tablo 5. Grupların lipit profilleri

| | KAH (+) n:35 | KAH (-) n:35 | p değeri |
|--------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Total kolesterol (mg/dl) | 239,7±48,5 | 236,1±29,3 | 0,71 |
| Trigliserid (mg/dl) | 121,3±88,5 | 98,9±37,5 | 0,18 |
| LDL-K (mg/dl) | 165,1±31,3 | 156±21 | 0,17 |
| HDL-K (mg/dl) | 67,3±7,5 | 67,6±7,8 | 0,85 |

HDL-K alt grupları açısından karşılaştırıldığında; KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken apo A1 düzeylerinin KAH (+) grupta, KAH (-) gruptan yüksek olduğu izlendi. Apo A1 düzeyi açısından farklılığın uç değerlerin çıkarılmasını takiben de değişmediği görüldü. Ayrıca iki grup arasında apo B ve apo A2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların HDL-K alt grupları ve apolipoprotein düzeyleri açısından karşılaştırılması

| | KAH (+) n:35 | KAH (-) n:35 | p değeri |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| HDL 2 (nmol/ml) | 97,9±46,1 | 95,8±31,1 | 0,82 |
| HDL 3 (nmol/ml) | 2742±815 | 2995±703 | 0,17 |
| Apo A1 (µg/ml) | 588,6±413 | 414,2±80 | 0,006 |
| Apo A2 (µg/ml) | 44,2±4,9 | 43,9±2,7 | 0,75 |
| Apo B (mg/dl) | 76,98±25,79 | 77,22±19,86 | 0,96 |

KETP miktarları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,27$), KAH (+) grupta KETP aktivitesinin KAH (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu izlendi ($p=0,007$) (Tablo 7). Ayrıca statin kullananlar ile kullanmayan hastalarda KETP aktivitesi karşılaştırıldı ve arada fark olmadığı saptandı.

Tablo 7. Grupların KETP kitlesi ve aktivitesi açısından karşılaştırılması

| | KAH (+) n:35 | KAH (-) n:35 | p değeri |
|--|-----------------|-----------------|--------------|
| KETP Kitle ($\mu\text{g/ml}$) | 27,7 \pm 14,1 | 24,2 \pm 12,4 | 0,27 |
| KETP Aktivite (nmol/μl plazma/1 saat) | 1,08 \pm 0,14 | 0,98 \pm 0,13 | 0,007 |

Tablo 8’de KETP aktivitesi ve KETP kitlesi ile çeşitli parametrelerin korelasyonu gösterilmektedir. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde; total kolesterol, LDL-K, TG ve apo B düzeyleri ile KETP aktivitesi ve kitlesi arasında pozitif korelasyon izlenmekle birlikte HDL 3 düzeyi ile KETP kitlesi arasında ve apo A2 düzeyleri ile KETP aktivitesi arasında negatif korelasyon vardı.

Tablo 8. Tüm olgularda KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu

| Değişkenler | KETP AKTİVİTESİ | | KETP KİTLESİ | |
|-----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|
| | (Pearson) r | P değeri | (Pearson) r | P değeri |
| T. Kol | 0,298 | 0,01 | 0,264 | 0,03 |
| LDL-K | 0,263 | 0,03 | 0,248 | 0,04 |
| HDL-K | 0,113 | 0,35 | -0,037 | 0,76 |
| TG | 0,403 | 0,001 | 0,263 | 0,03 |
| HDL 2 | -0,218 | 0,07 | -0,178 | 0,14 |
| HDL 3 | -0,189 | 0,12 | -0,238 | 0,05 |
| Apo A1 | -0,046 | 0,71 | -0,038 | 0,76 |
| Apo A2 | -0,261 | 0,03 | 0,005 | 0,96 |
| Apo B | 0,300 | 0,012 | 0,306 | 0,01 |
| KETP Kitlesi | 0,236 | 0,05 | 1 | |
| KETP Aktivitesi | 1 | | 0,236 | 0,05 |

KAH (+) grupta sadece total kolesterol, trigliserit düzeyleri ve apo B düzeyleri ile KETP aktivitesi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu izlendi. Ancak total kolesterol, trigliserit düzeyleri ve apo B düzeyleri ile KETP kitlesi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. KAH (+) grupta KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu

| Değişkenler | KETP KİTLESİ | | KETP KİTLESİ | |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| | (Pearson) r | P değeri | (Pearson) r | P değeri |
| T. Kol | 0,379 | 0,03 | 0,177 | 0,31 |
| LDL-K | 0,246 | 0,16 | 0,151 | 0,39 |
| HDL-K | 0,105 | 0,55 | -0,215 | 0,22 |
| TG | 0,439 | 0,008 | 0,317 | 0,06 |
| HDL 2 | -0,210 | 0,22 | -0,243 | 0,16 |
| HDL 3 | -0,152 | 0,38 | -0,210 | 0,23 |
| Apo A1 | -0,210 | 0,23 | -0,08 | 0,65 |
| Apo A2 | -0,273 | 0,11 | -0,023 | 0,89 |
| Apo B | 0,486 | 0,003 | 0,223 | 0,2 |
| KETP Kitlesi | 0,177 | 0,31 | 1 | |
| KETP Aktivitesi | 1 | | 0,177 | 0,31 |

KAH (-) grupta apo A2 düzeyi ile KETP aktivitesi arasında negatif korelasyon olduğu izlenmekle birlikte total kolesterol, LDL-K ve apo B düzeyleri ile KETP kitlesi arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. KAH (-) grupta KETP aktivitesi ve kitlesi ile çeşitli değişkenlerin korelasyonu

| Değişkenler | KETP AKTİVİTESİ | | KETP KİTLESİ | |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| | (Pearson) r | P değeri | (Pearson) r | P değeri |
| T. Kol | 0,171 | 0,33 | 0,430 | 0,01 |
| LDL-K | 0,198 | 0,25 | 0,372 | 0,03 |
| HDL-K | 0,151 | 0,39 | 0,161 | 0,36 |
| TG | 0,288 | 0,09 | 0,106 | 0,55 |
| HDL 2 | -0,291 | 0,09 | -0,088 | 0,62 |
| HDL 3 | -0,138 | 0,43 | -0,235 | 0,17 |
| Apo A1 | 0,026 | 0,88 | -0,163 | 0,35 |
| Apo A2 | -0,340 | 0,05 | 0,048 | 0,78 |
| Apo B | 0,082 | 0,64 | 0,437 | 0,009 |
| KETP Kitlesi | 0,244 | 0,16 | 1 | |
| KETP Aktivitesi | 1 | | 0,244 | 0,16 |

6. TARTIŞMA

Kolesterol ester transfer proteinin HDL-K metabolizmasındaki rolü üzerinde uzun yıllardır çalışılsa da halen çelişkili sonuçlar alınmaya devam edilmektedir. Optimal statin tedavisine rağmen rezidüel kardiyovasküler riskin devam etmesi yeni farmakolojik yaklaşımları gündeme getirmiştir. KETP'nin kolesterol esterlerini HDL-K'den LDL-K kolesterole taşıması nedeniyle KETP aktivitesindeki artışın, HDL-K/total kolesterol oranını azaltarak koroner arter hastalığı riskini arttıracığı söylenebilir. HDL-K'yi yükseltmek için KETP inhibitörlerinin kullanılması düşünülmüş, bir KETP inhibitörü olan torcetrapibin, HDL-K'yi güçlü bir şekilde yükseltmesine rağmen kardiyovasküler koruma sağlamadığı bildirilmiştir (83).

