

T.C.
OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KORONER ATEROSKLEROZİS TANISI ALAN
HASTALARA NUTRİGENETİK YAKLAŞIMLAR ve APOE
GEN İNCELEMESİ

Esra YÜCELLİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Didem ÖZKAN

İSTANBUL-2018

T.C.
OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KORONER ATEROSKLEROZİS TANISI ALAN
HASTALARA NUTRİGENETİK YAKLAŞIMLAR ve APOE
GEN İNCELEMESİ

Esra YÜCELLİ
152039103

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Didem ÖZKAN

İSTANBUL-2018

T.C
OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Y Ü K S E K L İ S A N S
T E Z O N A Y I

ÖĞRENCİNİN

Adı ve Soyadı : Esra Yücelli

Öğrenci No : 152039103

Anabilim/Bilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik

Tez Savunma Tarihi: 02.11.2018

Danışman : Dr.Öğr.Üyesi Didem Torun Özkan

Tez Savunma Saati: 12.00

Tez Konusu : Koroner Aterosklerozis Tanısı Alan Hastalara Nutrigenetik Yaklaşımlar ve Apo E Gen İncelemesi

TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin 28.Maddesi uyarınca yapılmış, sorulan sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin kabulu ve OYBİRLİĞİ'yle OYÇOKLUĞUYLA karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI (KABUL / RED / DÜZELTME)	İMZA
Dr. Öğr. Üyesi Didem Torun Özkan	Kabul	
Prof. Dr. M. Emel Alphan	Kabul	
Dr. Öğr. Üyesi Şule Şakar (İstanbul Arel Üniv.)	Kabul	

YEDEK JÜRİ ÜYESİ	KANAATI (KABUL / RED / DÜZELTME)	İMZA
Dr. Öğr. Üyesi Hande Öngün Yılmaz		
Dr. Öğr. Üyesi Nihan Çakır Biçer (İstanbul Kültür Üniversitesi)		

ÖZET

Ateroskleroz, tüm dünyada en yaygın damar tıkanıklığı nedeni olup, kardiyovasküler hastalıkların altında yatan temel bir faktördür. Lipitler ile doldurulmuş arterlerin multifokal, immuno-inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanan bu hastalıkta; arter duvarları bu yumuşak çökeltilerle kaplanır ve bunun sonucunda zamanla sertleşerek damarları darlaştırıp kan akımının engellenmesine neden olur. Ateroskleroz'da temel risk faktörleri genetik (kalıtsal) ve çevresel olarak tanımlanmaktadır. Çevresel faktörler için de beslenme önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmanın amacı; Türk popülasyonunda klinik olarak aterosklerozis tanısı alan hastalarda beslenme alışkanlıklarını belirlemek ve bunun doğrultusunda hastalıkla ilişkili gen olan Apolipoprotein E gen değişimlerini ilgili hastalarda saptayarak konuyla ilişkili ilk kez Türk popülasyonunda nutrigenetik yaklaşımları saptayabilmek olarak belirlenmiştir. İlgili tez çalışması, literatürde konuyla ilişkili yapılacak ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışma iki basamaklı olarak planlanmıştır. Çalışma 30 hasta gönüllü ile yapılmıştır. İlk aşamada klinik olarak aterosklerozis tanısı alan hastalarda beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. İkinci aşamada ise tanı alan hastalarda aterosklerozis ile ilişkili en önemli gen olan Apolipoprotein E (ApoE) geninin taraması yapılarak genetik değişimlerin ortaya konulması planlanmıştır.

Çalışmanın sonucunda 30 gönüllü katılımcıya yapılan Apolipoprotein E geninin taraması sonucu 7 kişide mutasyon/polimorfizm görülmüştür. Çalışmaya katılan gönüllü hasta katılımcıların beslenme ile ilgili veri sonuçları SPSS 15.0 programı ile elde edilmiştir. Katılımcıların ortalama yaş değeri 61,5 yıl bulunurken, ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değeri ise 28,72 kg/m² bulunmuştur. Çalışmanın beslenme ile ilgili bulguları Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015 verileri ile karşılaştırılarak yazılmıştır. Mutasyon/polimorfizm görülen hastaların beslenme durumu incelendiğinde beslenme ile mutasyon/polimorfizm arasında bireysel olarak ilişki bulunmaktadır, ancak genele bakıldığında zamanla anlamlı ilişkiler bulunamamıştır. Bu nedenle bu konu hakkında örneklerin sayısı artırılarak çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nutrigenetik, Aterosklerozis, Apo E geni, Akdeniz diyeti

ABSTRACT

NUTRIGENETIC APPROACHES & APO E GENE SCREENING IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerosis is the most common cause of vascular occlusion all over the world and is the main factor underlying cardiovascular diseases. This disease is defined as multifocal, immuno-inflammatory disease of arteries filled with lipids. The arterial walls are covered with these soft sediments and as a result, they harden over time, narrowing the veins and preventing the blood flow. The main risk factors in atherosclerosis are genetic and genetic. Nutrition also has an important place for environmental factors.

Purpose of the study is to determine the nutritional habits in patients with clinical diagnosis of atherosclerosis in the Turkish population and to determine the nutrigenetic approaches in the Turkish population for the first time related to the disease by detecting the gene-related changes of Apolipoprotein E gene in the patients. The related thesis work is important in terms of being the first study in the literature related to the subject.

This study was planned as a two-step. The study consisted of 30 volunteers. In the first stage, it was aimed to determine the dietary habits of patients with clinically diagnosed atherosclerosis. In the second stage, it was planned to screen the gene of Apolipoprotein E (ApoE) which is the most important gene associated with atherosclerosis in the diagnosed patients.

At the end of the study, mutation/polymorphism was observed in 7 subjects as a result of the screening of Apolipoprotein E gene to 30 volunteer participants. Nutritional data of the participants were obtained by SPSS 15.0 program. The mean age of the participants was 61.5 and the mean BMI was 28.72 kg / m². Findings of the study which were related to nutrition were compared with TUBER 2015 data. When the nutritional status of patients with mutation/polymorphism was examined, there was an individual relationship between nutrition and mutation/polymorphism, but no significant relationships were found in general. Therefore, more studies in this field are needed.

Key words: Nutrigenetic, Atherosclerosis, Apo E gene, Mediterranean diet

ÖNSÖZ

Birlikte çalışmaya başladığımız ilk andan itibaren çalışmamızın her aşamasında yanımda olan, bu tezin ortaya çıkmasında çok büyük emeği ve desteği olan tez danışmanım Öğretim Üyesi Dr. Didem Torun Özkan'a, laboratuvar çalışmalarımız boyunca bizimle birlikte olan Gülsüm Güney hocamıza çok teşekkür ederim. Çalışmamıza göstermiş oldukları desteklerinden dolayı Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı doktorlarından Doç. Dr. İ.Doğu Kılıç ve Oğuz Kılıç'a teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca beslenme bilimini öğrenmeme ve bu yolda yol göstericim olan tüm Okan Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümü öğretim üyelerine çok teşekkür ederim.

