

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

II. Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tammam SİPAHİ

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA  
ANJİYOTENSİNOJEN M235T VE T174M GEN  
POLİMORFİZİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Bilge Eren YAMASAN**

EDİRNE – 2013

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

II. Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tammam SİPAHİ

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA  
ANJİYOTENSİNOJEN M235T VE T174M GEN  
POLİMORFİZİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Bilge Eren YAMASAN**

Destekleyen Kurum : TÜBAP 2013\09

Tez No :

EDİRNE – 2013

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR ve Doç. Dr. Tammam SİPAHİ danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Bilge Eren YAMASAN tarafından tez başlığı “Koronar Arter Hastalığında Anjiyotensinojen M235T ve T174M Gen Polimorfizimlerinin Araştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 18/09/2013 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza  
Prof. Dr. Seralp ŞENER  
JÜRİ BAŞKANI

İmza  
Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR  
ÜYE

İmza  
Yrd. Doç. Dr. Nasır SİVRİ  
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

İmza  
Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
Enstitü Müdürü

## TEŐEKKÜR

Tezimin her basamağında bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlanmamı sağlayan, desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocalarım Doç. Dr. Tefvik GÜLYAŞAR'a ve Doç. Dr. Tammam SİPAHI'ye, yüksek lisans süresince her konuda bana destek veren değerli hocam Prof. Dr. Seralp ŞENER'e, hasta materyali sağlayarak çalışmama katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Nasır SİVRİ'ye, Arş. Gör. Dr. Yücel KAÇMAZ'a ve Arş. Gör. Dr. Gökay TAYLAN'a, laboratuvarında benimle birlikte çalışan Dr. Orkide PALABIYIK'a teőekkürlerimi borç bilirim. Projeme maddi destek sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne ve Trakya Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü'ne teőekkür ederim. Ayrıca, hayatımda olmasından büyük mutluluk duyduğum tezimin her aşamasında bana yardımcı olan en büyük destekçim Arş. Gör. Selçuk KORKMAZ'a, yetişmemde ve bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan canım aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>ATEROSKLEROZ</b> .....	<b>3</b>
<b>ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ</b> .....	<b>4</b>
<b>KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	<b>9</b>
<b>KORONER ARTER HASTALIĞIN OLUŞUMUNDA RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİNİN ROLÜ</b> .....	<b>13</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>28</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>36</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>45</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>48</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>52</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>60</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>62</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AGT</b>	: Anjiyotensinojen
<b>Ang</b>	: Anjiyotensin
<b>AT<sub>1</sub></b>	: Anjiyotensin- Tip-1 Reseptörü
<b>AT<sub>2</sub></b>	: Anjiyotensin-Tip-2 Reseptörü
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DÖS</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ED</b>	: Endotel Disfonksiyonu
<b>EDTA</b>	: Etilendiamintetraasetikasit
<b>EtBr</b>	: Etidyum Bromür
<b>FGF</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>HDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICAM-1</b>	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
<b>JG</b>	: Jukstaglomerular
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemotaktik Protein-1
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

<b>MI</b>	: Miyokart İnfarktüs
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OR</b>	: Odss Oranı
<b>PDGF</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostatiklin
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RAS</b>	: Renin Anjiyotensin Sistemi
<b>RFLP</b>	: Restriksiyon Fragment Uzunluğu Polimorfizmi
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TGF-β1</b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β1
<b>t-PA</b>	: Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler Adezyon Molekülü-1
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Yapılan araştırmalara göre, 2012 yılında kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak 17.3 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin çoğunluğunu ise koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ölümler oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütüne (DÖS) göre, 1990 yılında morbidite ve mortalite nedenleri arasında beşinci sırada yer alan kardiyovasküler hastalıkların, 2030 yılında günümüzde olduğu gibi birinci sırada yer alacağı ve yılda 17.3 milyon olan ölüm sayısının 23.6 milyon kişiye çıkacağı öngörülmektedir (1,2). KAH ise son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmekte ve yaygınlığı giderek artmaktadır. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) tarafından yapılan çalışmanın verilerine göre, ülkemizdeki tüm ölümlerin %42'si KAH kaynaklıdır (3,4).

Koroner arterlerde oluşan ateroskleroz KAH'a neden olur. Ateroskleroz damar duvarlarında lipid parçacıklarının birikmesiyle oluşan ve damar lümenini tıkayarak normal kan akımını engelleyen patolojik bir süreçtir. KAH, bir veya birden fazla koroner arter duvarında aterosklerotik plak oluşmasıyla miyokardın yeterli oksijen ihtiyacını karşılayamaması durumunda oluşan bir hastalıktır (5). KAH, etyolojisini anlamak için aterosklerozun muhtemel oluşum mekanizmasını, risk faktörlerini ve patogeneze katkıda bulunan aday genleri belirlemek gerekmektedir. KAH'ın ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gerek sıklığında gerekse ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi için öncelikle bu risk faktörlerinin belirlenmesi ve kontrol altına alınması gerekmektedir. Renin Anjiyotensin Sisteminin (RAS) kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynadığının



belirlenmesi ile birlikte bu sistemin fizyolojik karakteristikleri ve genetiği hakkında yapılan çalışmalar da artmıştır (6).

Anjiyotensinojen (AGT)'deki değişiklikler, gcl bir damar daraltıcı etkiye sahip olan anjiyotensin-II ve plazmadaki AGT seviyelerinin değişimine sebep olduğundan, bu genin varyantlarının da KAH'ın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (7,8). AGT geninin 2. eksonunda metioninin treoninle yer değiştirmesini sağlayan 235. kodonda (M235T) ve treoninin metioninle yer değiştirmesini sağlayan 174. kodonda (T174M) tek nükleotid gen polimorfizimleri saptanmış ve bu iki bölge önem kazanmıştır (8-10).

Bu alışmada, KAH tanısı alan hastalarda AGT geninin M235T ve T174M gen bölgelerindeki polimorfizimlerin KAH ile ilişkisinin araştırılması ve KAH'a yol açtığı düşünülen olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, arter duvarlarının kalınlaşması ile karakterize edilen ve dünya genelinde ölümlerin ve hastalıkların en yaygın sebeplerinden olan serebrovasküler hastalıkların ve KAH'nın birincil nedenlerindedir (11).

Ateroskleroz ilk olarak orta ve büyük boyuttaki elastik arterlerin intima tabakasını etkileyen, karakteristik lezyonu plak olan ve herhangi bir bulgu göstermeyen yağlı çizgilenmelerden damar lümenini daraltan kararlı veya komplike lezyonlara kadar değişik formları olan kesintisiz bir süreçtir (3). Ancak aterosklerozun nedenleri tespit edilip tedavi edildiği takdirde durdurulabilen ve geriletilebilen multifaktöryel bir rahatsızlık olup sadece koroner arter damarlarını değil tüm arteryel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (12).

Ateroskleroz, lipidler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklar nedeniyle oluşan, ilerleyici arteryel darlıklara ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına neden olan bir hastalıktır. Ateroskleroz hastalığının klinik belirtileri başlıca orta büyüklükteki arterlerde (koroner, karotis, baziler ve vertebral arter) ve alt ekstremitte arterlerinde (iliyak ve femoral arter) ortaya çıkmaktadır (12,13).

Ateroskleroz başlangıcı, çocukluk veya ergenlik döneminde ve genellikle büyük arterlerde ortaya çıkmaktadır (12,14,15). Başlangıcı bu yaşlarda olmakla birlikte, hastalık klinik olarak belirti vermemekte ve günümüzdeki tıbbi tanı yöntemlerinin çoğu ile kolayca tanı konulamamaktadır. Aterosklerozun en erken lezyonu çocukluk dönemindeki yağlı

çizgilerle başlar ve yaşın ilerlemesiyle birlikte ileri lezyonlara ve plağa dönüşmektedir (12,13).

Yağ çizgi lezyonları yaşamın ilk on senesinde genellikle aortta, ikinci on senesinde koroner arterde, üçüncü ve dördüncü on senesinde ise serebral arterlerde bulunur.

Arterlerin kan akış hızındaki farklılıklar nedeniyle arterler içerisinde lezyon oluşum bölgeleri farklılık göstermektedir. Yağ çizgileri, lipidce zengin nekrotik birikintilerin ve düz kas hücrelerinin birikmesiyle oluşan, daha ileri seviyedeki lezyonların öncülleridir. Bunun sonucunda, oluşan fibröz lezyonları tipik olarak lipitçe zengin nekrotik çekirdeği çevreleyen bir hücre dışı matrikse ve düz kas hücrelerinden oluşan bir fibröz kaba sahiptir. Plaklar kireçlenme, lüminel yüzeyde ülser, küçük kan damarlarındaki kanamalarla birlikte gittikçe kompleks hale gelebilirler. İleri seviyedeki kan akışını engelleyecek kadar büyüebilmelerine rağmen, en önemli klinik komplikasyon, tromboz oluşmasından dolayı meydana gelen akut tıkanma ve sonuç olarak oluşan Miyokard İnfarktüs (MI) veya stroktur. Genellikle, trombozlar lezyonun ruptürü (yırılması) veya aşınmasıyla ilişkilidir (16).

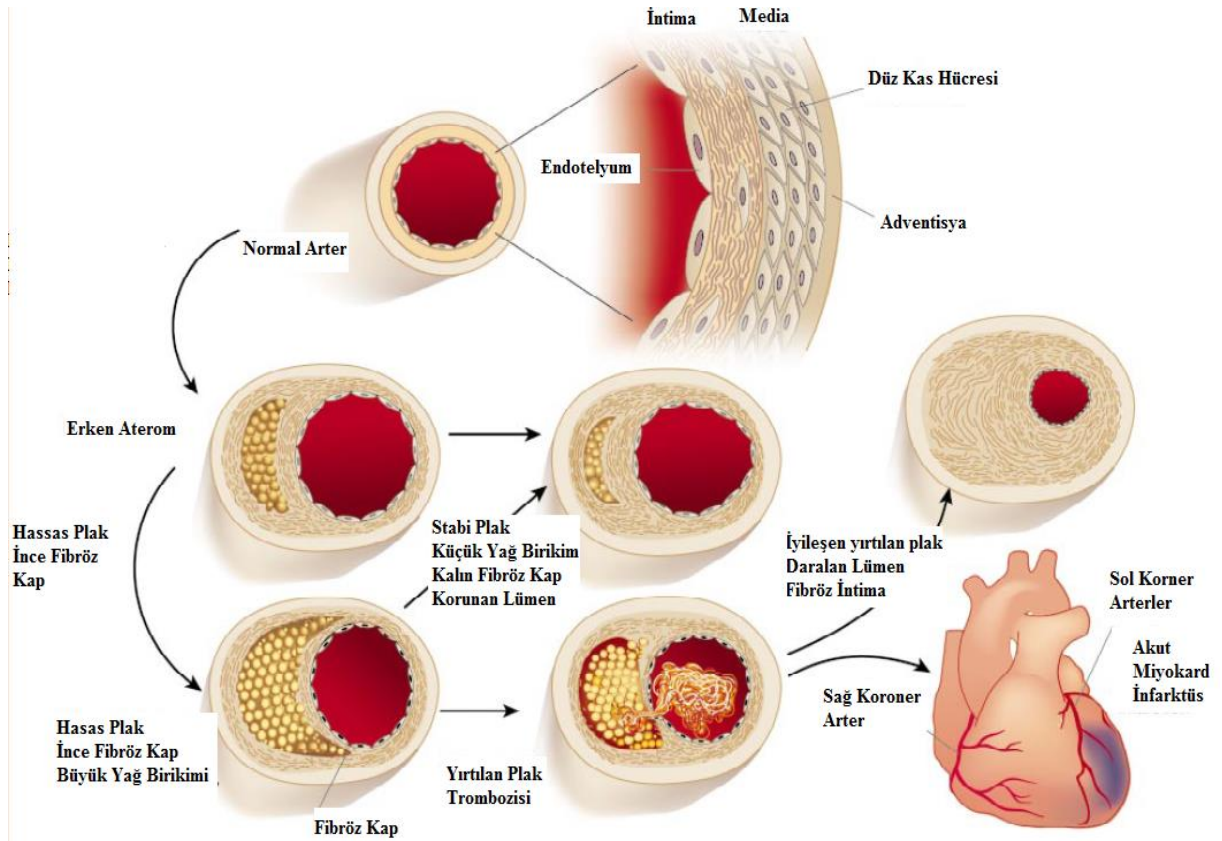
### **ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ**

Aterosklerotik süreci hangi olayın ya da olaylar dizisinin başlattığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bu süreçle ilgili birçok hipotez geliştirilmiştir. Bu hipotezlerden ikisi monoklonal hipotez ve endotel hasarı hipotezidir. Monoklonal hipoteze göre, aterosklerotik plağın kaynağı virüs, kimyasal ajan ve mitojenlerin etkisiyle neoplastik dönüşüm gösteren tek kas hücrelidir. Endotel hasarına yanıt hipotezine göre ise, arter duvarının belli bölgelerinde endotel hücreleri hasara maruz kalırlar ve bu hasara hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, patojenler (virüsler, klamidy gibi mikroorganizmalar) veya homosistein gibi toksik maddeler neden olmaktadır. Endotel hasarı, endotel hücre fonksiyonunda değişikliklere ve önemli hücrel etkileşimlere neden olmakta ve böylece aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır (13).

Endotel hücre, tüm damar düz kaslarında bulunan ve damar iç duvarını kaplayan ince bir epitel tabakadır. Endotel, vücuttaki en büyük endokrin organdır. Toplam endotel hücre sayısı 1 trilyon civarındadır ve yaklaşık 1800 gr ağırlığındadır (17). Endotel hücreler, damarların iç duvarını kaplamanın ötesinde önemli fonksiyonlara da sahiptirler. Bu hücreler, lümen ve kan duvarlarında rol oynayan çeşitli parakrin faktörlerini organize ederek vasküler homosisteini düzenler (18). Normal koşullar altında, endotel hücre faktörlerinin etkisi düz kas hücre çoğalmasını, sınırlı vasküler inflamasyonu, kan akışını, normal vasküler tonusunu

korumaktadır. Ayrıca, endotel hücreler bir bariyer gibi görev yaparak, lökosit adezyonu ile göçünü, trombosit adezyonu ile agregasyonunu ve düz kas hücre çoğalması ile göçünü engellemektedir. Bunun yanı sıra, bu hücreler koagülasyonu önler, fibrinolizi sağlar ve aktif olarak immün ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar (19).

Endotel hücrelerde meydana gelen hasarlar, bütün bu olayların aksamasına ve damar yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Bu olay endotel disfonksiyonu (ED) olarak bilinmektedir. ED meydana geldiğinde, endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur, hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar ve antikoagülan özelliği de kaybolur. Sonuç olarak, lökosit, trombosit ve çeşitli düzenleyici maddeler ile endotel hücreler arasındaki ilişkide anormallikler meydana gelmektedir (Şekil 1) (20).



**Şekil 1. Endotel hücre yapısının bozulmasıyla gelişen süreç (21)**

Nitrik oksit (NO) aracılığı ile meydana gelen endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması sonucunda, NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk KAH, hipertansiyon (HT), kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, diyabet, metabolik sendrom ve obezite gibi kardiyovasküler sistemi hedef alan birçok hastalığa zemin hazırlamakta ve aterosklerozu hızlandırmaktadır (22).

Bunun yanında ED'nin ateroskleroz başlangıcındaki rolüne ek olarak, hastalarda klinik belirtiler geliştiğinde, hastalığın daha sonraki evrelerine de katkı sağladığı düşünülmektedir. Kesitsel çalışmalar göstermiştir ki, arterlerdeki endotel fonksiyonun en şiddetli bozulması unstabil angina ya da miyokard infarktüsü başlatan bir lezyonu meydana getirmektedir (23,24). ED, patolojik vazokonstriktör yanıtı yükselterek fiziksel ve duyuşsal stresin de olduğu iskemiyeye neden olur (25). ED'nin patofizyolojik rolünü destekleyen diğer bir kanıt da girişimsel çalışmalardan elde edilmiştir (26). Endotel fonksiyonu düzeltme yeteneği, kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanan birçok girişimsel çalışmanın genel özelliğidir. Örneğin, lipid azaltıcı tedavi, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, sigara bırakma ve fiziksel egzersiz gibi tedavilerin tümünün kardiyovasküler riski azalttığı ve koronerde periferik dolaşımdaki endotele bağlı vazodilatasyonu iyileştirdiği görülmüştür (18). Geçmişte elde edilen kanıtların çoğu, ED ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin dolaylı olduğunu göstermekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, ED ile ateroskleroz arasında daha güçlü bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir.