Çalışmamızda HDL-K'si yüksek olmasına rağmen koroner ateroskleroz gelişen bu özel grup, benzer lipit profiline sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; KETP miktarları arasında fark saptanmaz iken KETP aktivitesinin yüksek olduğu bulunmuştur. Plazma KETP aktivitesi ya da kitlesi ile yaygın ateroskleroz arasındaki ilişki de net değildir. Bilindiği üzere bazı hastalarda HDL-K yüksek olmasına rağmen ateroskleroz gelişmektedir. Başka bir çalışmada da; plazmada KETP kitesinden ziyade, kolesterol ester transfer miktarının kardiyovasküler hastalığın öngördürücüsü olduğu belirtilmiştir (84). Ayrıca KETP'nin plazma konsantrasyonu ve aktivitesinin KETP gen

polimorfizmlerinden TaqIB ile ilişkili olduğu; B1 ile biten gen varyantı varlığında KETP konsantrasyonlarında artış ve HDL-K seviyesinde düşüşün izlendiği, anjiyografik olarak izlenen koroner aterosklerozun B2 ile biten gen varyantına göre belirgin şekilde progresyon gösterdiği ve pravastatin tedavisinin sadece B1 ile sonlananlarda progresyonu yavaşlattığı saptanmıştır (85). Kadın cinsiyette KETP mutasyonlarından 405. kodonda izolösün yerine valinin geçmesiyle sonuçlanan (I405V) varyasyon varlığında KETP düzeylerinde düşüklüğe bağlı HDL-K düzeyleri yüksek olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu; erkeklerde ise karotis intima-media kalınlık oranlarında artış saptandığı da çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (86-88). Ancak unutulmamalıdır ki, aynı mutasyonun uzun ömürlülükle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da literatürde mevcuttur (89).

Bizim çalışmamızda KAH (+) grupta HDL-K düzeyleri yüksek olmasına rağmen KETP kitlesi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. KETP'nin plazma lipoprotein metabolizması üzerindeki komplike rolü düşünüldüğünde; lipoprotein metabolizmasında yer alan diğer faktörlerin KETP aktivitesi üzerindeki etkileri sonlanımları etkileyebilir. Bu durum, çalışmamızda KAH (+) grupta, KAH (-) gruba göre KETP kitlesi açısından fark yokken KETP aktivitesi açısından farklılığın saptanmasının nedenini açıklayabilir.

KETP'nin prognostik rolü bilinmemekle birlikte trigliserid konsantrasyonlarıyla da değişim gösterebileceği belirtilmektedir. Boekholdt ve ark.'nın vaka kontrol çalışmasında (90) yüksek trigliserid düzeylerine sahip

erişkinlerde KETP düzeylerinde yüksekliğin koroner arter hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada düşük trigliserid düzeyleri saptanan erkeklerde yüksek KETP konsantrasyonları, koroner arter hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise; her iki grupta da trigliserid düzeyleri düşük olmasına rağmen KAH (+) grupta KETP miktarları açısından fark saptanmaz iken KETP aktivitesi yüksek bulunmuştur.

Ekzojen substrat kullanılarak ölçülen KETP aktivitesinin ilk kardiyovasküler olay sıklığı ile ters ilişkili olduğu; koroner anjiyografi yapılan olgularda düşük KETP kitlesinin mortalitenin öngördürücüsü olduğu ve KETP kitlesinde azalmanın olgular statin tedavisi almasına rağmen, tekrarlayan kardiyovasküler olay sıklığında artışla ilişkili olduğu da bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (92-95). Bu bulgular apo B-lipoproteinlerinin klirensinin arttığı durumda KETP'nin antiaterojenik potansiyele sahip olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda KAH (+) grupta saptanan apo B düzeyleri ile KETP aktivitesi arasında pozitif korelasyon olması; LDL kolesterolü yüksek olan hastalarda eşlik eden KETP aktivitesindeki artışın proaterojenik olduğunu desteklemektedir.

Bir diğer önemli konu da çalışmaya alınan olgularda lipit düşürücü ajan kullanımınıdır. Bu ilaçların plazma KETP kitlesine etkileri, bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Simvastatin ve pravastatin kullanımının KETP aktivitesini azaltıcı etkileri sayesinde aterosklerozdan koruyabileceği belirtilmiştir (96, 97). Bizim çalışmada KAH (+) grubun kliniğimize başvuru anında % 51,4'ü statin tedavisi

almaktaydı. Bu oran kontrol grubunda % 20 idi. Güncel tedavi kılavuzları ışığında KAH (+) olguların kontrendikasyon olmaması halinde statin tedavisi kullanması gerektiği bilindiğinden, çalışma öncesinde statin tedavisine geçici süre ara verilmesini etik açıdan uygun bulmadık.

Türkiye’de 1990 yılı öncesine ait lipid ve lipoproteinlerle ilgili geniş kapsamlı çalışma olmamakla birlikte koroner risk faktörleriyle ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalar TEKHARF (98) ve Türk Kalp Çalışması (TKÇ) ’dır (99). Bu çalışmalarda Türkler’de diğer popülasyonlara göre, serum HDL-K düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (erkeklerde ortalama ~36, kadınlarda ortalama ~42 mg/dl). Türk Kalp Çalışmasında HDL-K düzeyleri yaştan bağımsız olarak, erkeklerde 38 mg/dl ve kadınlarda 45,5 mg/dl rapor edilmiştir (99). Mahley ve ark.’na göre Türkler’de görülen HDL-K düşüklüğü kısmen genetik kaynaklı olmasının yanında sigara alışkanlığı, fiziksel inaktivite, TG’den zengin diyet ve obezite gibi faktörler ile de ilişkilidir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde çalışmaya aldığımız popülasyonun Türk toplumundaki yüzdesinin az olduğu açıktır. Statin tedavisi alanların dışlanmamış olması, çalışmanın kısıtlılığı gibi görünse de yeterli olgu sayısına ulaşmak ve bu özel grubu değerlendirebilmek için statin tedavisi alanları dışlamamayı tercih ettik. Çalışmamızda statin kullananlar ve kullanmayanlarda KETP aktivitesini benzer bulduk.