Son olarak her zaman ve her durumda yanımda olan aileme ve tezimin hazırlanması süresince desteğinden ve yardımlarını esirgemeyen kız kardeşim Sena Nur Yücelli'ye çok teşekkür ederim.

BEYAN

Bu çalışmamın, kendi tez çalışmam olduğunu, tezde kullanılan bilgileri etik kurullar içinde elde ettiğimi, daha önce üretilmiş olan ve yararlandığım bütün bilgi, fikir ve yorumları akademik kurallar içinde kullandığımı ve kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Esra YÜCELLİ



İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	iv
BEYAN	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aterosklerozis Tanımı, Dünya’da ve Türkiye’deki Durumu	3
2.2. Aterosklerozis Patogenezi	4
2.3. Ateroskleroz Neden Olan Risk Faktörleri	7
2.3.1. Ateroskleroz ve Dislipidemi İlişkisi	8
2.3.2. Ateroskleroz ve Hipertansiyon İlişkisi	8
2.3.3. Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus	9
2.3.4. Ateroskleroz ve Yaş- Cinsiyet İlişkisi	9
2.3.5. Ateroskleroz ve Sigara Kullanımı.....	10
2.3.6. Ateroskleroz Genetiği	10
2.4. Ateroskleroz Tedavisi	16
2.5. Ateroskleroz Tedavisinde Diyet Tedavisinin Rolü	17
2.6. Ateroskleroz Tedavisinde Nütrigenetik Yaklaşımlar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırma Modeli.....	26
3.2. Evren ve Örneklem.....	26
3.3. Veri Toplama Tekniği.....	26
3.4. Veri Toplama Araçları.....	27
3.5. Yöntemler	27
3.5.1. DNA İzolasyonu	27

3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	29
3.5.3. Agoroz Jel Elektroforezi	29
3.5.4. PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu	30
3.5.5. DNA Dizi Analizi	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKÇA	56
EKLER	62



TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyet dağılımları.....	35
Tablo 2. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı...	35
Tablo 3. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlerine göre BKİ grupları dağılımı.....	36
Tablo 4. Araştırmaya katılan kişilerin beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi	37
Tablo 5. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre besin gruplarının tüketim sıklığı.....	38
Tablo 6. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre ekmek türü seçimleri dağılımı.....	40
Tablo 7. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre yağ ve yağlı besin tercihleri tüketim durumları.....	41
Tablo 8. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre yaşam tarzı değişiklikleri durumu.....	42
Tablo 9. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre sağlık davranışları dağılımı	43
Tablo 10. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre mutasyon/polimorfizm görülme durumu ile 1. ve 2. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu	44
Tablo 11. BKİ değerinin >25 olma durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu.....	45
Tablo 12. Kırmızı et tüketimi ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu	46
Tablo 13. Doymuş yağ tüketmeme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu.....	47
Tablo 14. Doymamış yağ tüketme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu.....	48
Tablo 15. 1. Derece akrabalarında (anne,baba,kardeş,çocuk) ateroskleroz görülme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu.....	49
Tablo 16. 2. Derece akrabalarında (dede,nene,dayı,amca,hala,teyze) ateroskleroz görülme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumunun.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil 1. Ateroskleroz oluşumu.....	5
Şekil 2. Hayvansal besin tüketimi ve ateroskleroz ilişkisi.....	6
Şekil 3. Amplifiye edilen ApolipoproteinE4 Geni 4. Ekzon bölgesi.....	29
Şekil 4. Örneklerin bir kısmına ait %2'lik agaroz jel elektroforezi.....	32
Şekil 5. Değişimlerin ApoE4 genine ait dizide gösterilmesi.....	33
Şekil 6. ApoE4 geni 4. Ekzon Ensembl/ rs1249355043 no'lu c. 3122 G>A değişiminin hasta ve kontrolde gösteri.....	34
Şekil 7. ApoE4 geni 4. Ekzon rs7412/HGMD_86003 c.3137 C>T değişiminin kontrol ve hasta bireyde gösterilmesi.....	34

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABCA1	:ATP- bağlayıcı kaset taşıyıcısı
ADA	:Amerikan Diyabet Birliği
AHA	:Amerikan Kalp Birliği
Apo A	:Apolipoprotein A
Apo A4	:Apolipoprotein A4
Apo A5	:Apolipoprotein A5
Apo B	:Apolipoprotein B
Apo C	:Apolipoprotein C
Apo E	:Apolipoprotein E
Apo E2	:Apolipoprotein E2
Apo E3	:Apolipoprotein E3
Apo E4	:Apolipoprotein E4
BKİ	:Beden Kütle İndeksi
CETP	:Kolesteril Ester Transfer Proteini
CRP	:C- Reaktif Protein
Cu	:Bakır
DASH	:Dietary Approach to Stop Hypertension
DHA	:Dokzahekzaenoik Asit
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EAS	:Avrupa Ateroskleroz Derneği
eNOS	:Nitrik Oksit Sentezi
EPA	:Eikozapentaenoik Asit
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESR1	:Östrojen Reseptörü 1
Fe	:Demir
GAL	: Galanin Reseptörleri
HDL	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGMD	:İnsan Gen Mutasyon Veritabanı
IL-6	:İnterlökin 6
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	:Lesitinkolesterilasiltransferazın

LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOH	:Heterozigot Kaybı
Lp A	:Lipoprotein A
LPL	:Lipoprotein Lipaz
MTHFR	:Metilen Tetrahidro Folat Redüktaz Enzimi
MSI	:Mikrosatellit Kararsızlığı
n-3	:Omega 3
n-6	:Omega 6
NADPH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NCBI	:National Center for Biotechnology Information
NO	:Nitrik Oksit
oxLDL	:Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PSRC1	:Prolin/Serin Zengin Sarmal Bobin Protein 1
PUFA	:Çoklu Doymamış Yağ Asidi
ROS	:Reaktif Oksidatif Stres
SNP	:Tekli Nükleotid Polimorfizmi
TAF8	:TATA Kutusu Bağlama Proteini İlişkili Faktör 8
TMA	:Trimetilamin
TMAO	:Trimetilamin oksidaza
TNF α	:Tümör Nekrozis Faktör alfa
UCP3	:Ayrılma Proteini 3
VLDL	:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
V-WF	:von Willebrand Faktör
χ^2	:Ki Kare

1.GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde ateroskleroz ve komplikasyonları en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ateroskleroz gibi önemli kardiyovasküler hastalıkların oluşumunun altında yatan pek çok neden olduğu bilinmektedir. Diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların ateroskleroz oluşumunu hızlandırmaya sebep olduğu daha önce yapılmış araştırmalar ile desteklendiği görülmüştür. Sedanter yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları, sigara içmek, düzensiz uyku durumu gibi pek çok çevresel faktör ateroskleroz oluşumunu etkilemektedir ve bu çevresel faktörler düzeltildiğinde hastalığın oluşma riski de oldukça düşmektedir. Özellikle beslenme bu hastaların patofizyolojisinin düzelmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan pek çok araştırmaya göre ateroskleroz riskini arttıran faktörlerin başında farklı beslenme kültürleri de önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle de gıda bazlı biyoaktif bileşiklerin ateroskleroz oluşumundakini rolünün araştırılması günümüzde oldukça büyük ilgi görmektedir (1,2).

Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda ve uluslararası konsorsiyumda hastalıklarla ilgili yeni genetik varyantların tanımlanmasındaki büyük başarı sayesinde son on yılda nutrigenetik ya da gen-diyet etkileşimi alanında belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir. Gen-diyet etkileşiminin amacı, geleneksel “tek bedenlik-tüm” diyet tavsiyesinin aksine, kişinin diyetini genetik geçmişine göre şekillendirmektir. Gen-diyet etkileşimlerine yönelik araştırmalar erken genetik tanı; klinik müdahalelerin uygulanabilmesi için elde edilecek bilgilere ulaşmak için çok önemlidir. Genetik tanı ile diyetin birlikte uygulanabilmesi hastalığa yakalanma riskini önleyecek veya hastalığın tedavisinde izlenecek yolu değiştirecektir. Kişinin gen analiz sonucuna göre kişiye özel diyet tedavisi hastalıktan korunmak için önemli bir koruyucu sağlık hizmeti olacaktır (3).

Gen-diyet etkileşimi ile ilgili yurtdışında yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen ülkemizde bu konu ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce yapılmış araştırma örnekleri incelendiğinde *Apolipoprotein E (ApoE)* geninin ateroskleroz üzerinde etkisi olduğu görülmüştür ve total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol gibi kan yağları üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar incelediğinde konunun önemi ve daha fazla bu konu ile ilgili çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir (4,5).

Bu çalışmanın amacı, ateroskleroz tanısı almış kişilerin beslenme alışkanlıklarını incelemek ve bu kişilere aynı zamanda hastalıkla ilgili *ApoE* (*Apolipoprotein E*) gen taraması yaparak beslenme ve genetik ilişkisini saptayabilmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Aterosklerozis Tanımı, Dünya’da ve Türkiye’deki Durumu

Aterosklerozis kelime olarak eski Yunanca’da lapa anlamına gelen athera ve sertleşmeyi belirleyen sklerozisin birleşmesinden oluşmaktadır (6). Dünyada ve ülkemizde ateroskleroz ve komplikasyonları en önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre 2030 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin 24 milyon kişi olacağı düşünülmektedir ve bu tüm ölümlerin dörtte üçünden daha fazladır. Bu nedenle dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklarla mücadele büyük önem taşımaktadır. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların altında yatan temel bir faktördür ve lipitler ile doldurulmuş arterlerin multifokal, immuno-inflamatuar bir hastalığıdır. Arter duvarları bu yumuşak çökeltiyle kaplanır ve bunun sonucunda zamanla sertleşerek damarları darlaştırıp kan akımının engellenmesine neden olur (7).

Kronik kalp hastalıklarının epidemiyolojisine bakılacak olursa; ülkemizde yapılmış bir çalışma olan TEKHARF çalışması 1991 yılından beri izlenmekte olan eski ve yeni hastalardan oluşan bir kohort çalışmadır. 26 yıllık çalışmanın raporlarına göre;

1990 yılında ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon erişkinde 1.860.000 kalp hastası olduğu tespit edilmiş ve Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı %6,7 bulunmuş; bu değer erkeklerde %6,2, kadınlarda %7,3 olarak belirlenmiştir. Kalp hastalıkları içinde koroner kalp hastalıklarının prevalansı en yüksek oranda olduğu ve yaş gruplarına göre bakıldığı zaman ise 60-69 yaş grubunun en yüksek oranda olduğu görülmüştür. 2007-2008 tarama örnekleminde koroner kalp hastalıkları 1990 yılından beri yılda %6,4 hızında diğer bir ifadeyle 200 bin kişi arttığı gözlemlenmiştir. Bu dönemde 35 yaş ve üzerindeki nüfusun yılda %3,3 hızıyla yükseldiği tespit edilmiştir ve koroner kalp hastalıkları nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzına bağlı değişiklikler sonucu, yılda ortalama %3 arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanında yaş gruplarına göre 1990 verileri kıyaslandığında 50 yaş üstü grupta %80 artış olduğu gözlemlenmiştir.

26 yıllık izlem sonucu bulunan sonuçlarda mortalite oranlarına bakıldığı zaman en yüksek ölüm oranının %42 ile koroner hastalıklar kaynaklı olduğu görülmüştür. TEKHARF 45-74 yaş kohortunda 1990-2014 yılları arası koroner kalp hastalığı nedeni mortalite insidansı erkeklerde binde 7,3 ve kadınlarda 3,8 olduğu görülmüştür ve ortalama olarak koroner hasta sayısının yılda 140 bin kadar arttığı belirtilmiştir (8).

TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde koroner kalp hastalığı prevalansı ve bundan kaynaklı mortalite oranının belirgin olarak arttığı sonucuna varılmıştır, bulunan veriler Avrupa verileri ile karşılaştırıldığı zaman ülkemizden elde edilen verilerin Avrupa verilerinden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (8).