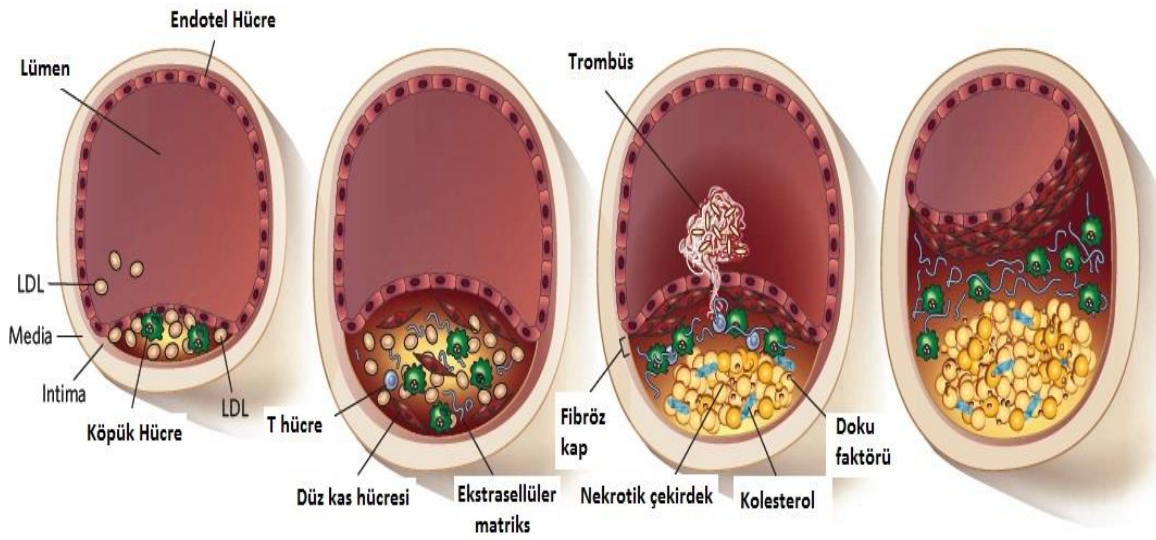
### **Ateroskleroz Oluşumu**

Normal endotel hücreler arasındaki bağlar, albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkı yapıdadır. Bu yüzden, lipoproteinler albüminden çok daha büyük moleküller olduğundan endotel tabakadan geçmek için transsitoz kullanırlar. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir (27). ED'ye yol açan faktörlere maruz kalması durumunda endotel hücrelerin geçirgenliği artmaktadır ve endotelde hasar oluşmaktadır.

Aterogenezin oluşumunda başlıca faktörler arasında yer alan LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), okside LDL, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) gibi lipidlerin ED'nin olduğu bölgeye ulaşmasıyla bu bölgelerde lipid birikimi başlar. Bölgesel olarak toplanılan bu alanlara, yani subendotelyal aralığa monositler göç eder ve T lenfositler ile düz kaslar aktive olur (28). Aterosklerozun erken lezyonları, foam hücresi olarak adlandırılan makrofajların subendotelde birikmesiyle meydana gelir.

Yüksek yağlı ve yüksek kolesterollü diyetle beslenmenin sonucunda, arter duvarlarında lipoprotein parçacıkları birikmeye ve intima bölgesinde toplanmaya başlar. Zaman içerisinde, monositler endotel hücrelerin yüzeyine yapışırlar ve tek katmanlı endotelden intima içerisine göç ederler. Monositler intima içerisinde çoğalırlar ve makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar lipoproteinleri alır ve foam hücrelerine dönüşür (29).

Bir süre sonra, foam hücreleri yağ dolu içerikleriyle lezyonların nekrotik çekirdeklerine katkıda bulunarak ölürlür. Bazı yağ çizgileri mediadan göç eden düz kas hücrelerini biriktirir. Düz kas hücrelerinden fibröz elementlerinin salgılanmasıyla, tıkaçıcı fibröz plakları gelişir ve boyutları büyür (Şekil 2). Başlangıçta, lezyonlar kritik bir noktaya ulaşana kadar adventisya yönünde büyür ve daha sonra lezyonlar dışa doğru büyümeye başlar. Bunun sonucunda lümeneye zarar verir. Lezyonlar kandan yeni mononükleer hücrelerin göçüyle birlikte büyümeye devam eder. Bu duruma hücre çoğalması, hücre dışı matriks üretimi ve hücre dışı yağ birikimi eşlik eder (29,30).



**Şekil 2. Ateroskleroz oluşum süreci (11)**

### **Lezyon Oluşumu**

Endotel hücre üzerine etki eden fiziksel kuvvetlerden biri de akışkanın shear stresidir. Kan akışının tek düze ve tabakalı olduğu arterlerin tübüler bölgelerindeki hücreler elips şeklindedir ve akış yönünde hizalanmıştır. Kan akışının dağıldığı, arteryal dallanma ve eğrilik bölgelerindeki hücreler çokgen yapıdadır ve belirli bir yönü yoktur. Bu bölgeler LDL gibi makromoleküllere artan bir geçirgenlik göstermektedir ve lezyon oluşumu için tercih edilen bölgelerdir (31).

Ateroskleroz, endotel altı matrikste LDL'nin birikmesiyle başlar. Bu birikim, LDL sirkülasyon seviyesinin fazla olduğu durumlarda artmaktadır. Ayrıca, LDL'nin taşınması ve saklanması, lezyon oluşumu için uygun olan bölgelerde artmaktadır. LDL, endotel hücre kavşakları boyunca pasif olarak yayılır. LDL'nin damar duvarlarında saklanması, bir LDL bileşeni olan apolipoprotein B (apoB) ve matriks proteoglikanlar arasındaki etkileşim ile meydana gelmektedir (32). LDL'ye ek olarak, diğer apoB içeren lipoproteinler (lipoprotein

(a) ve kalıntılar olarak adlandırılır) intima içerisinde birikebilir ve ateroskleroza neden olabilir (33).

Makrofajlar tarafından foam hücrelerini oluşturmak için fagosite edilen LDL yeterince hızlı alınamamaktadır ve bir şekilde LDL'nin damar duvarlarında değişikliğe uğradığı düşünülmektedir (34). Daha sonra, biriken LDL'de oksidasyon, lipoliz, proteoliz ve birikmeye neden olan modifikasyonlar meydana gelmektedir. Bu tip modifikasyonlar, inflamasyona neden olduğu kadar foam hücre oluşumuna da neden olmaktadır. Vasküler hücrelerin oksidatif atıklara maruz kalması sonucu oluşan lipid oksidasyonu, erken lezyon oluşumu için en önemli modifikasyonlardan biridir (35).

### **İnflamasyon ile Aterosklerozun İlişkisi**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, inflamasyonun aterosklerozdaki rolü ortaya konmuştur. Ateroskleroz ve inflamasyonla ilgili temel ve klinik düzeydeki önemli bilgiler birbirine paralel olarak bulunmuştur. Yüksek yağlı ve yüksek kolesterollü beslenmeye başladıktan sonra lökositleri bağlayan endotel hücre yüzeyi üzerinde bulunan adezyon molekülleri eksprese olamaya başlar. Özellikle, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) monosit ve T hücrelerini kendine bağlar. Yeni oluşan plak üzerinde bulunan endotel hücreleri üzerindeki VCAM-1 ekspresyonu artar (36). Adezyon molekülünün ekspresyonun arttığı bölgeler genellikle, plakların oluşumuna yatkın ve arteriyel dallanmanın olduğu yerlerdir. Örneğin; endotel hücre yüzeyi üzerindeki shear stres yokluğu endotel kaynaklı NO'nun bölgesel üretimini azaltır. Ayrıca, bu endojen vazodilatör molekül anti-inflamatuar bir özelliğe sahiptir ve VCAM-1 ekspresyonunu kısıtlayabilir (37).

Endotel hücrelerdeki bozulan kan akışı, doğal koruyucu mekanizmaları inhibe etmekle birlikte, belirli adhezyon moleküllerini de artırabilir. Artan duvar gerilimi, lipoprotein parçacıklarını bağlayan ve durduran proteoglikanların arteriyel düz kas hücreleri tarafından salgılanan hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) üretimini teşvik eder, oksidatif modifikasyonu kolaylaştırır ve böylece lezyon oluşum bölgesinde bir inflamasyon yanıtına neden olur (38).

Lökositler birkez yapıştığında, intima içerisine nüfuz ederler. Bu geçme olayından kemotaktik moleküller sorumludur. Monositlerin intima içerisine doğrudan geçmesinden ise monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sorumludur (39,40). Lökositler arter duvarlarına yerleştiğinde, kan türevli inflamatuvar hücreler de buna katılır ve yerel bir inflamatuvar cevap kalıcı hale gelir. Makrofajlar, oksidize lipoproteinler için çöpçü reseptörleri eksprese eder.

Ayrıca makrofajlar, lipidleri sindirerek ve foam hücre şeklini alırlar. Bu süreçte, MCP-1 makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), monositlerin köpük hücrelerine dönüşmelerine katkı sağlar (41,42). Benzer şekilde T hücreleri de,  $\gamma$ - interferon ve lenfotoksin gibi karmaşık inflamatuvar sitokinlerine neden olan sinyallerle karşılaşır. Böylece, makrofajlarla birlikte vasküler endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini uyarırlar (43).

İnflamatuvar süreci sadece plak başlangıcını ve gelişimini teşvik etmez. Aynı zamanda, akut trombotik komplikasyonları da tetikler. Plaklarda bol miktarlarda bulunan makrofaj koruyucu fibröz kap, plağın sağlam olmasını sağlayan kollajeni bozabilen proteolitik enzimleri üretebilir. Bu durum fibröz kabın incelmeye, zayıflamasına ve yırtılmaya hassasiyet göstermesine neden olur. Plaktaki aktif T hücrelerinden kaynaklanan  $\gamma$ - interferon, düz kas hücreleri tarafından sentezlenen kollojeni durdurabilir (44,45). Ayrıca, makrofajlar plaklarda bulunan tromboz tetikleyici ve pıhtı oluşumunu başlatan prokoagülan gibi doku faktörlerini üretirler.

İnflamatuvar medyatörleri, plak makrofajlarıyla birlikte doku faktör ekspresyonunu düzenler. Bu durum, arter inflamasyonu ve tromboz arasında güçlü bir bağ olduğunun göstergesidir (46). Monositler ve lenfositler ateroskleroz oluşumuna etki ederken, nötrofiller bu hastalığa etki etmez. Bu süreci tetikleyen olaylardan biri de adhezyon molekülleri, makrofaj koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) ve proinflamatuvar molekülleri üretmek için endotel hücreleri uyaran minimal oksidize LDL'nin intima tabakasında birikmesidir (47). Oksidize LDL, damar basıncının azalmasını sağlayan, çoklu anti-aterojenik özelliklere sahip bir kimyasal medyatör olan NO üretimini inhibe etmektedir (48). Oksidize LDL'ye ek olarak, hemodinamik kuvvetler, homosistein seviyesi, cinsiyet hormonları ve enfeksiyon gibi diğer risk faktörleri de inflamasyonu etkilemektedir (49). Arter duvarları içerisine giren belirli lökosit tipleri, adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörler tarafından yönlendirilmektedir. Hasara uğramış endotel hücreleri oksidize LDL'ye maruz bırakıldıklarında, monositlere bağlanırken nötrofillere bağlanmamaktadırlar (50,51).

## **KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ**

Ateroskleroz oluşması sonucunda, bazı faktörlerin genel popülasyona göre KAH olan kişilerde daha sık bulunduğu epidemiyolojik çalışmalardan anlaşılmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmalar sonucunda KAH ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri belirlenmiştir (52).

Günümüzde, KAH ile ilişkili olduğu kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş ve Cinsiyet (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  veya erken menopoz)



2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KAH bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol  $\geq 200$  mg/dl, LDL-kolesterol  $\geq 130$  mg/dl Trigliserid  $\geq 150$  mg/dl )
6. Düşük HDL-kolesterol değeri ( $< 40$  mg/dl)
7. Diyabet (diyabet bir risk faktörü olmasının yanı sıra, KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)

### **Yaş ve Cinsiyet**

Koroner arter hastalığı oluşumundaki etkenlerden biri yaş ve cinsiyet arasındaki etkileşimdir. Bu açıdan, yaş ve cinsiyet arasında sıkı bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalara göre, erkeklerin %52'si kadınların ise %47'si KAH'dan ölmektedir. Erkeklerde 45 yaş üzeri, kadınlarda ise 55 yaş üzeri KAH için risk faktörüdür. Yaşlanmaya bağlı olarak serbest radikallerin artması ve antioksidanların azalması KAH ile ilişkilendirilmektedir (53). Erkeklerde her on yılda bir KAH riskinin artış göstermektedir. Menapoz öncesi dönemdeki kadınlar ile erkekler karşılaştırıldığında, erkekler yaklaşık 10 yaş daha erken KAH ile karşılaşmaktadırlar. Postmenapozal dönemde ise kadınlar için KAH riski artmaktadır. Fakat, yaş grupları arasında değerlendirme yapıldığında, bu risk erkeklere göre daha düşük kalmaktadır (54).

### **Aile Öyküsü**

Aile öyküsü KAH için, birinci derece akrabada erken yaşta KAH görülmesidir. Birinci derece erkek akrabalarda 55, kadın akrabalarda 65 yaşından önce MI veya ani ölüm bulunuyorsa bu kişilerin KAH'a yakalanma riski daha fazladır. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarında KAH görülen bireylerde ise bu risk 3-6 kat artmaktadır. Aynı zamanda, erken yaşta KAH'a sahip yakın akraba sayısı arttıkça veya ailede KAH'a yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün KAH üzerindeki riski artar (55,56).

## **Sigara**

En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı, ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Tüketilen sigara miktarı ile KAH riski arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sigara kullanan kişilerde MI ve kardiyak ölüm riski kullanmayan kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (57). Sigara, birçok etkisinden dolayı hastalık riskini arttırmaktadır. Sigara kullanımı LDL oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Daha sonra, vasküler reaktiviteyi ve kan basıncını artırır. Bu yüzden, kandaki oksijen azlığından dolayı miyokard yeterli olarak beslenemez. Buna ek olarak sigara kullanımı, hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif proteinde (CRP), hücre içi adezyon moleküllerinde, fibrinojende ve homosistein seviyesinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı sigara kullanımı KAH riskini artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da fazla artmasına sebep olur (58).

## **Hipertansiyon**

Erişkinlerde, sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması durumu hipertansiyon olarak tanımlanır. Diyastolik kan basıncındaki 15 mmHg ve sistolik kan basıncındaki 25 mmHg'lik artış re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır (59). HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, strok ve böbrek yetmezliği için de çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35'inden HT sorumludur. Kan basıncındaki artış endotel fonksiyonlarda bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol oynar. Böylece, anjiyotensin II aktivitesinin ve lipoprotein(a) seviyesinin artışına neden olur. Yapılan çalışmalar sonucunda, kan basıncını düşürmeye yönelik tedavilerin kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür (54,60).

## **Total Kolesterol**

Kolesterol, dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol ya da uzun zincirli yağ asitleriyle kompleks oluşturmuş bir biçimde vücutta bulunmaktadır (61). Kanda yüksek miktarda bulunan kolesterol yıllar içerisinde damar duvarlarında birikmekte ve bu birikim damarlarda daralmaya ve ateroskleroza yol açmaktadır. Kolesterol hangi damarda birikirse o damarla ilgili sorunlar ve hastalıklar ortaya çıkar. Kanda total kolesterol ve LDL düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Yapılan çalışmalara göre, total kolesterol seviyesindeki %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasının %25 azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca,

LDL kolesterol seviyesindeki 40 mg/dl'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir (62).

### **Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)**

Karaciğerde üretilen LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein metabolizması sonucunda oluşmaktadır. LDL tanecikleri 18-25nm çapındadır. LDL, taşıdığı lipidlerin yanı sıra apoE (apolipoprotein E) ve apoB proteinlerini de içermektedir. Kanda LDL düzeyi arttığında, endotel altı alanlardaki makrofajlar tarafından fagosite edilerek aterosklerozun temel lezyonu olan foam hücrelerini oluşturur ve dolayısıyla lezyon oluşumuna katkıda bulunurlar. LDL'nin ve reseptörünün yapısının bozulması (oksidize olması), kandaki LDL düzeyini yükseltir ve bu durum KAH için risk oluşturmaktadır (63). Yapılan klinik çalışmalarda, yüksek LDL düzeylerinin düşürülmesiyle KAH mortalitesinde ve morbiditesinde önemli ölçüde azalmalar görülmüştür. Ancak, KAH olaylarının yaklaşık %40'ında LDL düzeyi yüksek değildir ve bu olguların çoğunda lipid bozukluğu düşük HDL'den kaynaklanmaktadır. Yüksek LDL düzeyi KAH riskini artırmaktadır, fakat tek başına LDL düzeyinin yüksekliği KAH'ta belirleyici değildir (64).

### **Trigliserid**

Trigliserid (TG), düşük yoğunluklu bir lipiddir. Bu lipidler, proteinle birleştikleri zaman VLDL yapısını alırlar. Kandaki TG seviyesi arttığında, VLDL seviyesi de artar ve daha sonra bu lipoproteinler LDL'ye dönüşürler. TG'den zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçmekte ve inflamatuvar süreci arttırmaktadır. Böylece düz kas hücre çoğalmasına ve dış hücre matriks birikimine yol açmaktadır. Bu durumun ateroskleroz gelişimine önemli derecede katkı sağladığı düşünülmektedir (65,66).

### **Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)**

Karaciğer ve bağırsakta üretilen HDL, damar duvarlarındaki kolesterolü karaciğere taşıyarak katabolizmasını hızlandırmakta ve plak oluşumuna karşı koruyucu bir etki göstermektedir. Bu taşıma şekline "ters kolesterol taşınımı" adı verilmektedir (67,68). HDL'nin aynı zamanda, LDL oksidasyonunu da engelleyebileceği gösterilmiştir. Erken aterosklerozun ilk aşamalarında, lökositlerin endotelle etkileşimi için gerekli olan hücre adezyon moleküllerinin salınımı HDL tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca, HDL endotel bütünlüğünü koruyucu etkilere sahiptir. Epidemiyolojik birçok çalışmada, HDL düzeyindeki

düşüklüğün KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve düşük HDL düzeylerinin yükseltilmesinin de kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (69).