75 mg/dl üzerindeki HDL-K düzeyine sahip bireylerde HDL-K’nin aterosklerozdan koruyucu etkileri belirgindir ve bu bireyler uzun ömürlü olurları

ile dikkat çekerler. Bu bireylerin KAH'na yakalanma ihtimalleri göreceli olarak düşüktür (100). Çalışmamızdaki hastaların HDL-K ortalamaları 67 mg/dl olup, eş zamanlı koroner ateroskleroz izlenmesi ilgi çekicidir. Bu durum HDL-K konsantrasyonundan ziyade yapı ve fonksiyonlarıyla ilgili değişikliklerin olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Transgenik fare ve tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda yüksek düzeyde apo A1 ekspresyonun (101, 102); apo A1 somatik gen transferi yapılmasının (103); oral apo A1 benzeri peptit verilmesinin (104); doğal apo A1 varyantı olan apo A1 Milano uygulanmasının (105) ve karaciğere doğrudan insan apo A1 geni transferinin (106) aterosklerozdan koruyacağı ve ateroskleroza geriletebileceği gösterilmiştir. LCAT'ın kofaktörü olan apo A1'in TKT'deki önemli rolü ve HDL-K düzeyleriyle korelasyonu göz önüne alındığında apo A1'in ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör olduğu düşünülebilir ve bu durum pek çok çalışmada ifade edilmiştir (20).

HDL apolipoprotein kompozisyonuna göre sadece apo A1 içeren (Lp A-I) ve apo A1 ile beraber apo A2 (Lp A-I:A-II) içeren HDL olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir (107, 108). Lp A-I'in genellikle HDL 2'de, Lp A-I:A-II partiküllerinin ise HDL 3'te bulunduğu bildirilmiştir (109). Lp A-I:A-II'den ziyade Lp A-I'in toplumlarda değişkenlik gösterdiği, cinsiyetle ilişkili farklılıkların da Lp A-I'e bağlı olduğu bilinmektedir (110-112). Lp A-I ve/veya Lp A-I:A-II HDL alt gruplarının KAH prevalansı ve kardiyovasküler olayların rekürrensi ile ilişkisinin incelendiği bir yayında, 'Framingham Offspring Study' ve 'Veterans Affairs HDL

Intervention Trial (VA-HIT)' çalışmalarındaki olgular karşılaştırılmış; Lp A-I ve/veya Lp A-I:A-II HDL alt gruplarının düşük saptanması ile KAH prevalansı ve kardiyovasküler olayların rekürrensi arasında ilişki saptanmamıştır (113). Bu çalışmada KAH (+) olgularda Lp A-I düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak VA-HIT olgularının tekrarlayan kardiyovasküler olayları olan ve olmayan grupları arasında Lp A-I ve Lp A-I:A-II HDL alt grupları açısından farklılık saptanmamıştır. LDL-K ve HDL-K'den ziyade apo A1 içeren HDL alt grubu düzeylerinin Framingham grubunda ilk kardiyovasküler olaylarla; VA-HIT grubunda ise tekrarlayan kardiyovasküler olaylarla kuvvetli ilişki gösterdiği vurgulanmıştır (114, 115). Çalışmada kullanılan metot iki boyutlu jel elektroforezi olup HDL alt gruplarını yüklerine (pre β -, α -, pre α - mobilite) ve büyüklüklerine göre ayırmaktadır. Apo A1 konsantrasyonunu kimyasal ve fizyolojik fonksiyonları farklı alt gruplar oluşturmaktadır (116-119). Apo A1 ve apo A2'yi birlikte içeren α -2 ve α -3; Lp A-I:A-II partikülleri iken, geri kalan altı apo A1 içeren alt grup Lp A-I partikülleridir. Genel olarak büyük HDL alt gruplarında bulunan Lp A-I (α -1) ve Lp A-I:A-II (α -2) alt sınıfları KAH ile ters ilişkili iken, küçük Lp A-I alt sınıfları (özellikle pre β -1) KAH ile pozitif ilişkilidir (51, 114, 119). Bizim çalışmamızda da, KAH (+) grupta apo A1 düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgunun apo A1 düzeyi uç değerlerinin analizden çıkarılmasına rağmen değişmediğini gözlemledik. Literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde HDL-K yüksek olmasına rağmen KAH gelişen olgularda apo

A1 konsantrasyonunun çoğunun küçük Lp A-I alt sınıfları tarafından oluşturulduğu düşünülebilir.

KETP eksikliğine bağlı olmayan hiperalfalipoproteinemi (HALP) ve eş zamanlı LDL-K yüksekliğine sahip olguların alındığı bir çalışmada; HDL 2, HDL 3, Lp A-I, Lp A-I:A-II dağılımı ve KETP aktivitesinin aterosklerotik lezyon prevalansı ile ilişkisi araştırılmış, HDL 2/HDL 3 ve Lp A-I/Lp A-I:A-II oranlarına göre HALP A (normolipidemiklerle karşılaştırıldığında oranların yüksek saptandığı grup) ve HALP B (normolipidemiklerle karşılaştırıldığında oranların benzer saptandığı grup) profillerine ayrılan olgulardan HALP A profiline sahip olanlarda ateroskleroz prevalansının düşük olduğu, HALP B profilinin ise daha az kardiyoprotektif olduğu belirtilmiştir. KETP aktivitesi ve konsantrasyonları HALP A ve HALP B profillerinde normolipidemik kontrol grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte birbirleri arasında fark saptanmamıştır (120).

Apo A1 ve A2'nin KETP aracılıklı lipit aktarımına etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar çok çelişkilidir (59, 61, 69, 121, 122). Genel olarak, KETP'nin Lp A-I'e ilgisinin, Lp AI:A-II'ye göre daha fazla olduğu ve plazma KETP aktivitesinin çoğunun Lp A-I'den kaynaklandığı, ancak %7 kadarının Lp A-I:A-II ile ilişkili olduğu kabul edilir. Normolipemik kişilerde, HDL-K'den VLDL-K ve LDL-K'ye aktarılan KE miktarının apo A1/apo A2 oranıyla pozitif korelasyon göstermesi de bu durumu desteklemektedir. Ayrıca, hem apo A1 hem de KETP açısından transgenik farelerde KETP reaksiyonunun, sadece KETP transgenik olanlara göre daha yüksek olması da apo A1'in KETP

aktivitesinde etkin bir rol oynadığını göstermektedir (70). Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KAH (+) grupta KETP aktivitesi yüksekliğine paralel olarak apo A1 düzeylerinin de yüksek olması beklenebilecek sonuçlar arasındadır. Ancak yüksek HDL-K düzeyine sahip hasta grubunda apo A1'in disfonksiyone olabileceği göz ardı edilmemelidir.