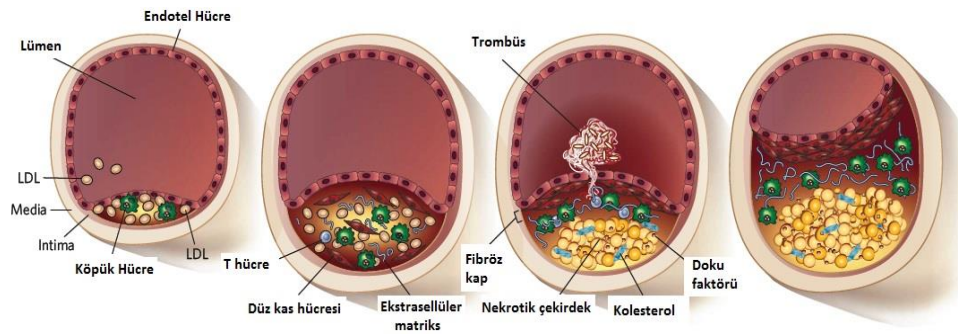
2.2. Aterosklerozis Patogenezi

Aterosklerozis, bağışıklık hücre aktivasyonu, lipidler ve sitokinlerin tümör nekrozis faktör alfa ($TNF\alpha$, interleukin- $I\beta$, interleukin-8 gibi) etkileşimi sonucu başlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Yüksek kan basıncı, yüksek LDL- kolesterol, diyabet gibi faktörler endotel hücrelerin işlevini olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuz etkileşim ise damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesinde ilk basamağı oluşturmaktadır (6). Bununla birlikte aterosklerotik süreci hangi olayın ya da olayların başlattığı tam olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili birçok hipotez bulunurken, monoklonal hipotez ve endotel hasarı en çok üzerinde durulan iki hipotezdir. Monoklonal hipoteze göre, aterosklerotik plağın kaynağı virüs, kimyasal ajan ve mitojenlerin etkisiyle neoplastik dönüşüm gösteren tek kas hücresidir. Endotel hasarına yanıt hipotezine göre ise, arter duvarının belli bölgelerinde endotel hücreleri hasara maruz kalırlar ve bu hasara hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, patojenler (virüsler, klamidya gibi mikroorganizmalar) veya homosistein gibi toksik maddeler neden olmaktadır (9). Endotel hasarı, endotel hücre fonksiyonunda değişikliklere ve önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve böylece aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır. LDL'nin aterojenik konsantrasyonları, endotelial nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında bir azalmaya yol açar. NO mevcudiyetindeki bu azalma, doğal LDL veya modifiye edilmiş LDL partiküllerinin varlığı ve NO'nun formasyon yoluyla bozulmasının bir sonucu olarak, endotelial nitrik oksit sentezinin (eNOS) konsantrasyonunda ve /veya aktivasyonunda bir azalma ile ilişkilidir. Süperoksit anyonları, redoks durumu ve NO arasındaki dengesizlik, protein nitrozilasyonu ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar reaktif oksijen türlerinin, reaktif oksidatif stres (ROS) ve / veya oksijen kullanımının artmış olmasının, endotelial disfonksiyona aracılık eden ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) seviyelerini arttıran süperoksit üretimi ile aterojenezde katkıda bulunduğunu göstermiştir. Oksitroller, oksidize yağ asitleri ve aldehidler gibi oxLDL'nin bileşenleri olan küçük okside lipitler, ROS üretiminin güçlü indükleyicileridir (9,10).

Vasküler duvardaki ROS, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), oksidaz, ksantin oksidaz ve eNOS gibi enzimler tarafından üretilir. Mitokondriyal elektron transport zincirinde hücre içi ROS oluşumu antioksidan mekanizmalar ile kontrol edilir. Yapılan araştırmalarda ROS oluşumunun mitokondri ile artmasının kaspaz aktivasyonu ve apoptoza yol açan sitokrom C salınımını tetiklediği gösterilmiştir (10). Büyük miktarda ROS oluşumu, hücre içi antioksidan savunmaya, nötrofil aktivasyonuna, protein modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına, aterosklerozun başlatılmasında temel etkenlere ve kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olabilir (10).

Endotel hücreler damarların iç duvarını kaplamanın yanında birçok önemli göreve sahiptirler. Endotel hücre faktörleri; düz kas hücre çoğalmasını, vasküler inflamasyonu, kan akışını, normal vasküler tonusu korumaktır. Ayrıca endotel hücreler bariyer görevi yaparak lökosit adezyonu, trombosit adezyonunu engellemektedir. Endotel hücrelerde meydana gelen bu bozulmalar ve hasarlar bu olayların aksamasına ve damar yapısının bozulmasına neden olur (11,12).

Şekil 1. Ateroskleroz oluşum şeması

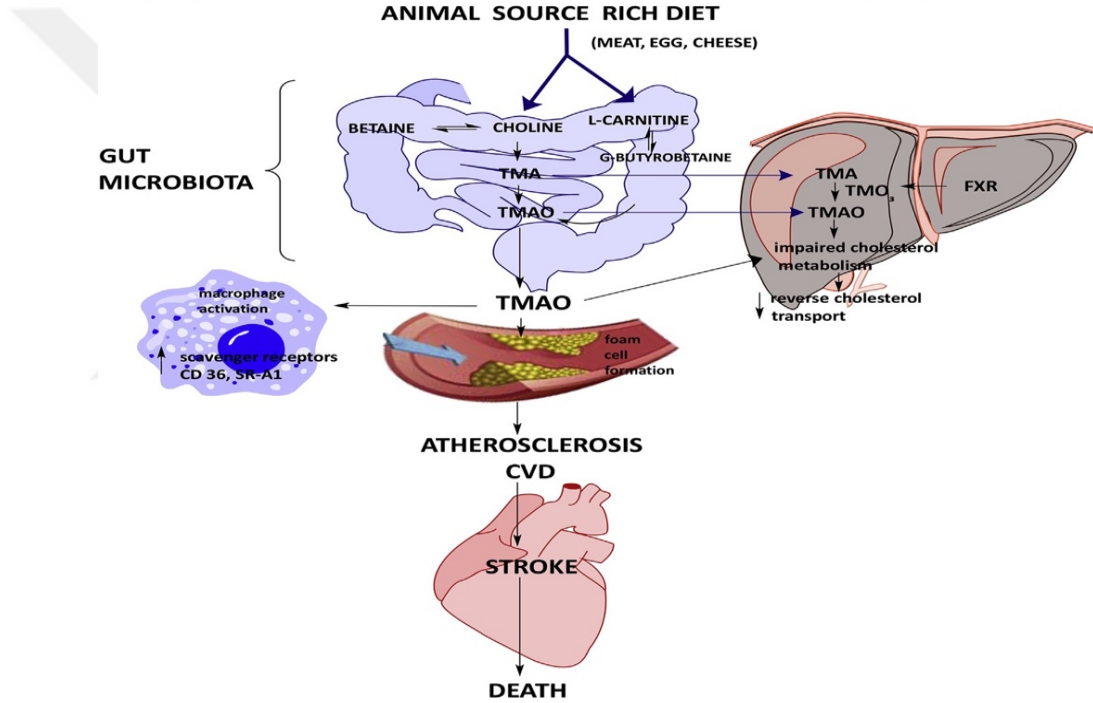


Kaynak 11'den alınmıştır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar; arteriyel duvarda bulunan matrikslerin protein yapılarının bozulması ile ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan son çalışmalara göre, sistein proteaz katepsinler, hücre dışı matrikslerin yeniden yapılanmasında önemli bir rol oynamaktadır ve ateroskleroza dayalı kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olmaktadır. Ateroskleroz ve anevrizma oluşumunun patogenezi, arteriyel ekstrasellüler matriksin önemli ölçüde proteolizini içerir (12).