### **Diyabet**

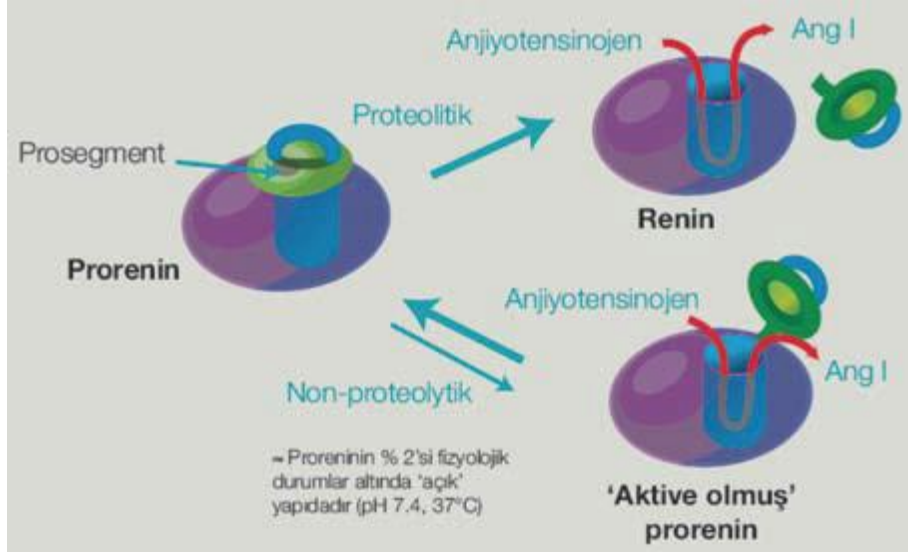
Birçok klinik çalışmada, diyabetin ateroskleroz gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Diyabetli hastalarda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Kadınlarda yaş ve menopozdan bağımsız olarak KAH riskini artırmaktadır. Diyabette sürekli hiperglisemi, ileri glikolize son ürünlerin üretiminde artışa yol açarak, arteryel inflamasyonu tetiklemektedir. Diyabet, endotel ve düz kas hücre fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ayrıca, lökositlerin endotele yapışmasında, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artışa neden olmaktadır. İnsülin direnci, belirgin diyabet oluşmadan önce bile başlı başına ateroskleroza katkı sağlamaktadır (18,54).

## **KORONER ARTER HASTALIĞIN OLUŞUMUNDA RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİNİN ROLÜ**

### **Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)**

Renin Anjiyotensin Sistemi, sıvı ve elektrolit dengesine yaptığı etkilerle kan basıncını belirleyen ve koruyan en önemli fizyolojik sistemlerdendir. RAS, kan hacminin düşmesi, kanda sodyum düzeyinin normalin altına inmesi veya renal iskemi olması durumlarında aktive olarak kan hacminin, kan basıncının, kan sodyum değerlerinin ve intraglomeruler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homeostatik mekanizmadır. İlk kez 1898 yılında Tigerstedt ve Bergmann'ın renin molekülünü bulmasından bu yana RAS oldukça geniş bir biçimde çalışılmıştır (70).

Renin, hem dolaşım sisteminde hem de birçok organda bulunmakla birlikte böbreklerde jukstaglomeruler (JG) hücreleri tarafından sentezlenir. Renin, 1898'de Tigerstedt'ın tavşan böbreğinden elde ettiği bir maddeyi tavşanlara enjekte ettiğinde kan basıncını arttırdığını gözlemlemesiyle bulunmuştur. Vücutta renin salgılanması, düşük kan basıncı, kanda sodyum düzeyinin normalin altına inmesi ve kan hacminin düşük olması durumlarında gerçekleşir (71). Renin, preprohormon olarak sentezlenir. Aktif renin ise prorenin, proenzim ya da renin öncülünün N-terminalinden 43 aminoasit prosegment peptidin proteolitik enzim tarafından kesilmesiyle oluşur (Şekil 3).



**Şekil 3. Proreninden renin ve aktif prorenin oluşumu (71)**

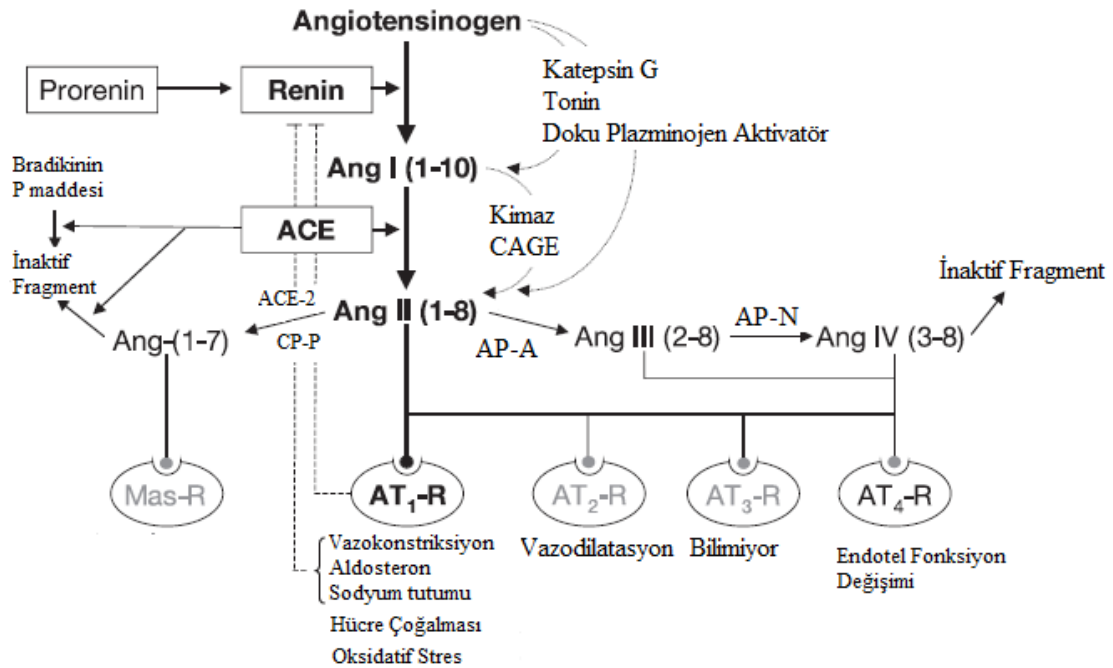
Renin, 340 aminoasitten oluşan aspartil peptidaz ailesine ait bir glikoprotein bazlı enzimdir. İki homojen lop arasında bulunan ve anjiyotensinojen aminoasit rezidülerini içeren bir aktif bölgeden oluşur. Aktif renin, JG hücrelerindeki granüllerde depolanır, renaldeki uyarı-salgı ile serbest bırakılır ve büyük kan dolaşımına katılır. Aktif renin salgılanması 4 temel faktör tarafından düzenlenmektedir.

- Renal perfüzyon basıncındaki değişikliklere duyarlı olan afferent arteryaldeki renal bororeseptör mekanizması.
- Distal tübüldeki makula densa hücrelerine NaCl dağıtımındaki değişiklik.
- Beta-1 adrenerjik reseptör yoluyla sempatik sinirlerin uyarılması.
- Anjiyotensin II (Ang II)'nin JG hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi nedeniyle oluşan negatif geri besleme (72).

Renin salgısının kontrolü RAS'ın aktivitesinde anahtar bir belirleyicidir. Renin, dekapeptid anjiyotensin I (Ang I) oluşturmak için anjiyotensinojeni keser ve böylece RAS'ı başlatır. Kan dolaşımındaki anjiyotensinojenin ana kaynağı karaciğerdir. Fakat anjiyotensinojen mRNA ekspresyonu, böbrek, beyin, kalp, böbrek üstü bezi, yumurtalık, plasenta ve yağ dokusu gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Anjiyotensinojen karaciğer tarafından konstitütif bir şekilde salgılanır. Böylece plazma seviyeleri genellikle stabildir ve akut olarak değişmez. Ancak hem karaciğerde hem de karaciğer dışındaki anjiyotensinojen sentezinin glukokortikoidler, östrojen, steroid, tiroit hormonu, inflamatuvar sitokinler ve Ang II'e cevaben artışı görülmüştür (73).

İnaktif dekapeptit Ang I, biyolojik olarak aktif etkili bir vazokonstraktör olan oktapeptit Ang II'yi oluşturmak için C- terminal dipeptidi ayıran anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından hidrolize edilir. ACE membrana bağlı bir ekzopeptidazdır ve vasküler endotel hücrelerde, nöroepitelyal hücrelerde, mikrovillus fırça kenar epitel hücrelerde ve çeşitli hücrelerin plazma membranında yer alırlar. Bu membrana bağlı ACE'nin fizyolojik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. ACE, NO, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve doku plazminojen aktivatörü (t-PA) gibi bir peptit olan bradikini inaktif hale getirir (74). ACE, vazodilatör peptit bradikinin ve kallidin gibi diğer peptitleri inaktif metabolitler haline getirmek için metabolize eder (75). Bu yüzden ACE'nin enzimatik eylemleri vazokonstraksiyonu artırırken vazodilasyonu azaltmaktadır.

Ang II üretimi için ACE'den bağımsız alternatif yollar da mevcuttur. Kimostatin-duyarlı Ang II üreten enzim kimaz ve katepsin G, Ang I'i hidrolize ederek Ang II'ye dönüştürülmesini katalizlerken, anjiyotensinojen, doku plazminojen aktivatör katepsin G ve tonin gibi enzimler tarafından doğrudan Ang II'ye dönüştürülebilir. Ang II, RAS'ın ana aktif ürünü olmasına rağmen, özellikle dokularda Ang II ve Ang II'nin diğer metabolitlerinin de önemli biyolojik aktivitesinin olabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur. Ang II, RAS'ın temel efektör molekülüdür ve hem sistemik bir hormon (endokrin) hem de lokal olarak meydana gelen bir faktör (parakrin, otokrin) gibi hareket edebilir (Şekil 4) (76).



Şekil 4. Renin anjiyotensin sisteminin şematik gösterimi (77)

Ang II'nin hem doğrudan hemodinamik etkilerine hem de büyümeye neden olan hareketlerine çoğunlukla kalsiyum (Ca) mobilizasyonunu ve protein kinaz C aracılıklı protein fosforilasyonunu içeren benzer hücre içi sinyaller tarafından aracılık edilir (74). Bu yollar, vazokonstriktif etkilere aracılık ederken diğer yandan gen ekspresyonunu, protein sentezini ve hipertrofiyi etkileyen nükleer elementlerinin aktivasyonuna aracılık eder (78).

Vasküler dokularda, Ang II'nin fibroblast büyüme faktörlerini (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1) ekspresyonunu artırdığı görülmüştür. Ang II, TGF- $\beta$ 1 yardımıyla bir antiproliferatif yolu aktif hale getirir ve ayrıca hücrel hipertrofiye neden olur. Diğer yandan, Ang II, FGF ve PDGF'nin hareketleri aracılığıyla hücre çoğalmayı indükler. Bazı durumlarda, proliferatif ve antiproliferatif sinyaller arasındaki dengesizlik hücrel hiperplasi üretir (79,80).

Ang II, hücre zarları üzerinde yer alan yüksek derecede seçici reseptörlere bağlanarak fizyolojik etkilerini iletir. İki tip Ang II reseptörü belirlenmiştir. Bunlar Ang II tip-1 (AT<sub>1</sub>) ve Ang II tip-2 (AT<sub>2</sub>)'dir. Bu reseptörler, periferal dokularda ve beyinde heterojen bir dağılım gösterirler. AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> reseptör alt tipleri aynı reseptör ailesine bağlı olmalarına rağmen sinyal kaskadları ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli derecede farklılık gösterirler (81,82). Bu reseptörler hücre büyümesi ve kan basıncı regülasyonu üzerinde zıt etkiler göstermektedir. AT<sub>1</sub>, Ang II'nin vazokonstriktif ve hipertrofiye neden olan etkilerine aracılık ederken, AT<sub>2</sub> düz kas hücrelerinin büyümesinin inhibisyonuna ve fenotipik farklılaşmaya, vazodilasyona ve hücre dışı matrikste azalmaya neden olur (83).

AT<sub>1</sub> reseptörü, doku ve organlarda sıvı elektrolit dengesini ve kan basıncını düzenler. Buna ek olarak, vazokonstriktif aldosteron ve vazopressin salınımı, renal tübüller sodyum geri emilimine ve renal kan akışının azalmasına da neden olmaktadır. Bu yüzden öncelikli olarak böbrek üstü bezlerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, böbrekte ve kalpte yer alır (84-86). AT<sub>1</sub> reseptör yoluyla Ang II, adrenal korteksin en dış bölgesindeki zonal glomerulosa tarafından aldosteronun üretimi uyarır. Aldosteron sodyum ve potasyum dengesinin ana düzenleyicisidir ve bu yüzden hücre dışı hacmin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Distal tübüldeki ve toplayıcı sistemdeki sodyum ve suyun emilimini artırır ve böylece potasyum atılımını sağlar. Ang II sentezi adrenokortikotropik hormon, noradrenalin ve serotonin tarafından uyarılabilir ve arteriyel natriüretik peptit ve NO tarafından inhibe edilebilir (87).

Ang II'nin kan basıncı ve ozmoregülasyon üzerindeki bilinen düzenleyici etkilerinin hepsi AT<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden gerçekleştirilir. Ancak, AT<sub>1</sub> reseptörünün aktivasyonu

patofizyolojik olaylara yol açmaktadır. Bu açıdan, AT<sub>1</sub> reseptörünün uyarılması hücre büyümesine ve vasküler düz kas hücrelerinin, kariyomiyositlerin ve koroner endotel hücrelerinin çoğalmasına aracılık eder. Buna göre, AT<sub>1</sub> reseptörünün, sol ventriküler hipertrofi, vasküler media hipertrofi, kardiyak aritmi, ateroskleroz, strok ve dementia gibi çeşitli kardiyovasküler, renal ve serebral patolojilerden sorumlu olduğu ortaya konmuştur (84-86).

AT<sub>2</sub> reseptörünün sinyal yolları hakkında çok az şey bilinmektedir. Fakat kanıtlar göstermektedir ki, bu reseptör serin ve triozin fosfotaz, fosfolipaz A<sub>2</sub>, NO ve siklik guanizin monofosfatın sinyal iletiminde rol oynamaktadır (81). AT<sub>2</sub> reseptörleri fetal gelişim boyunca tüm dokularda yüksek yoğunluklu olarak bulunur. Fakat yetişkin dokularda daha azdır. Yüksek konsantrasyonlarda sadece adrenal medullada, uterusu, yumurtalıkta, vasküler endotelde ve beyinin belirli bölgelerinde ekspresyon olurlar (88). Ayrıca ekspresyon, kalp yetmezliği, proinfarktüs onarımı, deri ve sinir sistemi lezyonları gibi belirli koşullar altında upregüle edilmektedir. Bu yüzden AT<sub>2</sub> reseptörlerinin hücre çoğalmasında, hücre değişiminde ve gelişiminde, yaraların iyileşmesinde, doku yenilenmesinde ve hatta apoptozun kontrolünde rol oynadığı görülmektedir (81,84,86,88,89). AT<sub>4</sub> reseptörlerinin Ang II ve N terminali kesilmiş peptitler (AngIII ve AngIV) yardımıyla plazminojen aktivatör inhibitör-1'in salınımına aracılık ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, AT<sub>3</sub> reseptörünün fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Son olarak, Ang [1-7]'ye atfedilen vazodilasyon, antiproliferasyon, kardiyak koruma gibi varsayımsal etkilere Ang II'ye bağlanmayan ve Mas reseptör olarak bilinen bir reseptörün aracılık ettiği düşünülmektedir (90). Ang II'nin bir heptapeptit parçası olan Ang [1-7] çeşitli endopeptidazların Ang I ve Ang II'yi kesmesiyle veya ACE'nin önemli yapısal homolojisi (ACE2) olan karboksil peptidazın Ang II'yi kesmesiyle meydana gelmektedir. ACE'den farklı olarak, bu enzim Ang I'i Ang II'ye dönüştürmez ve aktivitesi ACE inhibitöründen etkilenmez (75).

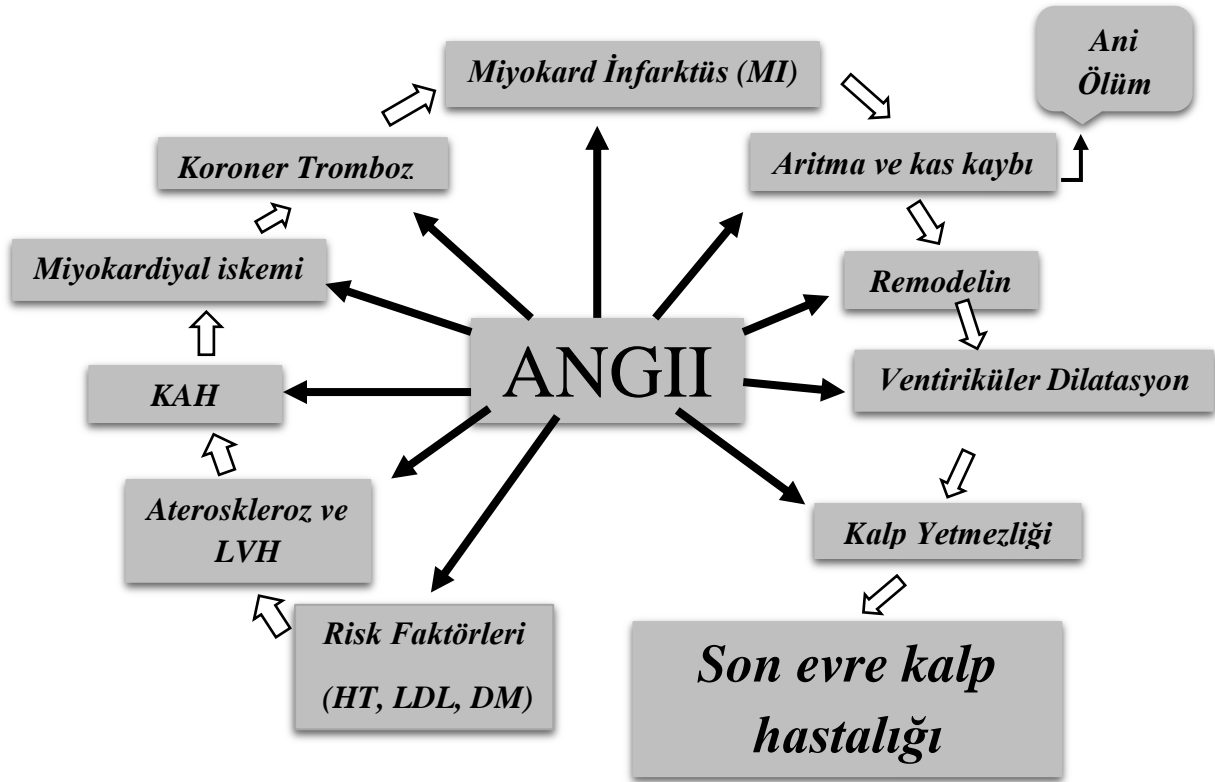
Ang III ve Ang IV, aminopeptidazlar tarafından AngII'nin N terminalinden ardaşık olarak aminoasitlerin kesilmesiyle oluşur. İlk N terminal aminoasidin çıkarılmasıyla meydana gelen bir heptapeptit olan Ang III, hipertansiyonda önemli rol oynadığı düşünülen merkezi sinir sisteminde bulunmaktadır. Ang IV, Ang III'ün enzimatik indirgenmesiyle meydana gelen bir heptapeptittir. Ön klinik çalışmalarda, Ang II'nin sinyal iletiminde Ang IV ile işbirliği yaptığı görülmektedir. Ang IV'ün hemodinamik etkileri, hem Ang II'yi hem de fonksiyonel AT<sub>1</sub> reseptörünün varlığını gerektirmektedir (91).