HDL-K'nin TKT'deki rolüne ek olarak, aterogeneze karşı vasküler işlevleri arasında; endotel fonksiyonunun devamlılığını sağlaması (123), antiinflamatuvar özellikler sergilemesi (124) ve aterosklerozun trombotik komponentine karşı savaşması (125-128) sayılabilir. Çalışmamızda KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında HDL-K alt grupları açısından fark saptanmaz iken ateroskleroz saptanmayan grupta HDL-K'ün pleiotropik etkilerinin ön plana çıktığı düşünülebilir. Ayrıca 60 mg/dl ve üzerindeki HDL-K konsantrasyonları KAH riskinde düşüş ile ilişkili olduğundan ve bu özel grupta LDL-K seviyelerinin daha az önemi olduğundan bahsedilebilir (129). Bu duruma kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da aterosklerozun izlenmediği grupta kadın cinsiyet oranının %91,4 olduğu görülmüştür ve gruplar arasında istatistiksel açıdan cinsiyet farkı saptanmıştır.

Ayrı bir tartışma konusu da, yüksek HDL-K düzeylerine sahip olgularda HDL partikülünün fonksiyonel olup olmayışıdır. HDL-K yüksekliğine sahip koroner arter hastalarından oluşan bir olgu serisinde, HDL-K'ün antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitelerinde bozulma olduğu gösterilmiştir(130).

Sistemik inflamasyon varlığında HDL-K koruyucu özelliğini yitirerek proinflamatuvar hale geçebilmektedir. Proinflamatuvar HDL-K ile ilişkili durumlar arasında; KAH, KAH eşdeğerleri, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apnesi sendromu, geçirilmiş cerrahi öyküsü, enfeksiyonlar ve bazı romatolojik hastalıklar sayılabilir (130-132). KAH ve eşdeğerlerinin, genellikle HDL-K seviyesinden bağımsız şekilde proinflamatuvar HDL-K ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ansell ve ark.'ları HDL-K düzeyleri yüksek olmasına rağmen (≥ 84 mg/dl) ateroskleroz gelişen hastaları değerlendirmiş, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında proinflamatuvar HDL-K varlığını düşündüren monosit kemotaksis oranlarının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aynı olgulara simvastatin 40 mg/gün tedavisi verilmiş, 6. haftanın sonunda hasta grupta monosit kemotaksisinin azalmakla birlikte HDL-K'nin proinflamatuvar özelliğinin devam ettiği görülmüştür (130).

HDL-K düzeyini tayin etmede fizikokimyasal ortam koşulları son derece etkilidir. Örnek transportu ve saklanmasıyla ilgili etkenler ve bekletilmiş örneklerde yapılan ölçümlerde lipoprotein kompozisyonu değişebilir ve invivo durumu yansıtmayabilir (42, 133). Dolayısıyla, preanalitik etkenler elimine edilmedikçe, ölçüm sonucunun doğruluğu iddia edilemez. Bu durum dikkate alındığında; çalışmamızdaki iki grup arasında HDL-K alt grupları açısından beklenebilecek dağılım farklılığının olmayışı açıklanabilir.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmaya alınan KAH (+) grubun kliniğimize başvuru anında % 51,4'ü statin tedavisi almaktaydı. Bu oran kontrol grubunda % 20 idi. Ayrıca kontrol grubunun 29'unda (%82,85) koroner anjiyografide normal koronerler saptanırken, 5'inde (%14,3) efor testi negatifliği ve 1'inde (%2,85) normal miyokart perfüzyon sintigrafisi bulguları mevcuttu. Kontrol grubuna alınan olgularda invaziv olmayan test sonuçları yalancı negatif olabilir. Statin kullanan olguların çalışmadan dışlanmamış olması ve kontrol grubunda yer alanların hepsinin koroner anjiyografisinin olmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

8. SONUÇ

HDL-K'si yüksek olmasına rağmen koroner ateroskleroza olan ve olmayan kişilerin alındığı bu çalışmada diyabet, sigara içiciliği ve morbid obezite gibi KETP kitle ve aktivitesini etkileyebilecek risk faktörleri açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen KETP miktarları her iki grupta benzer, KETP aktiviteleri KAH (+) grupta yüksek saptanmıştır. HDL-K alt grupları, apo B ve apo A2 düzeyleri açısından fark saptanmazken, öngörülenin aksine KAH (+) grupta apo A1 düzeylerinin daha yüksek oluşu ilgi çekici sonuçlar arasındadır.

9. KAYNAKLAR

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39. Epub 2007/12/07.
2. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15. Epub 1989/01/01.
3. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgraduate medical journal*. 2008;84(997):590-8. Epub 2008/12/24.
4. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486-97. Epub 2001/05/23.

5. Ansell B, Hobbs FD. The potential for CETP inhibition to reduce cardiovascular disease risk. *Current medical research and opinion*. 2006;22(12):2467-78. Epub 2007/01/30.
6. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):227-38. Epub 1999/09/17.
7. Shah PK. Inhibition of CETP as a novel therapeutic strategy for reducing the risk of atherosclerotic disease. *European heart journal*. 2007;28(1):5-12. Epub 2006/11/24.
8. Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *The New England journal of medicine*. 2007;356(13):1364-6. Epub 2007/03/28.
9. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation*. 1991;84(1):129-39. Epub 1991/07/01.
10. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJ. Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary-artery

disease. The New England journal of medicine. 1983;309(7):385-9. Epub 1983/08/18.

11. Miller NE, Hammett F, Saltissi S, Rao S, van Zeller H, Coltart J, et al. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;282(6278):1741-4. Epub 1981/05/30.

12. Pascot A, Lemieux I, Bergeron J, Tremblay A, Nadeau A, Prud'homme D, et al. HDL particle size: a marker of the gender difference in the metabolic risk profile. Atherosclerosis. 2002;160(2):399-406. Epub 2002/02/19.

13. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, Roheim PS, Rubinstein JJ, Schaefer EJ. Effects of atorvastatin on the HDL subpopulation profile of coronary heart disease patients. Journal of lipid research. 2002;43(10):1701-7. Epub 2002/10/05.