Ateroskleroz etiyopatogenezine etki eden bir diğer etmen ise protein ağırlıklı beslenmedir. Diyette bulunan kolin ve fosfotidilkolinin; mikrobiyota tarafından metabolize olması sonucu trimetilamin (TMA) oluşmaktadır. Trimetilamin karaciğerde trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşmektedir. Plazma TMAO seviyesindeki artış ile ateroskleroz riskinin arttığı gösterilmiştir. TMAO trombositlerle etkileşerek hiperaktiviteye neden olmakta ve bu da trombüse eğilim yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda TMAO, pro-inflamatuar sitokinler ekspresyonu adezyon moleküllerinde artış ve vasküler inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir (13).

Şekil 2. Hayvansal besin tüketimi ve ateroskleroz ilişkisi



Kaynak 10'dan alınmıştır.

Hayvansal kaynaklı besinler, L-karnitin ve kolin belirli bakteriler tarafından metabolitlere özellikle de trimetilamin okside dönüşür. Bu bileşiklerin ise ateroskleroza yol açan köpük hücre oluşumunu teşvik ettiği görülmüştür (10).

Farelerle yapılan bir çalışmada, leptin eksikliği olan *ApoE* ^{-/-} farelerinde ateroskleroz ve tromboz geliştiği belirtilmiştir. Leptinin, inflamatuvar sitokinleri etkilemediği görülmüştür ancak aterosklerotik lezyon alanını ve karotid arterlerde kalınlaşmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumda, insanlarda leptin ve

koroner kalp hastalığının plazma seviyesi arasında pozitif korelasyon sağlayabileceği düşünülmektedir (14).

2.3. Ateroskleroza Neden Olan Risk Faktörleri

Ateroskleroz sürecini etkileyen pek çok majör ve minör faktör vardır. Bu faktörlerin bazıları değiştirilebilir faktörler olduğu gibi bazıları ise değiştirilemeyen faktörlerdir (11).

Major Risk Faktörleri

1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- a. Dislipidemi (Hiperkolesterolemi- HDL kolesterol düşüklüğü)
- b. Hipertansiyon
- c. Sigara
- d. Diabetes Mellitus

2. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a. Yaş
- b. Cinsiyet
- c. Kalıtım

Minör Risk Faktörleri

1. Hipertrigliseridemi
2. Fiziksel aktivite azlığı
3. Obezite
4. Stresli kişilik yapısı

Yeni Risk Faktörleri

1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler

- a. Fibrinojen
- b. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- c. Hiperhomosisteinemi
- d. Lipoprotein (a) yüksekliği
- e. Faktör-VII, Faktör-VIII, von Willebrand faktör (V-WF) yüksekliği

2. İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF- α gibi)

2.3.1. Ateroskleroz ve Dislipidemi İlişkisi

Dislipidemi, vücutta dolaşan tüm lipoproteinlerin metabolizmasında oluşan kalitatif ve kantitatif bozukluklar olarak tanımlanabilir. Lipoproteinlerin içerikleri vücutta sürekli olarak değişim halindedir (15).

Hiperkolesterolemi; ateroskleroz patogenezinde en önemli faktörlerden birisidir. Hiperkolesterolemide ilk gerçekleşen olay, endotel hücrelerinde intersellüler adezyondur. Endotelden salınan adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler okside LDL ile yüklü monositlerin bölgeye gelerek subendotelyal bölgede depolanmasını sağlarlar. Risk faktörleri devam ettikçe plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol inflamatuvar yanıtı artırır. Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken bir yandan ise inflamatuvar mediatörleri salmaya devam ederler. Damar duvarında devam eden bu lipid birikimi ise aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (16).

2.3.2. Ateroskleroz ve Hipertansiyon İlişkisi

Hipertansiyon; kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve kan basıncının kontrolü kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında önemli yere sahip olan hipertansiyon, kontrol altına

alındığında toplam hastalık yükünün %8,6 önleyebildiği, kardiyovasküler hastalık riskinde ise azalma meydana getirdiği yapılan araştırmada gösterilmiştir (17).

Aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur, çünkü kan basıncında oluşan artışlar endotel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu için ateroskleroz patogeneziinde rol oynamaktadır (18).

2.3.3. Ateroskleroz ve Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) genellikle obezite ile birlikte ve plazma insülin düzeyleri normal ya da yükselmiş olup hastalık, insülin direnci ile karakterizedir. Glukozun insülin ile başlayan regülasyonunda hücresel düzeyde bir defekt söz konusudur. Bu durum, aterosklerozu kolaylaştırmakta ve sürecinin erken başlamasına ve hızla ilerlemesine neden olmaktadır. Diyabetteki aterosklerozda bir çok mekanizma söz konusudur ve karmaşıktır. Diyabetli hastalarda aterosklerozun ilerlemesinde en önemli iki faktör insülin direnci ve hiperglisemidir. Birçok çalışma vasküler hücrelerdeki insülin direncinin aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bunların dışındaki diğer faktörler; abdominal obezite, endotel disfonksiyonu, sitokinlerin salınımı ve inflamasyon, nitrik oksit azalması, biyolojik antioksidanların azalması, trombüs oluşumu, lipoprotein modifikasyonu ve apoptoz'dur (19). Diyabetik makroanjyopati, diyabetli hastalarda ölümün başlıca nedeni olan serebro kardiyovasküler hastalıkların nedenidir ve bu hastalarda kaliteli yaşam süresinin kısılmasına neden olur (19).

Yapılan bir çalışmada, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. Vasküler homeostatikte meydana gelen değişiklikler endotel ve vasküler düz kas hücresi disfonksiyonuna bağlı olarak diyabetik makroanjyopatinin temel özelliklerinden birisidir (20).

2.3.4. Ateroskleroz ve Yaş-Cinsiyet İlişkisi

Koroner arter hastalığı oluşumunda değiştirilemeyen risk faktörlerinden olan yaş ve cinsiyet arasında önemli bir etkileşim vardır. Yapılan çalışmalara bakıldığında zaman erkeklerin %52'si kadınların ise %47'si koroner kalp hastalıkları nedeniyle ölmektedirler. Erkeklerde 45 yaş üzeri, kadınlarda ise 55 yaş üzeri önemli risk

faktörüdür. Yaşlanma ile birlikte serbest radikallerin artması ve antioksidan kapasitenin azalması koroner kalp hastalığı riskini arttırmakta ve süreci hızlandırmaktadır (20,21).

Erkekler ile kadınlar arasındaki süreç ilişkisine bakıldığında ise kadınların menopoz öncesi dönemde erkeklerden daha az koroner kalp hastalıklarıyla karşılaştıkları ancak post menopozal dönemde ise bunun tam tersi olduğu görülmüştür (20,21).

2.3.5. Ateroskleroz ve Sigara Kullanımı

Kardiyovasküler hastalıklar açısından sigara kullanımı önlenemez en önemli risk faktörlerinden birisidir. Yapılan bir araştırmada akut ve kronik sigara içiminin hem GlycA (gliko protein asetilasyonu) hem de yüksek hassasiyetli C reaktif protein (CRP) tarafından ilişkilendirilen inflamasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. GlycA ve yüksek hassasiyetli C- reaktif protein, sigara içiminden kaynaklanan kardiyovasküler hastalıklar yönünden en önemli göstergelerdendir (22).