### Koroner Arter Hastalığında Renin-Anjiyotensin Sisteminin Bozulması

Kardiyovasküler hastalığın başlangıcı ve gelişimi bir olaylar süreci olarak düşünülebilir. HT, dislipidemi veya diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı aterosklerozun veya sol ventriküler hipertrofinin gelişimine yol açar. Aterosklerotik plaktaki tromboz oluşumu, koroner arteri tıkayarak MI'ya neden olurken, KAH gelişimi miyokard iskeminin septomlarına neden olur. Kardiyak aritmi ve kardiyak kas kaybını içeren MI sekelleri ani ölümlerle sonuçlanır. Ancak, kişi akut olaylardan sağ kurtulursa, postinfarkt yeniden oluşur, ventriküler dilatasyona yol açar ve kalp yetmezliği meydana gelir (Şekil 5) (92).

AT<sub>1</sub> reseptör aracılığıyla hareket eden Ang II, kardiyovasküler sürecin her adımında yer alır. Bu nedenle, özellikle bu hareketleri engellemeye çalışan her girişimin bu olaylar zincirini yavaşlatarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerinde önemli bir etki yapması beklenir (Şekil 5).



Şekil 5. Kardiyovasküler süreçte Ang II'nin rolü (93)

Artan vasküler yük ve vasküler düz kas hücrelerindeki Ang II'nin mitojenik etkileri tarafından oluşturulan shear stres, damar duvarlarının yeniden biçimlenmesine neden olur. Bu

durum, lümenin daralmasıyla ve arter duvarının orta katmanının kalınlığının artmasıyla karakterize edilir. Bu olay başlı başına aterojeniktir (95,96).

Yüksek kan basıncı ve Ang II normal endotel fonksiyonları bozarak ateroskleroza hızlandırır. Ayrıca, farklı yolların da bu durumda rol oynadığı görülür:

- Endotel hücrelerde, çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerini kodlayan genlerin ekspresyonundaki bozukluklar bildirilmiştir. Bu durum aterojenik fenotipe doğrudan katkı sağlamaktadır (97).
- ED, lipid metabolizmasındaki bir bozukluk olarak ortaya çıkmaktadır. Böylece erken ateroskleroza ve plak gelişimine neden olmaktadır.
- Ang II-içeren HT serbest O<sub>2</sub> (oksijen) radikallerin konsantrasyonlarını artırarak endotel hücrelerdeki redoks durumunu değiştirdiği görülmüştür. Bu reaktif oksijen türleri endotelyum türevli NO'yu etkisiz hale getirir ve aterosklerotik lezyonların başlamasına, destabilizasyona ve korunmasına katkı sağlayan vaskülatör üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir (98).

Çok sayıda klinik ve laboratuvar deneyi RAS'ın kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu yönündeki hipotezi desteklemektedir ve Ang II'nin kardiyovasküler hastalığın oluşum aşamasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Tarihsel olarak, Ang II sadece kan basıncını, aldosteron salınımını ve sodyum emilimini düzenleyen bir hormon olarak görülmüştür. Günümüzde ise Ang II'nin hücre büyümesine, apoptoza, fibroz ve inflamasyona neden olan büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri gibi bir çok maddenin ekspresyonunu düzenleyen hücreleri aktif hale getirebileceği düşüncesi genel olarak kabul görmüştür (99,100).

Aterosklerotik lezyonlarda, RAS etkin hale gelir ve yüksek seviyede ACE, Ang II ve AT<sub>1</sub> görülür. Vasküler lezyonlardaki monositler\makrofajlar yüksek ACE aktivitesi gösterir ve monositlerin makrofajlara dönüşmesi sırasında RAS'ın aktif hale geldiği ve AT<sub>2</sub>'nin yeniden eksprese olduğu görülür. AngII, vasküler hücrelerdeki hücre büyümesi/apoptozu, vasküler düz kas hücrelerindeki göç, inflamatuvar cevaplar, hücre dışı matriksin yeniden yapılanması gibi bir takım vasküler patofizyolojilerin düzenlenmesinde rol alır (101,102).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### GEREÇLER

Bu çalışmada, AGT geninin M235T ve T174M gen bölgelerindeki polimorfizimlerin KAH ile ilişkisinin araştırılması amacıyla “Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” izni alındı ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hazırlandı. İlgili belgeler sırasıyla Ek 1 ve Ek 2’de sunulmuştur. Daha sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine veya Acil polikliniğine başvuran, koroner anjiyografi (KAG) yapılmaya karar verilen ve yapılan anjiyografi sonucuna göre KAH tanısı alan 214 (154 erkek, 60 kadın) hasta ve KAH tanısı almayan 200 (133 erkek, 67 kadın) kontrol olmak üzere toplam 414 kişi çalışmaya dahil edildi. KAH grubunun yaş ortalaması  $63.1 \pm 12.2$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $54.1 \pm 14.3$  olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarından 2’şer ml’lik kan örnekleri etilendiamintetraasetikasil (EDTA) vakumlu tüplere alındı ve kan örnekleri T.Ü. Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalında, DNA izolasyon kiti kullanarak DNA’lar izole edildi. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) kullanılarak izole edilen DNA’ların AGT geninin T174M ve M235T bölgeleri çoğaltıldı. PZR sonucu oluşan ürünler etidyum bromür ile hazırlanmış %2’lik agaroz jelle yüklenerek UV ışık altında ürünün oluşup oluşmadığına bakıldı. AGT geninin T174M ve M235T bölgelerinin M ya da T allellerinden hangisine sahip olduğu Restriksiyon Fragment Uzunluğu Polimorfizimi (RFLP) yöntemi ile tespit edildi. RFLP yönteminde, PZR ürünleri AGT geninin M235T polimorfizmi için Tth111I ve T174M polimorfizmi için NcoI restriksiyon enzimleriyle 4 saat boyunca  $37^{\circ}\text{C}$ ’de kesime bırakıldı. Bu kesim ürünleri %2.5’luk agaroz jelde yürütülerek polimorfizimleri belirlendi.

### **Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler**

- Agaroz (BioMax)
- Borik Asit (Sigma)
- EDTA (Sigma)
- Tris (Bio Basic)
- Etanol %100 (Riedel)
- Etidyum Bromür (EtBr) (Sigma)
- 50 bç DNA marker (Fermantas)
- dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) ( Fermantas)
- Primerler (Thermo Scientific)
- Taq DNA polimeraz Seti (Thermo Scientific)
- Tth111I Restriksiyon Enzimi (Thermo Scientific)
- NcoI Restriksiyon Enzimi (Takara)

### **Çalışmada Kullanılan Cihazlar**

- Agaroz Elektroforez Tankı (Bio-Metra)
- Güç Kaynağı (Bio-Metra)
- Derin Dondurucu (Arçelik)
- Manyetik Karıştırıcı (Wisestir)
- Otoklav (Nüve)
- Otomatik Mikro Pipetler (Dragon, Thermo Scientific)
- Santrifüj (Beckman Coulter)
- Terazî (AND)
- Thermal Cycler (Techne)
- Vortex (VELP)
- ETÜV (Heraeus)
- Termo-Shaker (Boeco)

## **Çalışmada Kullanılan Çözeltiler**

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonunda (PZR) Kullanılan Çözeltiler**

#### **PZR 10X Tampon, PH: 8.3**

750 mM Tris-HCl (25°C'de PH=8.8)

200 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

% 0.1 Tween 20

#### **Nükleotit Karışımı (dNTP)**

Her nükleotit derişimi 100 mM olan ana stoklardan, dört nükleotidi içeren ve her birinin son derişimi 1.25 mM olan karışım hazırlandı.

#### **Primer Stok Çözeltisi**

Çalışma için Elips Sağlık Ürünleri firmasından sentezletilen primerlerin 260 nm'deki OD değerleri ve  $15.3 \times A + 11.8 \times G + 9.3 \times T + 7.4 \times C$  denklemiyle hazırlanan sönüm katsayısı değerlerinden faydalanarak primerlerin ana stok derişimleri hesaplandı. Çalışma stoku ise her primer derişimi 10 pmol/μl olacak şekilde hazırlandı.

### **Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler**

#### **10X(TEB)**

108 gr Tris

7.44 gr EDTA

55 gr Borik Asit

1 lt distile su içerisinde çözündürüldü.

#### **%2'lik Agaroz Jel**

0.6 gr Agaroz, 30 ml 0.5XTEB çözeltisi içinde kaynatıldı ve kaynayıp biraz beklendikten sonra EtBr eklendi.

## **Restriksiyon Fragment Uzunluğu Polimorfizimi için Kullanılan Çözeltiler**

### **NcoI için 10XK Buffer**

10 mM Tris-HCl, PH: 7.5  
100 mM KCl  
0.1 mM EDTA  
1 mM DTT  
%0.01 BSA  
%50 Gliserin

### **Tth111I için 10X Buffer**

10 mM Tris-HCl (25°C'de PH: 7.4)  
50 mM NaCl  
1 mM DTT  
1 mM EDTA  
0.2 mg/ml BSA  
%50 Gliserin

## **YÖNTEMLER**

### **DNA İzolasyon Yöntemi**

DNA izolasyon yöntemi aşağıdaki adımlar uygulanarak gerçekleştirildi.

1. 200 µl tam kan 2 ml'lik ependorfların içerisine konuldu. Üzerine 20 µl proteinaz K çözeltisi ve 400 µl Liziz çözeltisi eklendi. Çözeltiler ilave edildikten sonra homojen bir karışım elde etmek için kısa bir süre vorteks edildi.
2. Hücre zarlarını tamamen parçalanana kadar karışımlar 56°C'de 10 dk inkübe edildi.
3. 200 µl etanol (% 96-100) eklendi ve kısa bir süre vorteks edildi.
4. Kolona, hazırlanmış olan karışım ilave edildikten sonra 1 dk 6000xg'de santrifüj edildi. Atığı içeren toplama tüpü atıldı ve yeni toplama tüpün içerisine kolon yerleştirdi.
5. 500 µl Wash Buffer I (etanol ilave edilmiş) eklendi ve 1 dk 8000xg'de santrifüj edildi.
6. Toplama tüpün içerisindeki atık atıldı ve kolon içerisine tekrar yerleştirildi.

7. 500 µl Wash Buffer II (etanol ilave edilmiş) eklendi ve 3 dk  $\geq 12000 \times g$ 'de santrifüj edildikten sonra kolon 2 ml'lik ependorf içerisine yerleştirildi.
8. 100 µl Elution Buffer ilave edildi ve oda sıcaklığında 2 dk beklendi daha sonra 1 dk  $8000 \times g$ 'de santrifüj edildi.
9. Son olarak, kolon atıldı ve saf DNA  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Yöntemi**

#### **T174M için PZR Koşulu**

T174M için PZR karışımı, aşağıdaki ürünler kullanılarak 200 µl'lik PZR tüpleri içerisinde hazırlandı.

- 2.5 µl  $\text{MgCl}_2$  (25 mM)
- 2.5 µl PCR Tampon (10XTaq Buffer ile  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ )
- 0.5 µl dNTP (5 mM)
- 0.5 µl T174M Primer F (10 pmol/µl)
- 0.5 µl T174M Primer R (10 pmol/µl)
- 0,25 µl Taq Polimeraz enzimi (5 u/µl)
- 17.25 µl  $\text{dH}_2\text{O}$
- 2 µl DNA
- Toplam hacim: 26 µl

#### **T174M için PZR Döngüsü**

T174M'nin bir döngüsü  $94^{\circ}\text{C}$ 'de 15 saniye denatürleme,  $64^{\circ}\text{C}$ 'de 45 saniye tutunma,  $72^{\circ}\text{C}$ 'de 45 saniye uzamadan oluşan toplam 38 döngülük bir PZR programı uygulandı.

- Başlangıç:  $95^{\circ}\text{C}$ , 5 dk
- |                             |   |          |
|-----------------------------|---|----------|
| $94^{\circ}\text{C}$ , 15 s | } | 38 döngü |
| $64^{\circ}\text{C}$ , 45 s |   |          |
| $72^{\circ}\text{C}$ , 45 s |   |          |
- Sonlanma:  $72^{\circ}\text{C}$ , 10 dk

#### **T174M için Primer Dizileri:**

F: 5' - TGGCACCCTGGCCTCTCTATCT-3'

R: 5' - CAGCCTGCATGAACCTGTCAATCT-3'

### **M235T için PZR Koşulu**

M235T için PZR karışımı, aşağıdaki ürünler kullanılarak 200 µl'lik PZR tüpleri içerisinde hazırlandı.

1.5 µl MgCl<sub>2</sub> (25 mM)

2.5 µl PZR Tamponu(10XTaq Buffer ile (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

0.5 µl dNTP (5 mM)

0.5 µl M235T Primer F (10 pmol/µl)

0.5 µl M235T Primer R (10 pmol/µl)

0.25 µl Taq Polimeraz enzimi (5 u/µl)

17.25 µl dH<sub>2</sub>O

2 µl DNA

Toplam Hacim: 25 µl

### **M235T için PZR Döngüsü**

M235T'nin bir döngüsü için 95°C' de 1 dakika denatürleme, 68°C'de 1 dakika tutunma ve 72°C'de 1 dakika uzamadan oluşan toplam 35 döngülük bir PZR programı uygulandı.

Başlangıç: 95°C,	5 dk	
95°C,	1 dk	} 35 döngü
68°C,	1 dk	
72°C,	1 dk	
Sonlanma: 72°C,	10 dk	

### **M235T için Primer Dizileri**

F: 5'- CCGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCT-3'

R:5'- CAGGGTGCTGTCCACACTGGACCCC-3'

### **Restriksiyon Enzim Kesim Yöntemi (RFLP)**

#### **T174M için RFLP**

T174M için RFLP aşağıdaki ürünler kullanılarak 200 µl'lik kesim tüpleri içerisinde hazırlandı.

1 µl 10XTampon



0.5 µl NcoI enzim

2.5 µl dH<sub>2</sub>O

5 µl PZR ürünü

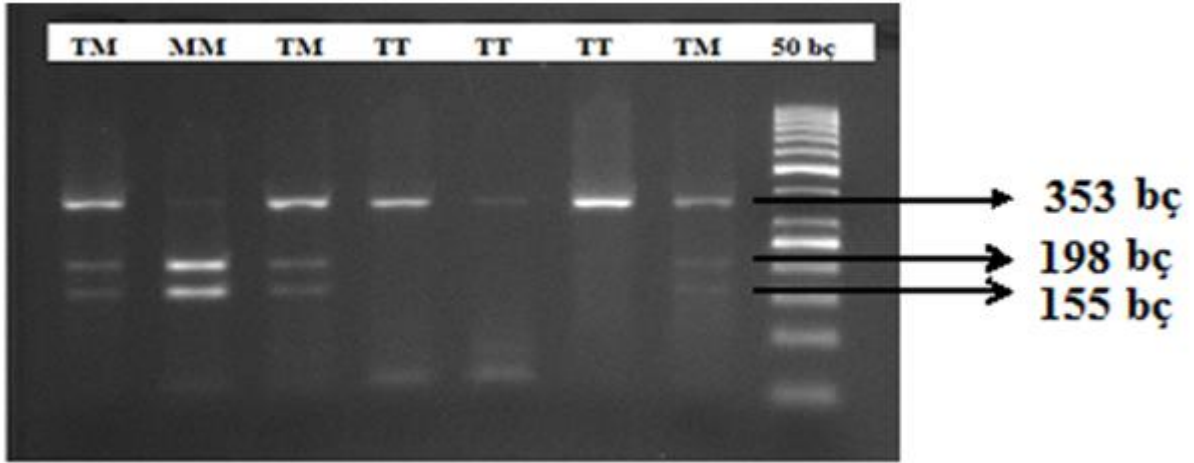
Toplam Hacim: 9 µl

Yukarıdaki karışım hazırlandıktan sonra 37°C'de 4 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin sonunda ürünler ErBr ile hazırlanan %2.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında oluşan bantlar gözlemlendi (Şekil 6).

NcoI kesim enziminin çalışma mekanizması aşağıdaki gibidir:

5'...C↓C A T G G...3

3'...G G T A C↑C...5'



**Şekil 6. Hasta ve kontrol PZR ürünlerinin AGT geninin T174M bölgesini içeren RFLP sonucunun %2.5'luk jelde yürütülmesi ve UV ışık altında incelenmesi**

#### **M235T için RFLP**

M235T için RFLP aşağıdaki ürünler kullanılarak 200 µl'lik kesim tüpleri içerisinde hazırlandı.