14. Rifai N BP, Albers JJ. Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed 1999. p. 809-61.

15. Mayes P. Lipid Taşınması ve Depolanması. Harper'ın Biyokimyası. 22 nd ed. Appleton & Lange 1993. p. 292-326.

16. Wilson JD. Williams Textbook of Endocrinology 9 th ed: Saunders; 1998.
17. Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. Clinical chemistry. 4 th ed2003,. p. 603-38.
18. Zannis VI, Cole FS, Jackson CL, Kurnit DM, Karathanasis SK. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocyte-macrophages. Biochemistry. 1985;24(16):4450-5. Epub 1985/07/30.
19. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. Journal of internal medicine. 2006;259(5):493-519. Epub 2006/04/25.
20. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. Clinical chemistry. 1995;41(1):147-52. Epub 1995/01/01.
21. Mowri HO, Patsch JR, Gotto AM, Jr., Patsch W. Apolipoprotein A-II influences the substrate properties of human HDL2 and HDL3 for hepatic lipase.

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1996;16(6):755-62. Epub 1996/06/01.

22. Zhong S, Goldberg IJ, Bruce C, Rubin E, Breslow JL, Tall A. Human ApoA-II inhibits the hydrolysis of HDL triglyceride and the decrease of HDL size induced by hypertriglyceridemia and cholesteryl ester transfer protein in transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(6):2457-67. Epub 1994/12/01.

23. Durbin DM, Jonas A. The effect of apolipoprotein A-II on the structure and function of apolipoprotein A-I in a homogeneous reconstituted high density lipoprotein particle. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(50):31333-9. Epub 1998/02/12.

24. Durbin DM, Jonas A. Lipid-free apolipoproteins A-I and A-II promote remodeling of reconstituted high density lipoproteins and alter their reactivity with lecithin:cholesterol acyltransferase. *Journal of lipid research*. 1999;40(12):2293-302. Epub 1999/12/10.

25. Labeur C, Lambert G, Van Cauteren T, Duverger N, Vanloo B, Chambaz J, et al. Displacement of apo A-I from HDL by apo A-II or its C-terminal helix

promotes the formation of pre-beta1 migrating particles and decreases LCAT activation. *Atherosclerosis*. 1998;139(2):351-62. Epub 1998/08/26.

26. Lagrost L, Persegol L, Lallemand C, Gambert P. Influence of apolipoprotein composition of high density lipoprotein particles on cholesteryl ester transfer protein activity. Particles containing various proportions of apolipoproteins AI and AII. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(5):3189-97. Epub 1994/02/04.

27. Stein EA MG. Lipids, lipoproteins And Apolipoproteins. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed1994. p. 1002-81.

28. Mackness B, McElduff P, Mackness MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*. 2005;258(4):363-8. Epub 2005/09/17.

29. Ito Y. [Apolipoprotein B and small, dense LDL-C]. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology*. 2012;60(4):336-42. Epub 2012/06/13.

30. McGill HC, Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical chemistry*. 1988;34(8B):B33-9. Epub 1988/01/01.

31. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *Journal of internal medicine*. 2004;255(2):188-205. Epub 2004/01/30.
32. Brewer HB, Jr., Ronan R, Meng M, Bishop C. Isolation and characterization of apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV. *Methods in enzymology*. 1986;128:223-46. Epub 1986/01/01.
33. Jain RS, Quarfordt SH. The carbohydrate content of apolipoprotein E from human very low density lipoproteins. *Life sciences*. 1979;25(15):1315-23. Epub 1979/10/08.
34. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *The Journal of clinical investigation*. 1985;75(2):384-90. Epub 1985/02/01.
35. Eichinger A, Nasreen A, Kim HJ, Skerra A. Structural insight into the dual ligand specificity and mode of high density lipoprotein association of apolipoprotein D. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(42):31068-75. Epub 2007/08/19.

36. McConathy WJ, Alaupovic P. Studies on the isolation and partial characterization of apolipoprotein D and lipoprotein D of human plasma. *Biochemistry*. 1976;15(3):515-20. Epub 1976/02/10.
37. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988;240(4852):622-30. Epub 1988/04/29.
38. Lenzen HJ, Assmann G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density lipoprotein cholesterol, and coronary artery disease. *Clinical chemistry*. 1986;32(5):778-81. Epub 1986/05/01.
39. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1988;8(1):1-21. Epub 1988/01/01.
40. Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J, et al. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2006;13(6):314-22. Epub 2006/12/29.
41. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport.

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001;21(1):13-27. Epub 2001/01/09.

42. Rifai N, WGR, Dominiczak M.H. . Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press,: Washington; 2000.

43. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nature medicine. 2002;8(11):1218-26. Epub 2002/11/02.

44. Tezcan S, Altintas H, Sonmez R, Akinci A, Dogan B, Cakir B, et al. Cardiovascular risk factor levels in a lower middle-class community in Ankara, Turkey. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2003;8(7):660-7. Epub 2003/06/28.

45. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. Circulation. 2001;104(19):2376-83. Epub 2001/11/07.

46. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part II. Circulation. 2001;104(20):2498-502. Epub 2001/11/14.

47. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):195-211. Epub 2003/06/13.
48. Fluiter K, van der Westhuijzen DR, van Berkel TJ. In vivo regulation of scavenger receptor BI and the selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters in rat liver parenchymal and Kupffer cells. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(14):8434-8. Epub 1998/05/09.
49. Kingsbury KJ, Bondy G. Understanding the essentials of blood lipid metabolism. *Progress in cardiovascular nursing*. 2003;18(1):13-8. Epub 2003/03/08.
50. Barkia A, Puchois P, Ghalim N, Torpier G, Barbaras R, Ailhaud G, et al. Differential role of apolipoprotein AI-containing particles in cholesterol efflux from adipose cells. *Atherosclerosis*. 1991;87(2-3):135-46. Epub 1991/04/01.
51. Cheung MC, Brown BG, Wolf AC, Albers JJ. Altered particle size distribution of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in subjects with coronary artery disease. *Journal of lipid research*. 1991;32(3):383-94. Epub 1991/03/01.

52. Decossin C, Tailleux A, Fruchart JC, Fievet C. Prevention of in vitro low-density lipoprotein oxidation by an albumin-containing Lp A-I subfraction. *Biochimica et biophysica acta*. 1995;1255(1):31-8. Epub 1995/03/02.
53. O'Connor PM, Naya-Vigne JM, Duchateau PN, Ishida BY, Mazur M, Schoenhaus SA, et al. Measurement of prebeta-1 HDL in human plasma by an ultrafiltration-isotope dilution technique. *Analytical biochemistry*. 1997;251(2):234-40. Epub 1997/09/23.
54. Chajek T, Fielding CJ. Isolation and characterization of a human serum cholesteryl ester transfer protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1978;75(7):3445-9. Epub 1978/07/01.
55. Nichols AV, Smith L. Effect of Very Low-Density Lipoproteins on Lipid Transfer in Incubated Serum. *Journal of lipid research*. 1965;6:206-10. Epub 1965/04/01.
56. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *Journal of lipid research*. 1993;34(8):1255-74. Epub 1993/08/01.