Sigara içimi HDL-kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterol oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı Onat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (23).

2.3.6. Ateroskleroz Genetiği

Aterosklerotik sürece etki eden pek çok risk faktörü bulunmaktadır ve bu risk faktörleri içinde genetik risk faktörleri de önemli bir yer tutmaktadır. Hidrofobik yapılarından dolayı lipitler, plazmada lipoprotein adı verilen makromolekül kompleksler oluştururlar, lipoproteinler merkezlerinde nonpolar lipitler ve yüzeylerinde ise polar lipitleri taşıyan küresel moleküllerdir. Yapılarında apolipoprotein denilen özel yerleşimli proteinler bulundurulur. Genetik faktörler lipoprotein düzeylerini etkileyerek ateroskleroz oluşumunda önemli rol oynarlar. Lipoproteinlerin plazma düzeyleri ve metabolik hızları, yüzeylerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilmektedir ve apolipoproteinlerdeki genetik değişikliklerin ateroskleroz gelişiminde önemli faktörler arasında olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (24). Apolipoproteinler, 57 aminoasitten Apolipoprotein C-1 (*Apo C-1*), 4356 aminoasite apolipoprotein B-100 (*Apo B-100*) kadar değişik büyüklükte dirler.

Bütün apolipoproteinlerin temel yapısal görevleri lipid transportudur. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre kardiyovasküler hastalıklarla en çok ilişkili olduğu düşünülen genler; *Apolipoprotein A5 (APOA5)*, *ATP- bağlayıcı kaset taşıyıcısı (ABCA1)*, *Ayrılma Proteini 3 (UCP3)*, *Lipoprotein Lipaz (LPL)*, *Kolesteril Ester Transfer Proteini (CETP)*, *Galanin Reseptörleri (GAL)*, *Apolipoprotein E (APOE)*, *Apolipoprotein A4 (APOA4)*, *TATA kutusu bağlama proteini ilişkili faktör 8 (TAF8)*, *Prolin/serin zengin sarmal bobin protein 1 (PSRC1)* ve *Östrojen reseptörü 1 (ESR1)* gen varyantlarıdır ve bu genler serum lipid düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (8).

Apolipoprotein E (Apo E) Geni; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörleri için bağlanma görevi yapan ve bu reseptörlerle etkileşimi sonucu çeşitli vücut hücrelerinde kolesterol ve kolesterol açısından zengin lipoproteinlerin taşınmasına katılan bir plazma proteindir. İnsanlarda düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü veya *Apo E* eksikliği, yüksek plazma total kolesterol ve dolayısıyla hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (5). *Apo E* şilomikronlarda bulunan karaciğer ve periferik dokuda reseptörlerce tanınan bir lipoproteindir. *Apolipoprotein E* geni 19. kromozom üzerinde yer alır ve *Apolipoprotein CI* psödogenine bağlıdır. LDL reseptör geni ve *Apo CII* geni bu kromozomda yer almaktadır (25). Diyet toplam yağ, kolesterol ve yağ asidi kompozisyonundaki değişikliklere yanıt vermenin en potansiyel genetik belirleyicisi *Apolipoprotein E (Apo E)* genotipi olmuştur (26).

Apo E'nin üç esas izoformunun, tek bir gen lokusunda üç allelin ürettiği Apolipoprotein E2, E3 ve E4 olduğu kabul edilmiştir. Yapılan araştırmalarda, Apo E4 allelinin serum lipid profilinde neden olduğu değişiklikler yanında okside LDL ile de bağlantılı olduğu görülmüştür.

Human Gene Mutation Database (HGMD) verilerine göre *Apo E* genine ait 30'un üzerinde mutasyon gözlemlenmiştir ancak bu mutasyonların 14 tanesinde artmış kolesterol, trigliserit ve erken ateroskleroza neden olan ailesel disbetalipoproteinemi ile ilişkilendirilmiştir (25).

ApoE insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma ve uzun ömür arasındaki ilişkilerin çakıştığı birkaç genden biridir. Apolipoprotein E2/E3/E4 allelleri tarafından

tanımlanan polimorfizmler en çok incelenmiş olanlardır. E4 alleli incelendiğinde daha çok LDL konsantrasyonları ve total kolesterol ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, *ApoE* genotipi ve aday genlerin çalışmaları E4 allelinin kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığını göstermiştir. Ek olarak *ApoE* polimorfizmi ile sigara içimi ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler arasındaki gen- çevre etkileşiminin hastalık fenotipinin belirlenmesinde rol oynadığı belirtilmiştir. Bu çalışmalarda *ApoE* polimorfizmi, sigara, anjiyografik koroner arter hastalığı ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir (4,27).

Sigara içen kişilerde E4 alleli varlığı kardiyovasküler hastalık mortalitesini ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırdığı görülürken; sigara ve E4 alleli arasında kardiyovasküler olmayan mortalite arasında bir etkileşim görülmemiştir (4,27).

Akdeniz popülasyonunda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında *Apo E* polimorfizm ve LDL kolesterol konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede diyet tedavisi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmada; E2 taşıyıcılarının E3 den daha düşük bir kardiyovasküler insidansa sahip oldukları E4 taşıyıcılarının ise en yüksek insidansa sahip olduğu belirtilmiştir. Düşük doymuş yağ tüketiminin (toplam enerjinin %10'undan daha düşük) genetik etkisi gözlenmemişken, yüksek tüketimde E4 taşıyıcılarında kardiyovasküler hastalık riskini modüle ettiği gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada alkol tüketiminde *Apo E* polimorfizm ile ilişkisine bakılmıştır. Alkol tüketiminin lipit metabolizmasını etkileyerek bu polimorfizmde etkili olduğu gözlemlenmiştir (28).

APOA Geni; Lipoprotein A (Lp A) yapı olarak LDL molekülüne çok benzemektedir, lipid içeriği LDL ile hemen hemen aynıdır. Dış yüzeyi LDL gibi apoprotein B-100 ile çevrilmiştir farkı, lipoprotein A'nın dışında *Apolipoprotein A (Apo A)*'nin bulunmalarıdır. *Apo A*, *Apo B-100*'e tek bir disülfid bağı ile tutunmuştur. *Apo A* varlığı ile LDL molekülü Lp A özelliği kazanmaktadır. *Apo A* geni Lp A düzeylerini belirleyen en önemli faktördür, kromozom 6'da bulunur *Apo A* geninin alellerinin sayısı *Apo A* molekülündeki kringle 4 tip 2 sayısını yani *Apo A* molekülünün büyüklüğünü gösterir.