1 µl 10XTampon

0.5 µl Tth111I enzim

2.5 µl dH<sub>2</sub>O

5 µl PZR ürünü

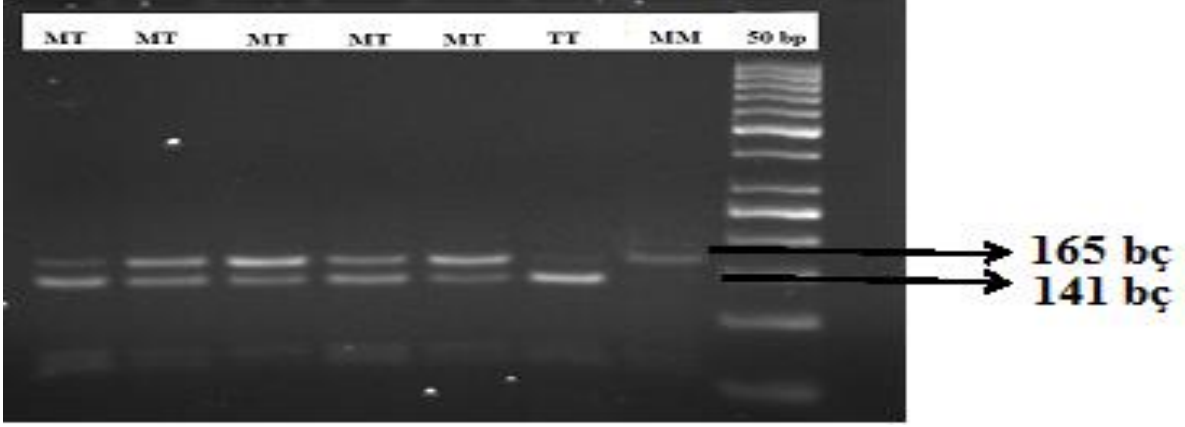
Toplam Hacim: 9 µl

Yukarıdaki karışım hazırlandıktan sonra 37°C'de 4 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin sonunda ürünler EtBr ile hazırlanan %2.5'luk agaroz jelde yürütülerek UV ışık altında oluşan bantlar gözlemlendi (Şekil 7).

Tth111I için çalışma mekanizması aşağıdaki gibidir:

5'...G A C N↓N N G T C...3'

3'...C T G N N↑N C A G...5'



**Şekil 7. Hasta ve kontrol PZR ürünlerinin AGT geninin M235T bölgesini içeren RFLP sonucunun %2.5'luk jelde yürütülmesi ve UV ışık altında incelenmesi**

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için öncelikle, aykırı değer ve parametrik varsayımların kontrolü yapıldı. Bu amaçla, normal dağılım varsayımının sağlandığı Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Bu yüzden, sayısal değişkenler için ikili grup karşılaştırmaları Student t-testi kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. Bunun yanı sıra, KAH ile ilişkili risk faktörlerinin ve AGT M235T ve T174M gen bölgelerindeki polimorfizimler ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Kullanılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Analizler, IBM SPSS 21.0 (Lisans No: 193140229124) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

## BULGULAR

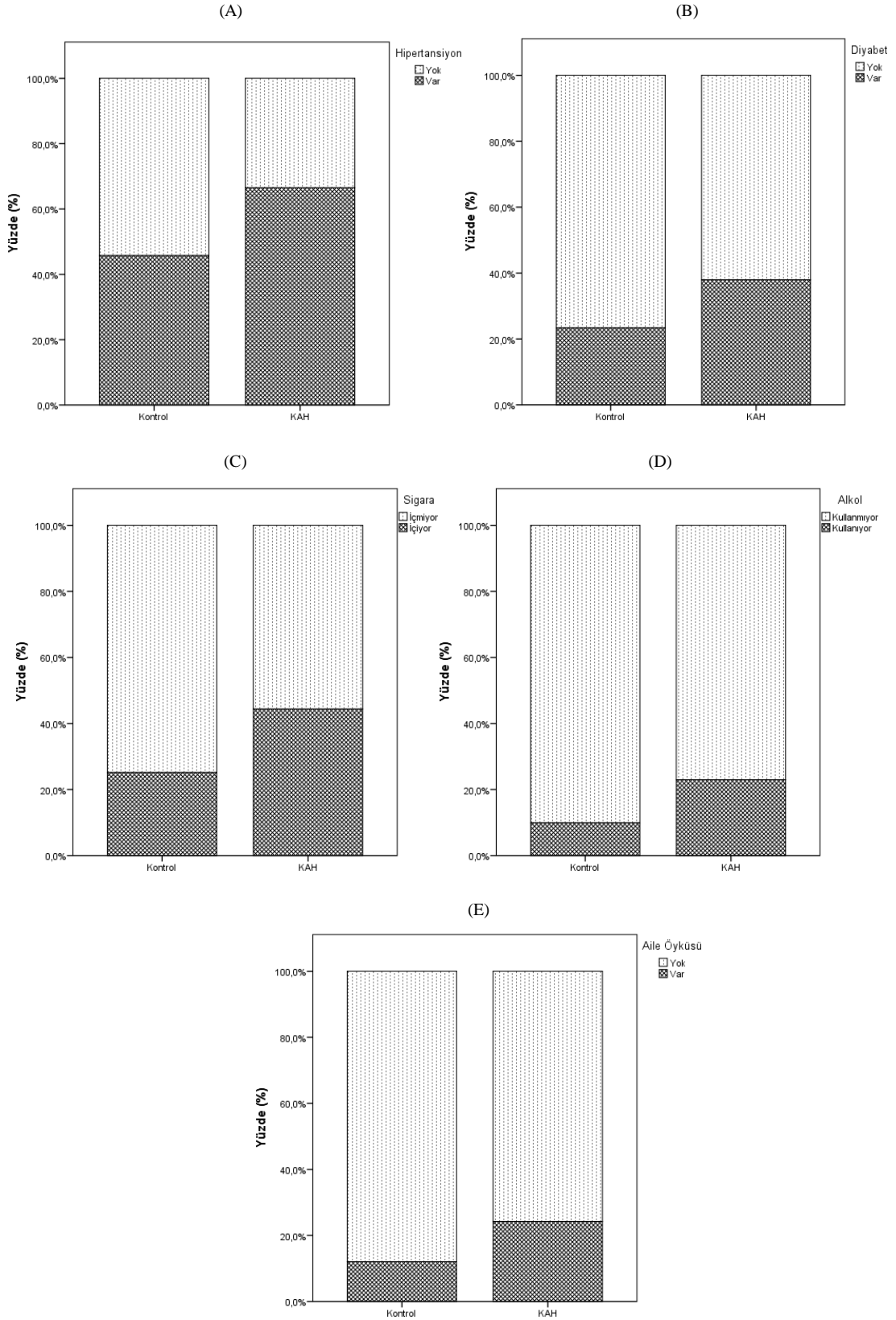
Çalışmaya, AGT geninin M235T ve T174M gen bölgeleri için; KAH tanısı almış 214 hasta (154 erkek, 60 kadın) ve KAH tanısı almamış 200 kontrol (133 erkek, 67 kadın) olmak üzere toplam 414 kişi dahil edildi. KAH grubunun yaş ortalaması  $63.1 \pm 12.2$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $54.1 \pm 14.3$  olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan KAH ve kontrol gruplarına ilişkin demografik ve klinik bulgular incelendi. Gruplar istatistiksel açıdan karşılaştırılırken, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi, sayısal değişkenler için ise Student t-testi kullanıldı. Elde edilen bulgular çerçevesinde, yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanımı, aile öyküsü ve HDL KAH ile ilişkili bulundu. KAH grubu kolesterol düşürücü ilaç tedavisi aldığı için total kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu yüzden, bu iki değişken analizlerden çıkarıldı. Bulgular Tablo 1'de özetlenmiş ve bulgulara ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri Şekil 8'de, kutu-çizgi grafikleri ise Şekil 9'da verilmiştir.

**Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri**

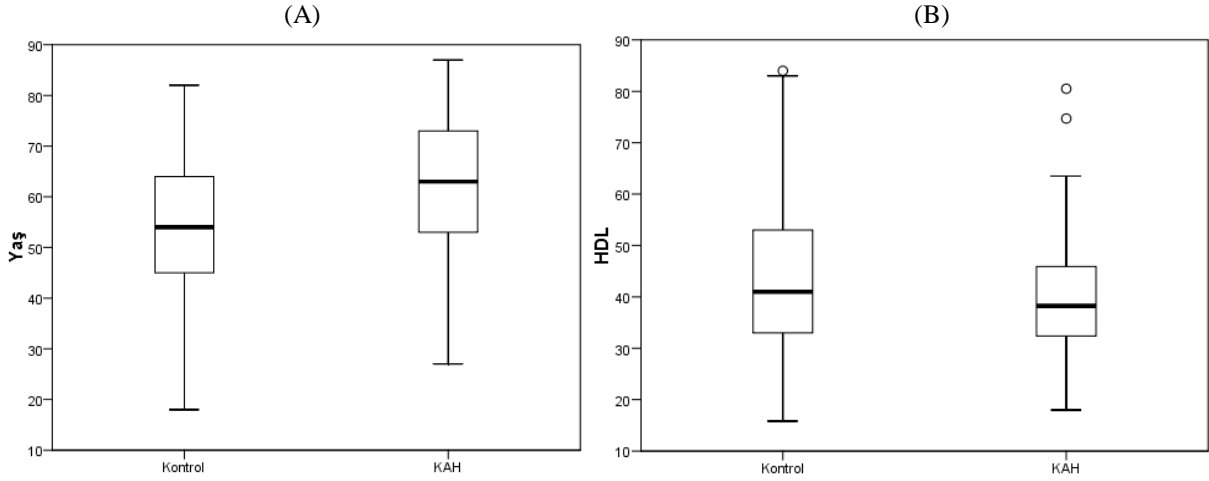
	<b>Kontrol (n=200)</b>	<b>KAH (n=214)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	133/67	154/60	0.228*
<b>Yaş (yıl)</b>	54.1±14.3	63.1±12.2	<0.05 <sup>†</sup>
<b>Hipertansiyon (%)</b>	45.7	66.5	<0.05*
<b>Diyabet (%)</b>	23.4	37.9	<0.05*
<b>Sigara (%)</b>	25.1	44.4	<0.05*
<b>Alkol (%)</b>	9.9	23.0	<0.05*
<b>Aile Öyküsü (%)</b>	12.0	24.2	<0.05*
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b>	188.7±38.8	177.3±50.3	-
<b>HDL (mg/dl)</b>	42.6±13.2	39.4±10.6	<0.05 <sup>†</sup>
<b>LDL (mg/dl)</b>	121.3±32.3	119.3±43.7	-
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	143.5±93.3	148.3±97.8	0.613 <sup>†</sup>

\*Pearson ki-kare testi sonucunda elde edilen p değeri; <sup>†</sup>Student t-testi sonucunda elde edilen p değeri.

**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **KAH:** Koroner arter hastalığı



**Şekil 8. Kontrol ve hasta grubuna ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri: A-Hipertansiyon, B-Diyabet, C-Sigara içme durumu, D-Alkol kullanımı, E- Aile öyküsü**



**Şekil 9. Kontrol ve hasta grubuna ilişkin kutu-çizgi grafikleri: A-Yaş, B-HDL**

Kontrol ve KAH gruplarına ait M235T ve T174M gen bölgelerindeki genotip ve allel dağılımları Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir. M235T gen polimorfizminin genotip ve allel dağılımına bakıldığında, KAH grubu için TT=%9.9, MM=%34.5 ve MT=%55.7 ve kontrol grubu için TT=%3.5, MM=%37.5 ve MT=%59.0 olarak bulundu. M235T için allel dağılımı incelendiğinde, KAH grubu için T=%37.7 ve M=%62.3 ve kontrol grubu için T=%33.0 ve M=%67.0 olarak bulundu. T174M gen polimorfizmi ise KAH grubu için TT=%79.0, MM=%5.2 ve TM=%15.7 ve kontrol grubu için TT=%80.5, MM=%2.5 ve TM=%17.0 olarak bulundu. T174M için allel dağılımı incelendiğinde, KAH grubu için T=%86.9 ve M=%13.1 ve kontrol grubu için T=%89.0 ve M=%11.0 olarak bulundu. M235T ve T174M gen bölgelerindeki allel dağılımlarına ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri Şekil 10'da verilmiştir.

**Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunun M235T genotip ve allel dağılımları**

	Kontrol (n=200)	KAH (n=203)	p-değeri*
<b>TT</b>	7 (%3.5)	20 (%9.9)	
<b>MM</b>	75 (%37.5)	70 (%34.5)	<0.05
<b>MT</b>	118 (%59.0)	113 (%55.7)	
<b>T alleli</b>	132 (%33.0)	153 (%37.7)	
<b>M alleli</b>	268 (%67.0)	253 (%62.3)	0.164

\* p-değerleri Pearson ki-kare testi sonucunda elde edilmiştir.

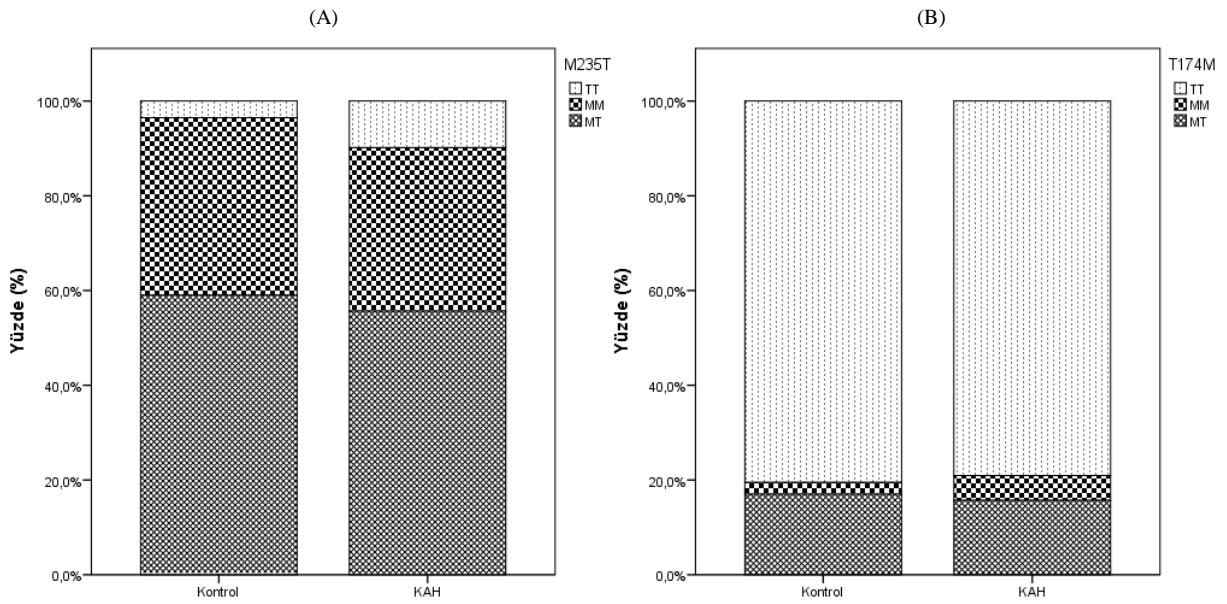
**KAH:** Koroner arter hastalığı

**Tablo 3. Kontrol ve hasta grubunun T174M genotip ve allel dağılımları**

	Kontrol (n=200)	KAH (n=210)	p-değeri*
<b>TT</b>	161 (%80.5)	166 (%79.0)	0.350
<b>MM</b>	5 (%2.5)	11 (%5.2)	
<b>TM</b>	34 (%17.0)	33 (%15.7)	
<b>T alleli</b>	356 (%89.0)	365 (%86.9)	0.357
<b>M alleli</b>	44 (%11.0)	55 (%13.1)	

\* p-değerleri Pearson ki-kare testi sonucunda elde edilmiştir.

**KAH:** Koroner arter hastalığı



**Şekil 10. Gen bölgelerindeki allel dağılımları için kontrol ve hasta grubuna ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri: A-M235T, B-T174M**

Tek değişkenli analizler sonucunda KAH ile ilişkili olduğu bulunan risk faktörleri (Tablo 1) kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Lojistik regresyon analizi bulgularında; her bir değişkene ilişkin beta katsayısı, ilgili katsayıya ilişkin standart hata ve her bir değişkene ilişkin p-değeri verilmiştir. Bunun yanı sıra, etki büyüklüğünün bir ölçüsü olan Odds oranı (Odds ratio, OR) ve bu OR değerine ilişkin %95 güven aralığı da bulgularda yer almıştır. Çoklu lojistik regresyon bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre; hipertansiyon, HDL, alkol kullanımı ve aile öyküsü KAH'nın risk faktörleri olarak belirlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4. Risk faktörleri için çoklu lojistik regresyon sonuçları**

	Beta Kat. *	St. Hata †	p-değeri	OR ‡	%95 Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
<b>Sabit</b>	0.839	0.558	0.133	2.314		
<b>Hipertansiyon</b>	0.926	0.286	0.001	2.523	1.441	4.418
<b>HDL</b>	-0.025	0.012	0.042	0.975	0.952	0.999
<b>Alkol</b>	0.916	0.422	0.030	2.498	1.093	5.712
<b>Aile Öyküsü</b>	0.857	0.399	0.032	2.357	1.077	5.155

\***Beta Kat.:** Beta Katsayısı; †**St. Hata:** Standart Hata; ‡ **OR:** Odds Ratio (Odds Oranı)  
**HDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

Ayrıca, M235T ve T174M gen bölgelerinin polimorfizimlerinin (MM, MT, TT) risk faktörleri ile ilişkileri araştırıldı. Elde edilen bulgular Tablo 5 ve Tablo 6’da özetlenmiştir. Buna sonuçlara göre, M235T için MM polimorfizmi hipertansiyon, diyabet ve sigara içme durumu ile ilişkili bulunurken ( $p<0.05$ ), MT polimorfizmi ise hipertansiyon, sigara içme durumu, alkol kullanımı ve aile öyküsü ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). T174M için ise MT polimorfizmi yalnızca aile öyküsü ile ilişkili bulunurken ( $p<0.05$ ), TT polimorfizmi hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu ve alkol kullanımı ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ).