57. Quinet E, Tall A, Ramakrishnan R, Rudel L. Plasma lipid transfer protein as a determinant of the atherogenicity of monkey plasma lipoproteins. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(5):1559-66. Epub 1991/05/01.
58. Fukasawa M, Arai H, Inoue K. Establishment of anti-human cholesteryl ester transfer protein monoclonal antibodies and radioimmunoassaying of the level of cholesteryl ester transfer protein in human plasma. *Journal of biochemistry*. 1992;111(6):696-8. Epub 1992/06/01.
59. Marcel YL, McPherson R, Hogue M, Czarnecka H, Zawadzki Z, Weech PK, et al. Distribution and concentration of cholesteryl ester transfer protein in plasma of normolipemic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(1):10-7. Epub 1990/01/01.
60. Ritsch A, Auer B, Foger B, Schwarz S, Patsch JR. Polyclonal antibody-based immunoradiometric assay for quantification of cholesteryl ester transfer protein. *Journal of lipid research*. 1993;34(4):673-9. Epub 1993/04/01.
61. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *Biochimica et biophysica acta*. 1994;1215(3):209-36. Epub 1994/12/08.

62. Ha YC, Gorjatschko L, Barter PJ. Changes in the density distribution of pig high density lipoproteins during incubation in vitro. Influence of esterified cholesterol transfer activity. *Atherosclerosis*. 1983;48(3):253-63. Epub 1983/09/01.
63. Morton RE. Binding of plasma-derived lipid transfer protein to lipoprotein substrates. The role of binding in the lipid transfer process. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(23):12593-9. Epub 1985/10/15.
64. Lagrost L, Gandjini H, Athias A, Guyard-Dangremont V, Lallemand C, Gambert P. Influence of plasma cholesteryl ester transfer activity on the LDL and HDL distribution profiles in normolipidemic subjects. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13(6):815-25. Epub 1993/06/01.
65. Dousset N, Julia AM, Chap H, Douste-Blazy L. Enhanced cholesteryl ester transfer activity in cyclophosphamide-treated rabbits: relationship with lipolytic enzymes. *Advances in experimental medicine and biology*. 1988;243:255-61. Epub 1988/01/01.

66. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihain BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88(6):2059-66. Epub 1991/12/01.
67. Sammett D, Tall AR. Mechanisms of enhancement of cholesteryl ester transfer protein activity by lipolysis. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(11):6687-97. Epub 1985/06/10.
68. Tall AR. Studies on the transfer of phosphatidylcholine from unilamellar vesicles into plasma high density lipoproteins in the rat. *Journal of lipid research*. 1980;21(3):354-63. Epub 1980/03/01.
69. Guyard-Dangremont V, Lagrost L, Gambert P. Comparative effects of purified apolipoproteins A-I, A-II, and A-IV on cholesteryl ester transfer protein activity. *Journal of lipid research*. 1994;35(6):982-92. Epub 1994/06/01.
70. Hayek T, Chajek-Shaul T, Walsh A, Agellon LB, Moulin P, Tall AR, et al. An interaction between the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) and apolipoprotein A-I genes in transgenic mice results in a profound CETP-mediated depression of high density lipoprotein cholesterol levels. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(2):505-10. Epub 1992/08/01.

71. Ohnishi T, Yokoyama S. Activation of human plasma lipid transfer protein by apolipoproteins. *Biochemistry*. 1993;32(19):5029-35. Epub 1993/05/18.
72. Morton RE, Steinbrunner JV. Determination of lipid transfer inhibitor protein activity in human lipoprotein-deficient plasma. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13(12):1843-51. Epub 1993/12/01.
73. Marotti KR, Castle CK, Murray RW, Rehberg EF, Polites HG, Melchior GW. The role of cholesteryl ester transfer protein in primate apolipoprotein A-I metabolism. Insights from studies with transgenic mice. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1992;12(6):736-44. Epub 1992/06/01.
74. Abbey M, Nestel PJ. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity is increased when trans-elaidic acid is substituted for cis-oleic acid in the diet. *Atherosclerosis*. 1994;106(1):99-107. Epub 1994/03/01.
75. Dullaart RP, Hoogenberg K, Dikkeschei BD, van Tol A. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(10):1581-5. Epub 1994/10/01.

76. Hirano K, Matsuzawa Y, Sakai N, Hiraoka H, Nozaki S, Funahashi T, et al. Polydisperse low-density lipoproteins in hyperalphalipoproteinemic chronic alcohol drinkers in association with marked reduction of cholesteryl ester transfer protein activity. *Metabolism: clinical and experimental*. 1992;41(12):1313-8. Epub 1992/12/01.
77. Sutherland WH, Stapely SA, Robertson MC, Nye ER. Plasma cholesterol ester transfer protein and distribution of cell cholesterol among plasma lipoproteins in vitro in distance runners and sedentary men. *Clin Physiol*. 1993;13(2):143-51. Epub 1993/03/01.
78. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(6):410-8. Epub 1999/08/07.
79. Ahnadi CE, Berthezene F, Ponsin G. Simvastatin-induced decrease in the transfer of cholesterol esters from high density lipoproteins to very low and low density lipoproteins in normolipidemic subjects. *Atherosclerosis*. 1993;99(2):219-28. Epub 1993/03/01.

80. Chiesa G, Michelagnoli S, Cassinotti M, Gianfranceschi G, Werba JP, Pazzucconi F, et al. Mechanisms of high-density lipoprotein reduction after probucol treatment: changes in plasma cholesterol esterification/transfer and lipase activities. *Metabolism: clinical and experimental*. 1993;42(2):229-35. Epub 1993/02/01.
81. Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochimica et biophysica acta*. 2000;1529(1-3):257-75. Epub 2000/12/09.
82. Corella D, Saiz C, Guillen M, Portoles O, Mulet F, Gonzalez JI, et al. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):367-76. Epub 2000/09/22.
83. Kappelle PJ, van Tol A, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cholesteryl ester transfer protein inhibition in cardiovascular risk management: ongoing trials will end the confusion. *Cardiovascular therapeutics*. 2011;29(6):e89-99. Epub 2010/07/22.