Bugüne kadar 34 değişik *Apo A* izoformu tanımlanmıştır. *Apo A* izoform boyu ile plazma Lp A düzeyleri arasında ters bir orantı vardır; *Apo A* izoformu ne kadar

büyükse plazma Lp A düzeyi o kadar düşük olmaktadır. Ateroskleroz ve Lp A ilişkisi araştırılırken aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu ve *Apo A* ile inflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğu unutulmamalıdır. LpA'nın aterojenik etkisinin LDL düzeyinin düşmesiyle ortadan kalktığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (29).

Apolipoprotein A-I ve Apolipoprotein A-II; HDL proteinin yaklaşık %90'ını oluştururlar ve *Apo A-I'in A-II'ye* oranı ise yaklaşık olarak 3:1dir. HDL'nin önemli yapısal bileşeni olmasının yanında *Apo A-I* lesitin kolesteril asil transferazın (LCAT) kofaktörü olarak görev yapmaktadır.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre *ApoA I* genindeki varyasyonlar kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu faktör olan plazma *ApoA I* ve HDL düzeylerini düşürerek dislipidemi ve ateroskleroz riskini yükselttiği gözlemlenmiştir (30).

Apo-IV ince bağırsak enterositlerinden sentez edilen bir glikoproteindir ve şilomikronların bir bileşenidir. *ApoA IV* dolaşımında trigliserid içeriği zengin lipoproteinlerin ve HDL metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. *ApoA IV*, apolipoprotein gen kümesi *APOAI/C3/AIV/AV* içinde yer alır. *ApoA IV* için birkaç yaygın genetik polimorfizm tespit edilmiştir. +347A>T gen polimorfizmi en yaygın bulunan değişimdir. Bu değişim sonucu threonin yerine serin aminoasidi kodlanır. Yapılan çalışmalarda *ApoA IV-S347* varyantının koroner kalp hastalığı için artmış bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (8).

Apolipoprotein A V geni, 11q23'de yer alan *APOAI-C3-AIV* gen kümesinin diğer bir parçasıdır. *ApoA V* plazma trigliserid düzeylerinin önemli bir düzenleyicisidir. Yapılan çalışmalarda T-1131 > C ve c.56C > G polimorfizmleri plazma trigliserid seviyeleri ile ayrıca HDL ve LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bunun yanında *ApoA V* genindeki T1131 >C ve c.56C>G polimorfizimlerinin kadında dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ve serum HDL düzeyini azalttığı tespit edilmiştir (8).

APO B Geni; *Apolipoprotein B (Apo B)* iki formda bulunur, *Apo B-100* ve *Apo B-48*. Her iki protein de bir yapısal genin translasyon ürünüdür. *Apo B-100* tek bir polipeptid olarak *Apo B* geninin tam olarak translasyonundan oluşurken, *Apo B-48* ise bu gende 2153. rezidüye denk gelen kodonda tek baz değişimi ile tam translasyonu

yapılamamış bir polipeptid ürünüdür. *Apo B-100* otozomal dominant geçişli hiperkolesterolemi nedenidir ve *Apo B-100* geninin 3500. kodonunda arginin yerine glutamin gelmesi ile oluşan bu defekt, LDL'nin karaciğerdeki LDL reseptör bağlama kapasitesindeki azalma ile ilişkilidir. *Apo B*'nin genetik polimorfizmi plazma lipit düzeylerini etkiler ve koroner kalp hastalıkları için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gözlemlenmiştir (21,30).

APO C3 Geni; *Apolipoprotein C1, C2 ve C3* LDL dışında bütün lipoproteinlerle ilişkilidir. En küçük apolipoprotein, *Apolipoprotein C3* predominant olarak VLDL-trigliserid metabolizmasını etkilemektedir.

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin lipoprotein lipaza (LPL) bağlanmasını baskılayan *Apo C3*, trigliseridden zengin lipoproteinlerin ve kalıntılarının da *Apo E* aracılığı ile LDL reseptöre bağlanarak karaciğere alınmasını baskılamaktadır. Yapılan çalışmalarda, *Apo C3* geninin promotor bölgesinde, insülin yanıt elementi içinde tanımlanan -482C>T polimorfizmi trigliserid düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (8,30).

C- Reaktif Protein (CRP); akut faz reaktanlarından biri olan *C- reaktif protein* artmış serum düzeyleri, ateroskleroz hastalarında kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk göstergesidir. *CRP* yüksekliği, plakta lipit birikmesine neden olan inflamasyonu göstermesinin yanında, doğrudan etkileri ile endotel işlev bozukluğuna da sebep olmaktadır. *CRP* sentezi, hem genetik hem de çevresel faktörlerle ilişkilidir. *CRP*'nin serumda artmış düzeylerinin ateroskleroz, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalıkları için risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, *CRP* genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) serum *CRP* seviyelerini etkilediği gözlemlenmiştir (8,31).

Lipoprotein Lipaz (LPL); Trigliserid katabolizmasında yer alan lipoprotein lipaz enzimi yağ ve kas hücrelerinde sentezlenir ve periferel dokulara serbest yağ asidi sağlanmasını düzenlemektedir. *LPL* ile şilomikronlardan ve VLDL'lerden salınan yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler olarak depolanmaktadır. *LPL*, plazma trigliserid ve HDL seviyelerinin regülasyonunda ve aterosklerotik süreçte etkili, trigliseridden zengin partiküllerin hidrolizini sağlayan bir enzimdir. *LPL* geni 8. Kromozomda yer almaktadır, genin 9. ekzonunda yer alan S447X polimorfizmi

proteinin 2 aminoasit eksik sentezlenmesine neden olmaktadır (8,32).

Kolesterli Ester Transfer Proteini (CETP); Kolesterli ester transfer proteini lipoproteinler arasında yüksek yoğunluklu lipoproteinlerden trigliserit bakımından zengin lipoproteinlere transferden sorumludur yani trigliserid ve kolesterol değişiminde rol oynayan bir enzimdir. Bu süreçte kolesterolün ters transportunda önem taşımaktadır bununla birlikte HDL katabolizmasında ve HDL alt-birim dağılımında yer almaktadır. 16 ekzondan oluşan *CETP* geni 16. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır, karaciğer, dalak ve yağ dokusunda eksprese olmaktadır.

CETP gen polimorfizmleri genellikle *CETP* aktivitesi ve HDL kolesterol seviyelerinde değişime neden olmaktadır. En sık rastlanan polimorfizm ise Taq1B genin 1. intronunda 279. nükleotid pozisyonunda guaninin adenine değişimi sonucu oluşmaktadır. Taq1 B polimorfiziminin B1 ve B2 olarak iki alleli bulunmaktadır (8,33).