**Tablo 5. M235T gen bölgesi genotiplerinin risk faktörleri ile ilişkisi**

Risk Faktörleri	MM			MT			TT		
	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*
<b>Cinsiyet</b>									
Erkek	50 (49.5)	51 (50.5)	0.654	82 (51.9)	76 (48.1)	0.182	15 (71.4)	6 (28.6)	0.557
Kadın	20 (45.5)	24 (54.5)		31 (42.5)	42 (57.5)		5 (83.3)	1 (16.7)	
<b>Hipertansiyon</b>									
Var	45 (63.4)	26 (36.6)	<0.05	70 (57.9)	51 (42.1)	<0.05	14 (82.4)	3 (17.6)	0.366
Yok	22 (37.3)	37 (62.7)		38 (40.9)	55 (59.1)		6 (66.7)	3 (33.3)	
<b>Diyabet</b>									
Var	25 (61.0)	16 (39.0)	<0.05	37 (56.9)	28 (43.1)	0.079	8 (80.0)	2 (20.0)	0.529
Yok	41 (41.8)	57 (58.2)		70 (44.0)	89 (56.0)		11 (68.8)	5 (31.2)	
<b>Sigara</b>									
Var	27 (64.3)	15 (35.7)	<0.05	49 (66.2)	25 (33.8)	<0.05	4 (57.1)	3 (42.9)	0.226
Yok	35 (43.2)	46 (56.8)		50 (38.8)	79 (61.2)		13 (81.2)	3 (18.8)	
<b>Alkol</b>									
Var	12 (63.2)	7 (36.8)	0.577	25 (86.2)	4 (13.8)	<0.05	6 (85.7)	1 (14.3)	0.320
Yok	50 (56.2)	39 (43.8)		74 (57.4)	55 (42.6)		11 (64.7)	6 (35.3)	
<b>Aile Öyküsü</b>									
Var	11 (64.7)	6 (35.3)	0.160	29 (67.4)	14 (32.6)	<0.05	4 (75.0)	1 (25.0)	0.659
Yok	52 (46.4)	60 (53.6)		70 (46.7)	80 (53.3)		14 (70.0)	6 (30.0)	

\*p-değerleri Pearson ki-kare testi sonucunda elde edilmiştir; **KAH:** Koroner arter hastası

**Tablo 6. T174M gen bölgesi genotiplerinin risk faktörleri ile ilişkisi**

Risk Faktörleri	MM			MT			TT		
	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*	KAH (n, %)	Kontrol (n, %)	p*
<b>Cinsiyet</b>									
Erkek	9 (69.2)	4 (30.8)	0.931	20 (48.8)	21 (51.2)	0.922	122 (53.0)	108 (47.0)	0.204
Kadın	2 (66.7)	1 (33.3)		13 (50.0)	13 (50.0)		44 (45.4)	53 (54.3)	
<b>Hipertansiyon</b>									
Var	7 (87.5)	1 (12.5)	0.347	22 (61.1)	14 (38.9)	0.139	106 (62.0)	65 (38.0)	<0.05
Yok	4 (66.7)	2 (33.3)		10 (41.7)	14 (58.3)		53 (40.2)	79 (59.8)	
<b>Diyabet</b>									
Var	5 (83.3)	1 (16.7)	0.475	11 (68.8)	5 (31.3)	0.052	60 (60.0)	40 (40.0)	<0.05
Yok	6 (66.7)	3 (33.3)		20 (40.8)	29 (59.2)		97 (44.9)	119 (55.1)	
<b>Sigara</b>									
Var	5 (100.0)	0 (0.0)	0.118	11 (52.4)	10 (47.6)	0.940	65 (66.3)	33 (33.7)	<0.05
Yok	5 (62.5)	3 (37.5)		19 (51.4)	18 (48.6)		78 (42.2)	107 (57.8)	
<b>Alkol</b>									
Var	2 (100.0)	0 (0.0)	0.488	7 (70.0)	3 (30.0)	0.470	33 (80.5)	8 (19.5)	<0.05
Yok	8 (80.0)	2 (20.0)		23 (57.5)	17 (42.5)		110 (57.6)	81 (42.4)	
<b>Aile Öyküsü</b>									
Var	7 (87.5)	1 (12.5)	0.185	9 (81.8)	2 (18.2)	<0.05	30 (63.8)	17 (36.2)	0.066
Yok	4 (57.1)	3 (42.9)		22 (47.8)	24 (52.2)		115 (49.1)	119 (50.9)	

\*p-değerleri Pearson ki-kare testi sonucunda elde edilmiştir; **KAH:** Koroner arter hastası

Tek değişkenli analizler sonucunda M235T ve T174M gen bölgelerinin polimorfizimleri ile ilişkili olduğu bulunan risk faktörleri (Tablo 5 ve Tablo 6) kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Yapılan analiz sonucunda, M235T için MM polimorfizminin sadece hipertansiyon ile ilişkili olduğu, MT polimorfizminin ise hipertansiyon, alkol kullanımı ve aile öyküsü ile ilişkili olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). T174M için ise TT polimorfizminin hipertansiyon ve alkol kullanımı ile ilişkili olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Analiz sonucunda elde edilen bulgular Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9’da özetlenmiştir.

**Tablo 7. M235T’nin MM genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları**

	Beta Kat.*	St. Hata <sup>†</sup>	p-değeri	OR <sup>‡</sup>	%95 Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
<b>Sabit</b>	-0.288	0.289	0.319	0.750		
<b>Hipertansiyon</b>	1.243	0.419	0.003	3.467	1.525	7.882

\*Beta Kat.: Beta Katsayısı; <sup>†</sup>St. Hata: Standart Hata; <sup>‡</sup>OR: Odds Ratio (Odds Oranı)

**Tablo 8. M235T’nin MT genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları**

	Beta Kat.*	St. Hata <sup>†</sup>	p-değeri	OR <sup>‡</sup>	%95 Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
<b>Sabit</b>	-0.125	0.342	0.716	0.883		
<b>Hipertansiyon</b>	0.802	0.401	0.046	2.230	1.016	4.896
<b>Alkol</b>	1.413	0.601	0.019	4.110	1.267	13.337
<b>Aile Öyküsü</b>	1.045	0.512	0.041	2.843	1.042	7.752

\*Beta Kat.: Beta Katsayısı; <sup>†</sup>St. Hata: Standart Hata; <sup>‡</sup>OR: Odds Ratio (Odds Oranı)

**Tablo 9. T174M’nin TT genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları**

	Beta Kat.*	St. Hata <sup>†</sup>	p-değeri	OR <sup>‡</sup>	%95 Güven Aralığı	
					Alt Limit	Üst Limit
<b>Sabit</b>	-0.120	0.234	0.608	0.887		
<b>Hipertansiyon</b>	1.043	0.306	0.001	2.838	1.557	5.172
<b>Alkol</b>	1.295	0.463	0.005	3.650	1.474	9.039

\*Beta Kat.: Beta Katsayısı; <sup>†</sup>St. Hata: Standart Hata; <sup>‡</sup>OR: Odds Ratio (Odds Oranı)

## TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, multifaktöriyel bir hastalık olup hem çevresel hem de genetik faktörler etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu açıdan, KAH'ın patogenezeine katkıda bulunan aday genleri çalışmak, KAH'ın etyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Son yıllarda, bu amaçla, özellikle AGT geninin M235T ve T174M gen bölgelerinin KAH ile ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra, KAH ile ilgili risk faktörleri de bu kapsamda araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgilere aşağıda yer verildi ve sonuçlar Tablo 10'da özetlendi.

Katsuya ve ark. (103) 1995 yılında yaptıkları çalışmada AGT'nin M235T gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmadan elde edilen bilgiler ışığında, AGT'nin M235T homozigotlarının (MM ve TT) KAH ile ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, sigara içme durumu, alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri KAH ile ilişkili bulunmuştur.

Ichihara ve ark. (104) 1997 yılında Japon popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, AGT'nin M235T ve T174M gen varyantları ile KAH arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Araştırmacılar, gen varyantları ile KAH arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

Gardemann ve ark. (105) 1999 yılında AGT'nin T174M ve M235T gen polimorfizimleri ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada; diyabet, hipertansiyon, sigara içme durumu ve yaş gibi risk faktörlerini KAH ile ilişkili bulunmuşlardır. Bunun yanı sıra, AGT'nin T174M gen bölgesindeki MM polimorfizmi ve

AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizmi ve T alleli ile KAH skoru arasında anlamlı ilişkiler olduğu ortaya konmuştur.

Winkelmann ve ark. (106) 1999 yılında yaptıkları çalışmada AGT'nin M235T polimorfizmi ile plazma anjiyotensinojen ve KAH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Elde edilen bulgulara ışığında, TT polimorfizminin KAH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca AGT'nin M235T gen polimorfizminin diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Spiridonova ve ark. (107) 2000 yılında Rus (Tomsk) popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, AGT'nin T174M gen polimorfizmi ile koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, AGT'nin T174M gen bölgesindeki MM polimorfizmi ile koroner ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna karşın, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid gibi risk faktörleri ile gen polimorfizimleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Perez ve ark. (108) 2001 yılında yaptıkları çalışmada AGT'nin M235T gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Elde edilen bulgulara ışığında, M235T varyantının KAH ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Buna göre, homozigot genotip (MM ve TT) sıklıkları hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra, diyastolik kan basıncı, alkol kullanımı, HDL, total kolesterol, lipoprotein ve açlık kan şekeri gibi risk faktörleri KAH ile ilişkili bulunmuştur.

Babunova ve ark. (8) 2002 yılında Rus (Moskova) popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, AGT'nin T174M ve M235T gen polimorfizimleri ile KAH arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak bu gen polimorfizimleri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Nair ve ark. (109) 2003 yılında Hint popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada AGT'nin M235T ve T174M gen varyantları ile KAH ve hipertansiyon arasındaki ilişkileri araştırmışlardır. Çalışmanın sonucuna göre, bu gen varyantları ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, M235T ve T174M gen polimorfizimleri ile diyabet ve hipertansiyon arasında da anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür.

Sethi ve ark. (110) 2003 yılında AGT'nin tek nükleotid polimorfizimleri (T174M ve M235T) ile yüksek kan basıncı ve KAH riski arasındaki ilişkileri araştırdıkları çalışmada, AGT'nin'deki tek nükleotid polimorfizimlerinin artan plazma anjiyotensinojen seviyesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra, artan kan basıncının da tek nükleotid polimorfizimleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Lanz ve ark. (9) 2005 yılında AGT'nin M235T gen polimorfizminin KAH ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada; cinsiyet, yaş, diyabet, hipertansiyon, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve sigara içme durumu gibi risk faktörleri ile AGT'nin M235T genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Buna karşın, aterosklerotik yük ile T allelinin varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.

İlhan ve ark. (111) 2005 yılında yaptıkları çalışmada ACE ve AGT'nin T174M gen polimorfizimlerinin KAH ile ilişkisini araştırmışlardır. Araştırmacıların elde ettiği sonuçlar göre, ACE gen polimorfizmi KAH gelişiminde etkili bir faktörken, AGT'nin T174M gen polimorfizmi KAH ile ilişkili değildir. Çalışmada ayrıca, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid gibi risk faktörlerinin KAH ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Seçkin ve ark. (112) 2006 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, KAH ile AGT'nin T174M gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırmacılar, bu gen bölgesindeki polimorfizimler ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, total kolesterol ve LDL düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, HDL düzeyi kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içme durumu ve trigliserid gibi risk faktörleri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Pilbrow ve ark. (113) 2007 yılında AGT'nin M235T ve T174M gen polimorfizimlerinin kalp yetmezliği riski üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, AGT'nin M235T gen polimorfizmi ile hipertansiyon, sigara içme durumu, diyabet, kalp yetmezliği, MI öyküsü ve kolesterol arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca, T174M gen polimorfizmi ile hipertansiyon, sigara içme durumu, diyabet, MI öyküsü ve kolesterol arasında da herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bununla birlikte, T174M gen polimorfizminin kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Xu ve ark. (7) 2007 yılında gerçekleştirdikleri meta analizi çalışmasında AGT'nin M235T ve T174M gen polimorfizimlerinin KAH ile ilişkisini araştırmışlardır. Araştırmacıların elde ettiği sonuçlara göre, M235T gen polimorfizmi ile KAH arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Ancak, meta analizi sadece büyük çalışmalar ile sınırlandırıldığında bu ilişkinin ortadan kalktığı belirtilmiştir. Ayrıca, çalışma sonucuna göre T174M gen polimorfizmi ile KAH arasında da herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Kuo ve ark. (10) 2008 yılında Tayvan popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada AGT'nin M235T gen polimorfizminin KAH üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, M235T gen polimorfizmi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır. Bununla birlikte, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet ve sigara içme durumu gibi risk faktörleri KAH ile ilişkili bulunmuştur.

Zafarmand ve ark. (114) 2008 yılında yaptıkları meta analizi çalışmada AGT'nin M235T gen polimorfizimlerinin ve bu polimorfizimlerin KAH ile ilişkisini araştırmışlardır. Yapılan araştırmanın sonucuna göre, M235T varyantları ile KAH arasında anlamlı ancak zayıf bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, araştırmacılar bu zayıf ilişkinin Hardy-Weinberg varsayımının ihlal edilmesi ve yayın yanlılığı gibi yanlılık kaynakları nedeniyle belirsiz kaldığını öne sürmüşlerdir. Yapılan çalışmada ayrıca, yaş, vücut kitle indeksi, kalça-bel oranı, hipertansiyon, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, hiperkolesterolemi, serum glukoz seviyesi, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanımı, total kolesterol, HDL ve LDL gibi risk faktörlerinin AGT'nin M235T gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Freitas ve ark. (115) 2008 yılında yaptıkları çalışmada Portekiz popülasyonu üzerinde RAS sistemini ve KAH ile ilişkili risk faktörlerini incelemişlerdir. Araştırmacıların elde ettikleri bulgulara göre, AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizmi KAH ile ilişkilidir. Buna ek olarak, HDL, glisemi, aile öyküsü, sigara içme durumu ve dislipidemi gibi risk faktörleri KAH ile ilişkili bulunmuştur.

Ragia ve ark. (116) 2010 yılında yaptıkları çalışmada RAS sistemi ile KAH arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışmayı koroner arter bypass cerrahisi olmaya aday kişiler üzerinde gerçekleştirmiştir. Elde edilen bulgulara göre, hipertansif hastalarda AGT'nin M235T gen bölgesinin TT polimorfizmi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, yaş, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz seviyesi, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri KAH ile ilişkili bulunmuştur.

Li ve ark. (117) 2012 yılında Çin popülasyonu üzerinde yaptıkları çalışmada KAH ile AGT'nin M235T ve T174M gen polimorfizimleri arasındaki ilişkiyi bir meta analizi ile araştırmışlardır. Meta analizi sonucuna göre, M235T ve T174M gen polimorfizimlerinin KAH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu gen varyantlarının KAH'ı etkileme mekanizmalarının henüz belirsiz olduğu belirtilmiştir.

Sui ve Gao (118) 2013 yılında gerçekleştirdikleri meta analizi ile AGT'nin M235T gen polimorfizmi ile akut MI arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucuna göre, M235T varyantı ile MI arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Araştırmacılar, gelecek çalışmalarda sadece M235T ve MI arasındaki ilişkinin değil, ayrıca gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin de incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Wang (119) 2013 yılında gerçekleştirdiği meta analizi çalışmasında AGT'nin T174M gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma sonucuna göre, AGT'nin T174M gen polimorfizmi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, meta analizi ırklara göre tabakalandırıldığında, Kafkasyalılarda gen polimorfizmi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, Asyalılarda bu ilişki bulunamamıştır.