84. Kappelle PJ, Perton F, Hillege HL, Dallinga-Thie GM, Dullaart RP. High plasma cholesteryl ester transfer but not CETP mass predicts incident cardiovascular disease: a nested case-control study. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):249-52. Epub 2011/04/29.
85. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;338(2):86-93. Epub 1998/01/08.
86. Bruce C, Sharp DS, Tall AR. Relationship of HDL and coronary heart disease to a common amino acid polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein in men with and without hypertriglyceridemia. *Journal of lipid research*. 1998;39(5):1071-8. Epub 1998/06/04.
87. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation*. 2000;101(16):1907-12. Epub 2000/04/26.

88. Kakko S, Tamminen M, Paivansalo M, Kauma H, Rantala AO, Lilja M, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms are associated with carotid atherosclerosis in men. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(1):18-25. Epub 2000/01/05.
89. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(15):2030-40. Epub 2003/10/16.
90. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Luben R, et al. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study. *Circulation*. 2004;110(11):1418-23. Epub 2004/09/01.
91. Borggreve SE, Hillege HL, Dallinga-Thie GM, de Jong PE, Wolffenbuttel BH, Grobbee DE, et al. High plasma cholesteryl ester transfer protein levels may favour reduced incidence of cardiovascular events in men with low triglycerides. *European heart journal*. 2007;28(8):1012-8. Epub 2007/04/06.

92. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation*. 2009;120(24):2414-20. Epub 2009/12/02.
93. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, Tancevski I, Duwensee K, Demetz E, et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation*. 2010;121(3):366-74. Epub 2010/01/13.
94. Marschang P, Sandhofer A, Ritsch A, Fiser I, Kvas E, Patsch JR. Plasma cholesteryl ester transfer protein concentrations predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease treated with pravastatin. *Journal of internal medicine*. 2006;260(2):151-9. Epub 2006/08/03.
95. Khera AV, Wolfe ML, Cannon CP, Qin J, Rader DJ. On-statin cholesteryl ester transfer protein mass and risk of recurrent coronary events (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 [PROVE IT-TIMI 22] study). *The American journal of cardiology*. 2010;106(4):451-6. Epub 2010/08/10.

96. Contacos C, Barter PJ, Vrga L, Sullivan DR. Cholesteryl ester transfer in hypercholesterolaemia: fasting and postprandial studies with and without pravastatin. *Atherosclerosis*. 1998;141(1):87-98. Epub 1998/12/24.
97. McPherson R. Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 1999;6(2):85-90. Epub 1999/10/16.
98. Onat A. S-AG, Senocak M.,Örnek E.,İsler M.,Özışık U., Karahan Y. GY, Taskın V., Tabak F.,Öz Ö. . Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri taraması:4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. . *Türk Kardiyol Dern Ars*. 1991.;19:88-96.
99. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of lipid research*. 1995;36(4):839-59. Epub 1995/04/01.
100. Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1976;88(6):941-57. Epub 1976/12/01.

101. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature*. 1991;353(6341):265-7. Epub 1991/09/19.
102. Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation*. 1996;94(4):713-7. Epub 1996/08/15.
103. Benoit P, Emmanuel F, Caillaud JM, Bassinet L, Castro G, Gallix P, et al. Somatic gene transfer of human ApoA-I inhibits atherosclerosis progression in mouse models. *Circulation*. 1999;99(1):105-10. Epub 1999/01/13.
104. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, Garber DW, Chaddha M, Hough G, et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation*. 2002;105(3):290-2. Epub 2002/01/24.
105. Ameli S, Hultgardh-Nilsson A, Cercek B, Shah PK, Forrester JS, Ageland H, et al. Recombinant apolipoprotein A-I Milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*. 1994;90(4):1935-41. Epub 1994/10/01.

106. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Pure E, Rader DJ. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation*. 1999;100(17):1816-22. Epub 1999/10/27.
107. Albers JJ, Aladjem F. Precipitation of ¹²⁵I-labeled lipoproteins with specific polypeptide antisera. Evidence for two populations with differing polypeptide compositions in human high density lipoproteins. *Biochemistry*. 1971;10(18):3436-42. Epub 1971/08/31.
108. Cheung MC, Albers JJ. Characterization of lipoprotein particles isolated by immunoaffinity chromatography. Particles containing A-I and A-II and particles containing A-I but no A-II. *The Journal of biological chemistry*. 1984;259(19):12201-9. Epub 1984/10/10.
109. Atmeh RF, Shepherd J, Packard CJ. Subpopulations of apolipoprotein A-I in human high-density lipoproteins. Their metabolic properties and response to drug therapy. *Biochimica et biophysica acta*. 1983;751(2):175-88. Epub 1983/04/13.

110. Fruchart JC, Ailhaud G. Apolipoprotein A-containing lipoprotein particles: physiological role, quantification, and clinical significance. *Clinical chemistry*. 1992;38(6):793-7. Epub 1992/06/01.
111. Silverman DI, Ginsburg GS, Pasternak RC. High-density lipoprotein subfractions. *The American journal of medicine*. 1993;94(6):636-45. Epub 1993/06/01.
112. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *Journal of lipid research*. 1996;37(9):1886-96. Epub 1996/09/01.
113. Asztalos BF, Demissie S, Cupples LA, Collins D, Cox CE, Horvath KV, et al. LpA-I, LpA-I:A-II HDL and CHD-risk: The Framingham Offspring Study and the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):59-67. Epub 2005/11/22.
114. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Cox CE, Batista MC, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(11):2181-7. Epub 2004/09/25.

115. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Bloomfield HE, et al. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(10):2185-91. Epub 2005/08/27.
116. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry*. 1988;27(1):25-9. Epub 1988/01/12.
117. von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol*. 1994;5(6):404-16. Epub 1994/12/01.
118. Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, Lefevre M, McNamara JR, Horvath KV, et al. Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(12):2670-6. Epub 2000/12/16.
119. Asztalos BF, Batista M, Horvath KV, Cox CE, Dallal GE, Morse JS, et al. Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery

stenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(5):847-52.

Epub 2003/03/15.

120. Sich D, Saidi Y, Giral P, Lagrost L, Dallongeville J, Federspiel MC, et al. Characterization of two HDL subfractions and LpA-I, LpA-I:A-II distribution profiles and clinical characteristics of hyperalphalipoproteinemic subjects without cholesterol ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis*. 1998;138(2):351-60.

Epub 1998/08/05.

121. Milner TG, Ko KW, Ohnishi T, Yokoyama S. Enhancement of the human plasma lipid transfer protein reaction by apolipoproteins. *Biochimica et biophysica acta*. 1991;1082(1):71-8. Epub 1991/02/26.

122. Ohnishi T, Yokoyama S, Yamamoto A. Rapid purification of human plasma lipid transfer proteins. *Journal of lipid research*. 1990;31(3):397-406. Epub 1990/03/01.

123. Kuhn FE, Mohler ER, Satler LF, Reagan K, Lu DY, Rackley CE. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *The American journal of cardiology*. 1991;68(15):1425-30. Epub 1991/12/01.

124. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation research*. 2004;95(8):764-72. Epub 2004/10/16.
125. Saku K, Ahmad M, Glas-Greenwalt P, Kashyap ML. Activation of fibrinolysis by apolipoproteins of high density lipoproteins in man. *Thrombosis research*. 1985;39(1):1-8. Epub 1985/07/01.
126. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(2):219-27. Epub 1999/01/23.
127. Epanand RM, Stafford A, Leon B, Lock PE, Tytler EM, Segrest JP, et al. HDL and apolipoprotein A-I protect erythrocytes against the generation of procoagulant activity. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(11):1775-83. Epub 1994/11/01.
128. Aoyama T, Yui Y, Morishita H, Kawai C. Prostaglandin I₂ half-life regulated by high density lipoprotein is decreased in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*. 1990;81(6):1784-91. Epub 1990/06/01.

129. Rahilly-Tierney CR, Spiro A, 3rd, Vokonas P, Gaziano JM. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). *The American journal of cardiology*. 2011;107(8):1173-7. Epub 2011/02/08.

130. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2003;108(22):2751-6. Epub 2003/11/26.

131. Kaysen GA. Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007;17(1):4-8. Epub 2007/01/03.

132. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006;184(2):377-82. Epub 2005/06/25.

133. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clinical chemistry*. 2001;47(9):1579-96. Epub 2001/08/22.

10. ÖZET

Plazma lipoprotein profili, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini tanımlamada major faktörlerdendir. HDL-K düzeyi yüksek olmasına rağmen koroner arter hastalığı olanlarda, ateroskleroz gelişmesinde ve ilerlemesindeki temel mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Bu grup hastalarda HDL alt gruplarının, apolipoproteinlerin ve KETP aktivite ve kitle düzeylerinin ateroskleroz sürecindeki rolünün ortaya konulması önemlidir. Bu düşünce doğrultusunda çalışmamızın amacı; HDL-K' si yüksek olup, KAH (+) ve KAH (-) kişilerde HDL alt gruplarının dağılımını, apolipoprotein düzeylerini, KETP aktivite durumu ve miktarını karşılaştırmaktır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Kasım 2011 - Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran, HDL-K değeri ≥ 60 mg/dl ve LDL-K değeri ≥ 130 mg/dl olan 35 koroner arter hastası ile benzer lipit profiline sahip 35 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunda KETP aktivite ve kitle, apo A1, apo A2, apo B, HDL 2 ve HDL 3 düzey ölçümleri yapıldı.

Apo A2, apo B, HDL 2 ve HDL 3 düzeylerinde KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken apo A1 düzeyleri KAH (+) grupta daha yüksek saptandı (ortalama 588,6 $\mu\text{g/ml}$ 'ye karşı 414 $\mu\text{g/ml}$, $p=0,006$). KETP miktarları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken

(ortalama 27,7 µg/ml'ye karşı 24,2 µg/ml, p=0,27) KAH (+) grupta KETP aktivitesinin KAH (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu izlendi (ortalama 1,08 nmol/µl plazma/1 saat'e karşı 0,98 nmol/µl plazma/1 saat, p=0,007).

HDL-K ve LDL-K düzeyleri yüksek olan bu özel çalışma popülasyonunda KAH (+) ve KAH (-) gruplar arasında KETP miktarları açısından fark olmadığı, ancak aktivitesi açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. HDL alt grupları, apo B ve apo A2 düzeyleri açısından fark saptanmazken, öngörülenin aksine KAH (+) grupta apo A1 düzeylerinin daha yüksek oluşu ilgi çekici sonuçlar arasındadır.

Anahtar kelimeler: KAH, HDL-K, KETP.

11. SUMMARY

Plasma lipoprotein profile is one of the major factors to describe the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. The exact mechanisms for development and progression of atherosclerosis in subjects with coronary artery disease (CAD) although having higher HDL-C levels are still unknown. To reveal the role of HDL subclasses, apolipoproteins and CETP activity and mass levels in the atherosclerotic process is very important for these subjects. For these reasons, the aim of our study is to compare the levels of HDL subclasses, apolipoproteins, CETP mass and activity between the patients with coronary artery disease and healthy subjects, although having higher HDL-C levels.

Between November 2011 and July 2012 35 patients who have coronary artery disease and HDL-C levels ≥ 60 mg/dl, LDL-C levels ≥ 130 mg/dl, and 35 healthy subjects with the same lipid profile who admitted Gazi University Cardiology Department, enrolled for this study. The CETP mass and activity, apo A1, apo A2, apo B, HDL 2 and HDL 3 levels of the patients and control subjects were measured.

There were no significant differences on apo A2, apo B, HDL 2 and HDL 3 levels between the patients with CAD and control subjects. Apo A1 levels were higher in patients with CAD (mean 588,6 μ g/ml vs 414 μ g/ml, $p=0,006$). Although CETP mass was not different (mean 27,7 μ g/ml vs 24,2 μ g/ml, $p=0,27$),

in both groups, CETP activity is significantly higher (mean 1,08 nmol/ μ l plasma/1 hour vs 0,98 nmol/ μ l plasma/1 hour, $p=0,007$) in CAD positive group.

In this special study population which contains subjects with or without CAD and have higher HDL-C and LDL-C levels, the findings showed that plasma CETP activity was higher in patients than control subjects whereas CETP mass, HDL subclasses, apo B and apo A2 levels were similar in cases versus controls. But unexpectedly and interestingly apo A1 levels were higher in patients with CAD.

Key words: CAD, HDL-C, CETP.

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Tolga

Soyadı: KUNAK

Doğum tarihi: Karacasu, 16.01.1983

Eğitim:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

A.B.D (Kasım 2007 – Ağustos 2012)

Üniversite: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi

Ortaokul: Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi

İlkokul: Geyre İlkokulu

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Toplantılar:

26. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

Yayın Bilgileri:

1.The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus.

Sahinarslan A, Kocaman SA, Olgun H, Kunak T, Kiziltunç E, Ozdemir M, Timurkaynak T. Coron Artery Dis. 2009 Aug;20(5):317-21.

2. The particular interactions of the traditional cardiovascular risk factors with different circulating specific leukocyte subtype counts in blood: an observational study. Kocaman SA, Sahinarslan A, Kunak T, Balçioğlu S, Cetin M, Cemri M, Timurkaynak T, Boyacı B, Cengel A. Anadolu Kardiyol Derg. 2011 Sep 12.

3. Idioventricular rhythm in a patient with acute cholecystitis. Akyel A, Yayla C, Kunak T, Yaman B, Taviş Y, Boyacı B. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Sep 6.