**Tablo 10. Literatür çalışmalarının özetlenmesi**

Yazar (yıl)	Çalışılan Gen Bölgesi	KAH ile ilişkili Polimorfizimler	Gen Bölgesi ile İlişkili Risk Faktörleri	KAH ile İlişkili Risk Faktörleri
<b>Katsuya ve ark. (1995)</b>	M235T	MM ve TT	-	diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, sigara içme durumu, alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi
<b>Ichihara ve ark. (1997)</b>	M235T ve T174M	ilişki yok	-	-
<b>Gardemann ve ark. (1999)</b>	M235T ve T174M	T174M-MM M235T-TT-T	-	diyabet, hipertansiyon, sigara içme durumu, yaş
<b>Winkelmann ve ark. (1999)</b>	M235T	TT	diyastolik kan basıncı	-
<b>Spiridonova ve ark. (2000)</b>	T174M	MM	ilişki yok	-
<b>Perez ve ark. (2001)</b>	M235T	MM ve TT	-	diyastolik kan basıncı, alkol kullanımı, HDL, total kolesterol, lipoprotein, açlık kan şekeri
<b>Babunova ve ark. (2002)</b>	M235T ve T174M	ilişki yok	-	-

**Tablo 10. (Devam) Literatür çalışmalarının özetlenmesi**

<b>Yazar (yıl)</b>	<b>Çalışılan Gen Bölgesi</b>	<b>KAH ile ilişkili Polimorfizimler</b>	<b>Gen Bölgesi ile İlişkili Risk Faktörleri</b>	<b>KAH ile İlişkili Risk Faktörleri</b>
<b>Nair ve ark. (2003)</b>	M235T ve T174M	ilişki yok	ilişki yok	-
<b>Sethi ve ark. (2003)</b>	T174M ve M235T	-	kan basıncı	-
<b>Lanz ve ark. (2005)</b>	M235T	T	ilişki yok	-
<b>İlhan ve ark. (2005)</b>	T174M	ilişki yok	-	total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid
<b>Seçkin ve ark. (2006)</b>	T174M	ilişki yok	-	total kolesterol, HDL, LDL
<b>Pilbrow ve ark. (2007)</b>	M235T ve T174M	-	T174M - kalp yetmezliği	-
<b>Xu ve ark. (2007)</b>	M235T ve T174M	M235T varyantları	-	-
<b>Kuo ve ark. (2008)</b>	M235T	ilişki yok	-	yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu
<b>Zafarmand ve ark. (2008)</b>	M235T	M235T varyantları	-	yaş, vücut kitle indeksi, kalça-bel oranı, hipertansiyon, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, hiperkolesterolemi, serum glukoz seviyesi, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanımı, total kolesterol, HDL, LDL



**Tablo 10. (Devam) Literatür çalışmalarının özetlenmesi**

Yazar (yıl)	Çalışılan Gen Bölgesi	KAH ile ilişkili Polimorfizimler	Gen Bölgesi ile İlişkili Risk Faktörleri	KAH ile İlişkili Risk Faktörleri
<b>Freitas ve ark. (2008)</b>	M235T	TT	-	HDL, glisemi, aile öyküsü, sigara içme durumu, dislipidemi
<b>Ragia ve ark. (2010)</b>	M235T	TT	-	yaş, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glukoz seviyesi, hipertansiyon, diyabet
<b>Li ve ark. (2012)</b>	M235T ve T174M	M235T ve T174M varyantları	-	-
<b>Sui ve Gao (2013)</b>	M235T	-	-	-
<b>Wang (2013)</b>	T174M	ilişki yok	-	Kafkas ırkı

Çalışmamızda öncelikle, AGT'nin M235T ve T174M gen polimorfizimleri ile KAH arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışma sonucunda elde edilen bulgulara göre, M235T gen bölgesindeki TT polimorfizminin KAH ile ilişkili olduğu görüldü. Elde edilen bu sonucun, Katsuya ve ark. (1995), Gardemann ve ark. (1999), Winkelmann ve ark. (1999), Perez ve ark. (2001), Freitas ve ark. (2008) ve Ragia ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü. Ancak, Ichihara ve ark. (1997), Babunova ve ark. (2002), Nair ve ark. (2003) ve Kuo ve ark. (2008) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda ise M235T gen bölgesindeki polimorfizimler ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, T174M gen bölgesindeki polimorfizimlerin ise KAH ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı. Bu sonucun, Ichihara ve ark. (1997), Babunova ve ark. (2002), Nair ve ark. (2003), İlhan ve ark. (2005), Seçkin ve ark. (2006), Xu ve ark. (2007) ve Wang (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, Gardemann ve ark. (1999), Spiridonova ve ark. (2000) ve Li ve

ark. (2012) gerçekleştirdikleri çalışmalarda T174M gen polimorfizimleri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada ayrıca, KAH ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Buna göre; hipertansiyon, HDL, alkol kullanımı ve aile öyküsü KAH ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlendi. Elde edilen bu sonuçların, Katsuya ve ark. (1995), Gardemann ve ark. (1999), Perez ve ark. (2001), İlhan ve ark. (2005), Seçkin ve ark. (2006), Kuo ve ark. (2008), Zafarmand ve ark. (2008), Freitas ve ark. (2008) ve Ragia ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda ayrıca, M235T ve T174M gen polimorfizimleri ile risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. Elde edilen sonuçlara göre, M235T gen bölgesi için MM polimorfizmi hipertansiyon ile ilişkili bulunurken, MT polimorfizminin hipertansiyon, alkol kullanımı ve aile öyküsü ile ilişkili olduğu görüldü. T174M gen bölgesi için ise TT polimorfizmi hipertansiyon ve alkol kullanımı ile ilişkili bulundu. Winkelmann ve ark. (1999) ve Sethi ve ark. (2003) gerçekleştirdikleri çalışmalarda M235T ve T174M gen polimorfizimlerinin kan basıncı ile ilişkili olduğunu bulurken, Pilbrow ve ark. (2007) T174M gen bölgesindeki polimorfizimlerin kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, Spiridonova ve ark. (2000), Nair ve ark. (2003) ve Lanz ve ark. (2005) yaptıkları çalışmalarda gen polimorfizimleri ile risk faktörleri arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, KAH grubunda bulunan kişiler kolesterol düşürücü ilaç tedavisi aldıkları için total kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu yüzden, total kolesterol ve LDL değişkenleri analizlerden çıkarıldı.

Çalışmaya başlamadan önce, örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla bir güç analizi yapıldı. Güç analizi sonucuna göre, çalışmaya %80 güç ve %5 anlamlılık düzeyine göre 265 kişi KAH grubunda ve 265 kişi kontrol grubunda olmak üzere toplam 530 kişinin dahil edilmesine karar verilmişti. Ancak, çalışma süresinin sınırlı olması ve bu süre içerisinde güç analizi çerçevesinde belirlenen kişi sayısının polikliniklere başvurmaması nedeniyle çalışma 214 kişi KAH ve 200 kişi kontrol grubunda olmak üzere toplam 414 kişi ile sonuçlandırıldı.

Yaptığımız çalışma sonucunda, AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizminin KAH gelişiminde etkili bir faktör olabileceği sonucunda varıldı. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir. Sonuç olarak, bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmıyla çelişkili olsa da, diğer bir kısmıyla uyumluluk gösteren yaptığımız

bu çalışmada, AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizminin KAH gelişiminde etkili bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmacılar gelecek çalışmalarda, KAH ile ilişkili hipertansiyon, diyabet, HDL, LDL gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra CRP, lipoprotein-a, homosistein ve fibrinojen gibi yeni risk faktörlerinin de araştırılması önerilerine de katılıyoruz.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda, KAH'da rolü olduğu bilinen yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanımı, aile öyküsü, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid gibi risk faktörleri belirlendikten sonra, bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak KAH tansısı almış kişilerden oluşan bir hasta grubu ve KAH tanısı almamış kişilerden oluşan bir kontrol grubu belirlenerek çalışmaya başlandı.

Göğüs şikayeti ile T.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine veya Acil Polikliniğine başvuran ve yapılan KAG sonucuna göre KAH tanısı alan 214 (154 erkek, 60 kadın) hasta ve KAH tanısı almayan 200 (133 erkek, 67 kadın) kontrol olmak üzere toplam 414 kişi çalışmaya alındı. T.Ü. Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalında, DNA izolasyonu, PZR, RFLP ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılarak, KAH ile AGT geninin M235T ve T174M gen polimorfizimleri arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca, KAH ile ilişkili risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmamızda, öncelikle belirlenen risk faktörleri için (hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, aile öyküsü, HDL ve trigliserid) tek değişkenli analizler gerçekleştirildi. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda; yaş (KAH=63.1±12.2, kontrol=54.1±14.3), hipertansiyon (KAH=%66.5, kontrol=%45.7), diyabet (KAH=%37.9, kontrol=%23.4), sigara içme durumu (KAH=%44.4, kontrol=%25.1), alkol kullanımı (KAH=%23.0, kontrol=%9.9), aile öyküsü (KAH=%24.2, kontrol=%12.0) ve HDL'nin (KAH=39.4±10.6, kontrol=42.6±13.2) KAH ile ilişkili olduğu ortaya kondu (p<0.05). Buna göre, KAH grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, hipertansiyon, diyabet, sigara içme durumu, alkol kullanımı ve aile öyküsü sıklıkları KAH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bununla birlikte, HDL seviyesi

ortalamasının kontrol grubunda KAH grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte, cinsiyet (KAH=154/60, kontrol=133/67) ve trigliserid (KAH=148.3±97.8, kontrol=143.5±93.3) ile KAH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Daha sonra, M235T ve T174M gen bölgelerindeki polimorfizimlerin KAH ile ilişkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, M235T gen bölgesi için TT, MM ve MT genotip sıklıkları KAH grubunda sırasıyla 20 (%9.9), 70 (%34.5) ve 113 (%55.7), kontrol grubunda sırasıyla 7 (%3.5), 75 (%37.5) ve 118 (%59.0) olarak gerçekleşti. Buna göre, M235T'nin genotip sıklıkları arasında TT, KAH grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). T174M gen bölgesi için TT, MM ve MT genotip sıklıkları ise KAH grubunda sırasıyla 166 (%79.0), 11 (%5.2) ve 33 (%15.7), kontrol grubunda sırasıyla 161 (%80.5), 5 (%2.5) ve 34(%17.0) olarak bulundu. Bu sonuca göre, T174M için KAH ve kontrol grubu arasında genotip sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Ayrıca, her iki gen bölgesi için allel dağılımları ile KAH arasındaki ilişki araştırıldı. M235T gen bölgesi için T ve M allel sıklıkları KAH grubunda sırasıyla 153 (%37.7) ve 253 (%62.3), kontrol grubunda sırasıyla 132 (%33.0) ve 268 (%67.0) olarak bulunurken, T174M gen bölgesi için ise T ve M allel sıklıkları KAH grubunda sırasıyla 365 (%86.9) ve 55 (%13.1), kontrol grubunda sırasıyla 356 (%89.0) ve 44 (%11.0) olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, her iki gen bölgesi için allel dağılımları ile KAH arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Yukarıda tek değişkenli analizlerde KAH ile ilişkili olduğu bulunan risk faktörleri çoklu lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Yapılan analiz sonucunda, hipertansiyon (OR=2.523, %95GA: 1.441-4.418,  $p<0.05$ ), HDL (OR=0.975, %95GA: 0.952-0.999,  $p<0.05$ ), alkol kullanımı (OR=2.498, %95GA: 1.093-5.172,  $p<0.05$ ) ve aile öyküsü (OR=2.357, %95GA: 1.077-5.155,  $p<0.05$ ) KAH ile ilişkili bulundu. Buna göre, hipertansiyon varlığı ve alkol kullanımı KAH riskini 2.5 kat ve aile öyküsünün olması KAH riskini 2.4 kat arttırmaktadır. Buna karşın, HDL seviyesindeki 10 mg/dl'lik artış KAH riskini %25.6 azaltmaktadır.

Bunlara ek olarak, M235T ve T174M gen bölgelerindeki TT, MM ve MT polimorfizimlerinin risk faktörleri ile ilişkileri araştırıldı. Buna göre, M235T için MM polimorfizmi hipertansiyon (KAH=%63.4, kontrol=%36.6), diyabet (KAH=%61.0, kontrol=%39.0) ve sigara içme durumu (KAH=%64.3, kontrol=%35.7) ile ilişkili bulunurken ( $p<0.05$ ), MT polimorfizmi hipertansiyon (KAH=%57.9, kontrol=%42.1), sigara içme durumu (KAH=%66.2, kontrol=%33.8), alkol kullanımı (KAH=%86.2, kontrol=%13.8) ve

aile öyküsü (KAH=%67.4, kontrol=%32.6) ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). T174M için MT polimorfizmi aile öyküsü (KAH=%81.8, kontrol=%18.2) ile ilişkili bulunurken ( $p<0.05$ ), TT polimorfizmi hipertansiyon (KAH=%62.0, kontrol=%38.0), diyabet (KAH=%60.0, kontrol=%40.0), sigara içme durumu (KAH=%66.3, kontrol=%33.7) ve alkol kullanımı (KAH=%80.5, kontrol=%19.5) ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ).

Yukarıda gerçekleştirilen tek değişkenli analizler sonucunda TT, MM ve MT polimorfizimleri ile ilişkili olduğu bulunan risk faktörleri kullanılarak çoklu lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. Bu sonuçlara göre, M235T gen bölgesi için MM polimorfizmi hipertansiyon (OR=3.467, %95GA: 1.525-7.882,  $p<0.05$ ) ile ilişkili bulunurken, MT polimorfizmi hipertansiyon (OR=2.230, %95GA: 1.016-4.896,  $p<0.05$ ), alkol kullanımı (OR=4.110, %95GA: 1.267-13.337,  $p<0.05$ ) ve aile öyküsü (OR=2.843, %95GA: 1.042-7.852,  $p<0.05$ ) ile ilişkili bulundu. T174M gen bölgesi için ise TT polimorfizmi hipertansiyon (2.838, %95GA: 1.557-5.172,  $p<0.05$ ) ve alkol kullanımı (3.650, %95GA: 1.474-9.039,  $p<0.05$ ) ile ilişkili bulundu.

Sonuç olarak; gerçekleştirdiğimiz çalışmada hipertansiyon varlığı, düşük HDL seviyesi, alkol kullanımı ve aile öyküsü KAH ile ilişkili risk faktörleri olarak bulundu. Ayrıca, AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizminin de KAH ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

## ÖZET

Koroner Arter Hastalığı (KAH), multifaktöriyel bir hastalık olup hem çevresel hem de genetik faktörler etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, KAH'ın patogeneze katkıda bulunan aday genleri çalışmak, KAH'ın etyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilir. Anjiyotensinojen (AGT)'deki değişiklikler, güçlü bir damar daraltıcı etkiye sahip olan anjiyotensin-II ve plazmadaki AGT seviyelerinin değişimine sebep olduğundan, bu genin varyantlarının da KAH'ın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, KAH tanısı alan hastalarda AGT geninin M235T ve T174M gen bölgelerindeki polimorfizimlerin KAH ile ilişkisinin araştırılması ve KAH'a yol açtığı düşünülen olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, yaşları ve cinsiyetleri eşleşen 214 KAH hastası ve 200 kontrol alındı. M235T ve T174M gen polimorfizimlerini belirlemek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemleri uygulandı. PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülüp, etidyum bromür (EtBr) ile boyanarak ultraviyole (UV) ışık altında incelendi ve daha sonra RFLP yöntemi ile gen polimorfizimleri tespit edildi. Ki-kare testi kullanılarak gen polimorfizimleri ile KAH arasındaki ilişki araştırıldı ve çoklu lojistik regresyon kullanılarak KAH için risk faktörleri belirlendi.

M235T için genotip dağılımları arasında TT polimorfizmi, hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). T174M için ise genotip dağılımları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Hipertansiyon varlığı (OR=2.523, %95GA: 1.441-4.418,  $p<0.05$ ), düşük HDL seviyesi (OR=0.975, %95GA: 0.952-0.999,  $p<0.05$ ), alkol kullanımı (OR=2.498, %95GA: 1.093-5.172,  $p<0.05$ ) ve aile öyküsü (OR=2.357, %95GA: 1.077-5.155,  $p<0.05$ ) KAH ile ilişkili risk faktörleri olarak bulundu.

Bu sonuca göre, AGT'nin M235T gen bölgesindeki TT polimorfizmi KAH gelişiminde etkili bir faktör olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Anjiyotensinojen, M235T, T174M, Polimorfizm



## **INVESTIGATION OF ANGIOTENSINOGEN M235T AND T174M GENE POLYMORPHISMS IN CORONARY ARTERY DISEASE**

### **SUMMARY**

Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disease which plays an important role in the etiology of both environmental and genetic factors. Therefore, study of candidate genes that contribute to the pathogenesis of CAD can help us to understand the etiology of CAD. Because of changes in angiotensinogen (AGT) lead to changes in Angiotensin II which is a potent vasoconstrictor and plasma levels of AGT, variants of this gene is thought to play a role in the pathogenesis of CAD. In this work, we aimed to study the association between AGT M235T/T174M gene polymorphisms and CAD. Moreover, we intend to determine the possible risk factors that cause CAD.

The study included 214 cases with CAD and 200 age and sex matched controls. Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) methods are used to detect M235T and T174M gene polymorphisms. PCR products are run on 2% agarose gel, stained with ethidium bromide (EtBr), and then examined under ultraviolet (UV) light. After that, RFLP method is used to detect gene polymorphisms. Chi-square test was used to investigate the relationship between gene polymorphisms and CAD. Also, a multiple logistic regression is used to identify risk factors for CAD.

For M235T, TT polymorphisms were significantly higher in patients compared to controls ( $p < 0.05$ ). However, there is no significant difference between cases and controls for T174M gene polymorphisms ( $p > 0.05$ ). The presence of hypertension (OR = 2.523, 95% CI:

1.441-4.418,  $p < 0.05$ ), low HDL level (OR = 0.975, 95% CI: 0.952-0.999,  $p < 0.05$ ), alcohol consumption (OR = 2.498, 95% CI: 1.093-5.172,  $p < 0.05$ ) and family history (OR = 2.357, 95% CI: 1.077-5.155,  $p < 0.05$ ) were found to be associated with CAD.

According to this result, TT polymorphism in the AGT M235T can be an influential factor in the development of CAD.

**Key words:** Coronary Artery Disease, Angiotensinogen, M235T, T174M, Polymorphism

## KAYNAKLAR

1. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldiyar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25 Suppl):1-49.
2. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality, and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
3. Zengin H. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Exp Clin Med* 2012;29:101-106.
4. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996;24(1):8-15.
5. Cardinale D. Braunwald's heart disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (Eds). *A textbook of cardiovascular medicine* 9th ed. Saunders Elsevier medicine 2012;Ch90:52-53.
6. Boston C, Müniboğlu S. Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni polimorfizmi ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:441-448.
7. Xu QM, Ye Z, Hu BF, He L. Quantitative assessment of the effect of angiotensinogen gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007;116:356-1366.
8. Babunova BN, Minushkina OD, Zateishchikov AD, Sidorenko AB, Nosikov VV. Association of the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene with coronary heart disease in Ethnic Russians from Moscow. *Mol Biol* 2003;37(1):52-55.
9. Lanz RJ, Pereira CA, Lemos AP, Martinez E, Krieger EJ. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity. *Clin Chim Acta* 2005;362:176-181.
10. Kuo TL, Wang HC, Yang NI, Cheng WC, Liu HM, Chen YS, et al. Relation between M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and coronary artery disease in Taiwanese: An angiography-controlled study. *Acta Cardiol Sin* 2008;24:75-9.

11. Rader JD, Daugherty A. Translating molecular discovering into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008;451:904-913.
12. Heper C. Ateroskleroz. *Multidisipliner Kardiyoloji*. 2. Baskı. İstanbul: Format Matbaacılık; 2004:304-13.
13. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002:176-190.
14. Crawford MC, DiMarco JP, *Cardiology*. Philadelphia Mosby Company, 2001.
15. Ökmen E. Kalp krizinden korunma. *Actuel Medicine* 2005;13:18-26.
16. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233–241.
17. Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2(2):142-7.
18. Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. Endotheliopathies: clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: Loscalzo J, Shafer AI (eds). *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins;1998:901–924.
19. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:386-393.
20. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1983-92.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;40:19-26.
22. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
23. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Oqawa H, Morikami Y, Obata K, et al. Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery: difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarctrelated artery. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(4):752–758.
24. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90(1):5–11.
25. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ, Granz P, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325(22):1551–1556.
26. Vita JA, Keaney JF. Exercise: toning up the endothelium? *N Engl J Med* 2000;342(7):503–505.
27. Erol Ç. *Klinik Kardiyoloji*.3. Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 2004:9-15.
28. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery diseasem and acute coronary artery sendromes. *N Engl J Med* 1992;326(4):242-250.
29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–809.
30. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 1999;247(3):349–358.
31. Gimbrone MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155(1):1–5.

32. Boren J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight NT, Innerarity LT. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest* 1998;101:2658–2664.
33. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- $\beta$  is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460–462.
34. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding sites on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333–337.
35. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, Tangirala R, Fazio S, Lintan MF, et al. Disruption of 12/15-lipoxygenase diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 1999;103(11):1597–1604.
36. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13(2):197–204.
37. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96(1):60–68.
38. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, Potter-Perigo S, Briggs WH, Landschulz KT, et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001;276(17):13847–13851.
39. Gu L, Okada Y, Clinton S, Gerard C, Sukhova GK, Lippay P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2(2):275–281.
40. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 $^{-/-}$  mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394(6696):894–897.
41. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Griquaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(18):8264–8268.
42. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997;150(99):1687–1699.
43. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E (eds). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. New York, NY: Lippincott-Raven;1996:557–568.
44. Libby P, Geng Y-J, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996;7(5):330–335.
45. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.

46. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718–1720.
47. Watson AD, Leitinger N, Navab M, Faull KF, Hörkkö S, Witztum JL, et al. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J Biol Chem* 1997;272(21):13597–13607.
48. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC, Shesely EG, Smithies O, Maeda N. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(–/–) apoE(–/–) mice are ameliorated by enalapril treatment. *J Clin Invest* 2000;105(4):451–458.
49. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taquchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999;97(7):889–901.
50. Dong ZM, Capman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102(1):145–152.
51. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM-1) deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191(1):189–194.
52. Medina MA, Amores-Sanches MI. Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor? *Eur J Clin Invest* 2000;30(9):754–762.
53. Larbi A, Khalil A, Douziech N, Dupuis G, Guerard KP, Fülöp T. oxLDL induced inflammatory process during atherogenesis with aging. *Radiat Phys Chem* 2005;72:387–397.
54. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (editors). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press;2009.P 535-97.
55. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med* 2003;5(4):269-85.
56. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: part II: clinical implications. *Circulation* 2004;110(14):2066-71.
57. Wilhemsson C, Vein JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1(7904):415-420.
58. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138(11):891-7.
59. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:469-80.
60. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001; 345:1291-7.
61. Öbek A. İç Hastalıkları. Bursa Günes Kitabevi, 1990: 263-266.

62. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
63. Hamstern A, Walldius G, Dahlen G, Johansson B, De faire U. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors' myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59:223-235.
64. Yüksel H. Fibratlar ne zaman kullanılmalı? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:715-722.
65. Libby P. Atherosclerosis. *Sci Am* 2002;286:30-35.
66. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25(3):199-211.
67. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8-15.
68. Brewer HB. Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004;350(15):1491-1494.
69. Çam N, Ökmen E. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düşüklüğünü nasıl tedavi edeli? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:558-567.
70. Turgutalp K, Kıyıkım AA, Lokal renin anjiyotensin sistemi: Fizyolojik ve patofizyolojik etkinliği. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2011;4(1):1-6.
71. Timurkaynak T. Renin inhibisyonu nedir? etki mekanizması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37 (Suppl 7):5-14.
72. Brown MJ. Direct renin inhibition a new way of targeting the renin system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7(suppl 2):7-11.
73. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:1211-22.
74. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12(2):3-10.
75. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-71.
76. Johnston CI, Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues. *Am J Hypertens* 1997;10:306–310.
77. Atlas AS, The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007;13(8):9-20.
78. Pratt R, Itoh H, Gibbons G, Dzau V. Role of angiotensin in the control of vascular smooth muscle cell growth. *J Vasc Med Biol* 1991;3:25-29.
79. Itoh H, Mukoyoma M, Pratt R, Gibbons G, Dzau V. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;91:2268-2274.

80. Gibbons G, Pratt R, Dzau V. Vascular smooth vascular cell hypertrophy and hyperplasia: autocrine transforming growth factor beta-1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992;90:456-461.
81. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415-472.
82. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-251.
83. Horiuchi M, Achishita M, Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-621.
84. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-657.
85. Lucius R, Gallinat S, Busche S, Rosenstiel P, Unger T. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci* 1999;56:1008-1019.
86. Unger T, Chung O, Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, Hohle S, Meffert S, Stoll M, Stroth U, Zhu YZ. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996;14(suppl 5):95-103.
87. Funder JW. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Heart J* 2002;144:8-11.
88. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and endorgan protection: pharmacological rationale and evidence. *J Hypertens* 1998;16(suppl 7):S3-S9.
89. Kimura B, Sumners C, Phillips MI. Changes in skin angiotensin II receptors in rats during wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:1083-1090.
90. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:389-94.
91. Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:155-59.
92. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121:1244-1263.
93. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular. *Am J Cardiol* 2002;89:3-10.
94. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-476.
95. Laks MM, Morady F, Swan HJ. Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest* 1973;64:75-78.
96. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events: epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(suppl 2):27-37.



97. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000;52:11–34.
98. Berry C, Brosnan MJ, Fennell J, Hamilton CA, Dominiczak AF. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:247–255.
99. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:321–329.
100. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49:578–597.
101. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756–2767.
102. Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Takiuchi S, Moriguchi K, Fennessy PA, Higaki J, Ogihara T. Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages. *J Hypertens* 1999;17:537–545.
103. Katsuya T, Koike G, Yee WT, Sharpe N, Jackson R, Norton R, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:1600-1603.
104. Ichihara S, Yokota M, Fujimura T, Kato S, Hirayama H. Lack of association between variants of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Am Heart J* 1997;134:260-5.
105. Gardmann A, Stricker J, Humme J, Nguyen DQ, Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;145:309–314.
106. Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, Klein B, Böhm BO, Maier V, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J* 1999;137(4 Pt 1):698-705.
107. Spiridonova GM, Stepanov AV, Puzyrev PV, Kosyankova VT. Association between polymorphism T174M of the angiotensinogen gene and coronary atherosclerosis in the Tomsk Population. *Mol Biol* 2000;35(1):11–14.
108. Perez RCJ, Esparragon RF, Perera HO, Anabitarte A, Losada A, Medina A, et al. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1536-1542.
109. Nair GK, Shalia KK, Ashavaid TF, Dalal JJ. Coronary heart disease, hypertension, and angiotensinogen gene variants in Indian population. *J Clin Lab Anal* 2003;17:141–146.
110. Sethi AA, Nordestgaard GB, Steffensen R. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Am Heart Assoc* 2003;41:1202-1211.
111. İlhan N, Seçkin D, İlhan N, Özbay Y. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen T174M gene polymorphisms with coronary artery disease. *Adv Mol Med* 2005;1(4):181-188.

112. Seçkin D, İlhan N, Özbay Y, İlhan N. Koroner arter hastalığı ile anjiyotensinojen T207M ve Faktör II, Faktör V gen polimorfizmleri arasındaki ilişki. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(2):121-125.
113. Pilbrow PA, Palmer RB, Frampton MC. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *American Heart Association* 2007;49:322-327.
114. Zafarmand HM, van der Schouw TY, Grobbee ED, de Leeuw WP, Bots LM. The M235T polymorphism in the AGT gene and CHD risk: evidence of a Hardy-Weinberg equilibrium violation and publication bias in a meta-analysis. *Plosone* 2008;3(6):1-14.
115. Feritas IA, Mendonça I, Brion M, Sequeira MM, Reis PR, Carracedo A, Brehm A. RAS gene polymorphisms, classical risk factors and the advent of coronary artery disease in the Portuguese population. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:15.
116. Ragia G, Nikolaidis E, Tavridou A, Arvanitidis IK. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in coronary artery bypass graft surgery patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11(2):136-145.
117. Li X, Li Q, Wang Y, Li Y, Ye M, Ren J, Wang Z. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;0(0):1-6.
118. Sui X, Gao C. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies. *Mol Biol Rep* 2013;40:4439-4445.
119. Wang ZW. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:59-65.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekiller:	Sayfa
Şekil 1. Endotel hücre yapısının bozulmasıyla gelişen süreç.....	5
Şekil 2. Ateroskleroz oluşum süreci.....	7
Şekil 3. Proreninden renin ve aktif prorenin oluşumu.....	14
Şekil 4. Renin anjiyotensin sisteminin şematik gösterimi.....	15
Şekil 5. Kardiyovasküler süreçte Ang II'nin rolü .....	18
Şekil 6. Hasta ve kontrol PZR ürünlerinin AGT geninin T174M bölgesini içeren RFLP sonucunun %2.5'luk jelde yürütülmesi ve UV ışık altında incelenmesi.....	26
Şekil 7. Hasta ve kontrol PZR ürünlerinin AGT geninin M235T bölgesini içeren RFLP sonucunun %2.5'luk jelde yürütülmesi ve UV ışık altında incelenmesi.....	27
Şekil 8. Kontrol ve hasta grubuna ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri: A-Hipertansiyon, B-Diyabet, C-Sigara içme durumu, D-Alkol kullanımı, E- Aile öyküsü .....	30
Şekil 9. Kontrol ve hasta grubuna ilişkin kutu-çizgi grafikleri A-Yaş, B-HDL .....	31
Şekil 10. Gen bölgelerindeki allel dağılımları için kontrol ve hasta grubuna ilişkin bindirmeli çubuk grafikleri: A-M235T, B-T174M.....	32
<b>Tablolar:</b>	
<b>Tablo 1.</b> Kontrol ve hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	29
<b>Tablo 2.</b> Kontrol ve hasta grubunun M235T genotip ve allel dağılımları .....	31

<b>Tablo 3.</b> Kontrol ve hasta grubunun T174M genotip ve allel dağılımları .....	32
<b>Tablo 4.</b> Risk faktörleri için çoklu lojistik regresyon sonuçları .....	33
<b>Tablo 5.</b> M235T gen bölgesi genotiplerinin risk faktörleri ile ilişkisi .....	34
<b>Tablo 6.</b> T174M gen bölgesi genotiplerinin risk faktörleri ile ilişkisi .....	34
<b>Tablo 7.</b> M235T'nin MM genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları .....	35
<b>Tablo 8.</b> M235T'nin MT genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları .....	35
<b>Tablo 9.</b> T174M'nin TT genotipinin risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları .....	35
<b>Tablo 10.</b> Literatür çalışmalarının özetlenmesi .....	40

## ÖZGEÇMİŞ

**Bilge Eren YAMASAN**

**Doğum Tarihi:** 18.03.1987

### **EĞİTİM:**

**1994 - 1999 :** İlkokul - Atatürk İlköğretim Okulu (Aydın)

**1999 - 2001 :** Ortaokul - Emirbeyazıt İlköğretim Okulu (Muğla)

**2001 - 2004 :** Lise - Turgut Reis Lisesi (Muğla)

**2005 - 2009 :** Lisans - Muğla Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü

**2011 - 2013 :** Yüksek Lisans - Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

### **YAYIN LİSTESİ**

#### **Uluslararası Kongre ve Sempozyum Bildirileri:**

YAMASAN BE, BAKAY D, ÜNLÜ A, ERKAN O, KARLIKAYA C, SİPAHİ T. 24. Ulusal Biyofizik Kongresi konferansı dahilinde "24. Ulusal Biyofizik Kongresi Kongre Özet Kitapçığı" bildiri kitapçığındaki "Astım Hastalarında Endotelial Nitrik Oksit Sentaz İntron 4 VNTR Gen Polimorfizminin Araştırılması", 62 pp., İstanbul, Türkiye, Eylül 2012.

## **EKLER**

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARASTIRMA BAŞVURUSU ONAY BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/192				
	PROTOKOL ADI	Koroner Arter Hastalığında Anjiyotensinogen M235T ve T174M Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVAANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24/ 01					Tarih: 05.12.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Bilge Eren YAMASAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllü ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Barcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cengiz TUĞLU Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ  
Dekan a.  
Dekan Yardımcısı

## Ek 2

### Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.12.2012 tarih ve 24\01sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü olduktan sonra soracağınız sorular varsa ..... numaralı cep telefonundan Bilge Eren Yamasan' a başvurabilirsiniz.

#### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın bilimsel adı:** Koroner Arter Hastalığında Anjiyotensinojen M235T ve T174M Gen Polimorfizimlerinin Araştırılması.
- b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Kalp Hastalıklarına neden olabilecek genetik yatkınlığın araştırılması.
- c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** : Tevfik GÜLYAŞAR , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
- d. Araştırmanın içeriği:** Koroner Arter Hastalığı tanısı ile acile veya Kardiyoloji polikliniğe başvuran koroner anjiyografi yapılmaya karar verilen veya hastanemize müracat eden Koroner Arter Hastalığı tanısı olmayan sizlerden rutin olarak alınmış olan kandan 2 ml'si çalışmaya ayrılacaktır. Bu işlem için sizlere herhangi bir ilaç veya dışardan bir madde verilmeyecek. Araştırmamızın uygulaması hastalığın



teşhisinde alınan kandan 2ml alınarak yapılacağı için sizlerin sağlığına, maddi ve manevi varlıklarına hiçbir zararı veya riski yoktur. Alınan kanlarınızın, hastanemizin Biyofizik laboratuvarında, genetik analizleri yapılacaktır.

- e. **Araştırmanın amacı:** Koroner Arter Hastalığı, çok faktörlü bir hastalık olup hem çevresel hem de genetik faktörler Koroner Arter Hastalığın oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Koroner Arter Hastalığının oluşmasında ve gelişmesine katkıda bulunan aday genleri çalışmak, Koroner Arter Hastalığının sebebini anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada Koroner Arter Hastalığının nedenini anlamak için anjiyografik olarak Koroner Arter Hastalığı tanısı olan sizlerin genetik çeşitliliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.
  - f. **Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Araştırmamız klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik yüksek lisans tez çalışması niteliğine sahiptir.
  - g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 21 Aralık 2012 ve 1 yıl
  - h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 265 Hasta – 265 Kontrol
  - i. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 25 yaşın üstünde olup, Koroner Arter Hastalığı tanısı ile koroner anjiyografi yapılmasına karar verilen hastanın bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin dışında genetik yatkınlığını ortaya koymak amacıyla çalışmaya dahil edildi.
  - j. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Kan sayım tüpüne alınmış olan 2ml kan laboratuvarında özel işlemlerden (PZR ve RFLP teknikleri) geçirilerek M235T ve T174M adı verilen genlerin değişiklikleri araştırılacak.
2. **Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Herhangi bir risk veya rahatsızlıkla karşılaşılmayacaktır.
  3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Kardiyovasküler hastalıkların bilinen risk faktörlerinin ışığında bu hastalıklara neden olan genetik yatkınlığınızı hiçbir zarar görmeden ve normal rutin tanı- tedavi işlemleri sırasında vermiş olduğunuz kandan 2 ml'si ayrılarak bakılacaktır.
  4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Yok
  5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**

Araştırmanın yaratacağı herhangi bir zarar veya risk bulunmamaktadır. Diğer soruların cevaplandırılması için ..... numaralı telefonda Araş.Gör. Bilge Eren Yamasan'a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü Biyofizik Anabilim Dalından ulaşılabilirsiniz.

- 6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından karşılanacaktır.
- 7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Sizlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olma, çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra çalışmadan çekilme hakkı bulunmaktadır. Hasta olarak bu haklarınız vardır. Çalışmaya katılıp katılmamanız tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir.
- 8. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Sizlerin kimlik bilgileri kullanılmayacak, sizlerin protokol numaraları ile numaralandırılacak çalışma süresince veya sonrasında kimlik bilgileri hiçbir şekilde hiçbir yerde basılı, yazılı veya sözlü olarak kullanılmayacak.
- 9. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonunda sizlere bilgi verilmeyecektir ancak sizler araştırmanın sonucu hakkında bilgi almak isterseniz doktorunuza ulaşip öğrenebilirsiniz.

## **Gönüllünün Çalışmaya Katılma Onayı**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

**Gönüllünün; (El yazısı ile)**  
**yazısı ile)**

**Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El**

*Adı- Soyadı:*

*Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:*

*İmzası:*

*İmzası:*

*Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):*

*Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):*

.....

.....

.....

.....

*Tarih:*

*Tarih:*

**Açıklamaları Yapan Araştırmacının; (El yazısı ile)**

*Adı- Soyadı:*

*İmzası:*