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Enzimi (MTHFR); MTHFR enzimi homosistein artışının en sık genetik nedenidir. Azalmış enzim aktivesi sonucu gelişen T mutasyonu amino asidin 677. noktasındaki Alanin yerine valin aminoasidi gelmesi ile oluşmaktadır. Homozigot mutasyonu (TT genotip) daha nadir olmakla birlikte özellikle de düşük folat seviyeleri ile birlikte ise daha yüksek homosistein düzeyleri gözlemlenmiştir. Diğer bir *MTHFR* gen polimorfizmi ise 1298. pozisyonda glutamat aminoasidi yerine alanin aminoasidi gelmesi ile oluşur. Bu mutasyonlar homosistein düzeylerinde artışa neden olabilmektedir ve artmış homosistein düzeylerinin koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi bilinmektedir (21). *MTHFR* geninde meydana gelen polimorfizmler B grubu vitaminlerin işlevlerini yavaşlatabilmektedir. Bu durumda, homosistein düzeyi yükselerek kalp krizi riskinde artışa yol açabilmektedir (34).

ABCA1 Geni; ATP- bağlayıcı kaset taşıyıcısı (ABC) ailesinin bir üyesi olan ABCA1 geni 9q31 bölgesinde, 50 ekzona sahip olan 70 kb uzunluğunda oldukça büyük bir gendir. 2261 amino asitlik bir integral membran proteini kodlamaktadır. Hücre membranının bir yanından diğer yanına uzanan bir protein olan *ABCA1* kolesterol akışı için önemlidir. Kolesterol ester depolarından salgılanan kolesterol plazma membranında birikmektedir. Bunun sonucunda kolesterol düzeyleri yükseldikçe *ABCA1*'e bağlanan ATP'nin fazla kolesterolü membranın dışına atmak üzere hidrolize olduğu bilinmektedir. Dolaşıma geçen kolesterol lipitten fakir *ApoA I* tarafından alınır bu işlem

ise fazla kolesterolün karaciğere taşınmasını ve orada eliminasyonunu sağlamaktadır. *ABCA 1* geninde çok sayıda polimorfizm belirlenmiştir ancak bunların 10 tanesi genel popülasyonda ateroskleroz riski ve lipid düzeylerindeki değişiklik ile ilişkilendirilmiştir (35).

2.4. Ateroskleroz Tedavisi

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği'nin (EAS) açıkladığı klinik uygulamada kalp damar hastalıklarından korunma kılavuzuna göre üç temel prensip vardır (36);

1. *Bilinen yüksek risk özellikleri ile kişinin kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek,*
2. *Risk durumuna göre hedef LDL kolesterol düzeyini ve girişim gerekliliğini değerlendir,*
3. *Hedefe ulaşmak için yaşam biçimi tedavisi ve beraberinde risk durumuna göre hangi oranda LDL kolesterol düşürücü gerekiyorsa o orana uygun dozda statin başla.*

1. **Toplam Risk Değerlendirme;** Kılavuzlarda dislipidemili hastanın değerlendirilmesine önceden olduğu gibi, SCORE tablosu veya HeartScore kullanılarak toplam risk değerlendirmesi ile başlanmaktadır. Ancak sınıflandırmaya yeni bir parametre olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol de eklenmiştir. Yüksek ve çok yüksek risk grubundaki hastalar listesine kronik böbrek yetersizliği hastaları da katılmıştır.
2. **Yaşam Tarzı Değişikliği;** diyet, egzersiz ve yaşam tarzı ile ilgili değişiklikler kardiyovasküler hastalıklara yakalanma açısından değiştirilebilir önemli faktörlerdir.
3. **İlaç Tedavisi;** yeni kılavuzlara göre ilaç tedavisi sadece yüksek risk grubuna önerilmiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde kişi yüksek risk grubunda olsa bile 3 ay yaşam tarzı değişimi ile izlem sonrasında yeni risk değerlendirmesi yapılarak ilaç başlanması uygun görülmüştür.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü koroner kalp hastalığının kontrolü ve tedavisine yönelik rehber hazırlamıştır. Rehberde risk derecelerine göre tedavi yöntemleri belirlenmiştir (6).

1. *Çok yüksek riskli bireyler; Kalp hastalığı tanısı alan ve risk faktörlerinden bir ya da*

fazlası bulunan kişiler: Diyabet, dislipidemi (trigliserit 200 mg/dl ve üstü, HDL 40 mg/dl altı), sigara içmek

2. Yüksek riskli bireyler; Kalp hastalığı tanısı alan 10 yıllık kalp krizi geçirme riski %20'den yüksek ve diğer risk faktörlerinden bir ya da daha fazla bulunan

3. Orta riskli bireyler; kalp hastalığı risk faktörlerinden 2 ya da daha fazla bulunan ve 10 yıllık kalp krizi geçirme riski %10'dan az olan

4. Düşük riskli bireyler; hiç risk faktörü bulunmayan ya da bir tane risk faktörü bulunan

Tedavide temel hedef aterosklerozisin oluşumunda en önemli faktör olan LDL kolesterol düzeyini istenen düzeye düşürmektir. Risk derecelerine göre istenen LDL kolesterol düzeyleri ise şöyledir; (6)

- *Çok yüksek riskli kişiler; Hedef LDL kolesterol seviyesi 70 mg/dl' ye düşürmektir. Bunun için ise diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi gerekmektedir.*
- *Yüksek riskli kişiler; Hedef LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dl'nin altına düşürmektir. Diyet ve egzersiz ile düşmüyorsa ilaç tedavisi gerekir.*
- *Orta riskli kişiler; Hedef LDL kolesterolü 130 mg/dl altına düşürmektir. Uygun diyet ve egzersiz ile bu hedefe ulaşılabilir.*
- *Düşük riskli kişiler; LDL kolesterol 130 mg/dl'nin üstündeyse uygun diyet ve egzersizle düşürülebilir. LDL kolesterol 190 mg/dl ve üstünde ise ilaç tedavisi gerebilir.*

2.5. Ateroskleroz Tedavisinde Diyet Tedavisinin Rolü

Diyet ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki son 50 yılda beslenme epidemiyolojisinde en aktif araştırma alanlarından biri olmuştur. Ateroskleroz'u tedavi etmek için ilk adımın belirli besin öğelerinin yararlı özelliklerine odaklanarak yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmek olduğunu belirlemek önemlidir.

Diyet, sağlığın korunmasında ve hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Diyetle birlikte, yaşa ve boya göre uygun kiloda olmak, alkol tüketimini azaltmak, sigara içmemek ve düzenli egzersiz yapmak kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte bireysel genetik farklılıklarda kronik hastalıklara yakalanma riski açısından önemli bir faktördür (37).

Yapılan çalışmalar sonucunda serum kolesterolün yükselmesinin

ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir. Kolesterol lipid grubundaki moleküllerden biridir. İnsan vücudunda kolesterolün bir kısmı vücut içinde üretilirken, bir kısmı ise dışarıdan besinlerle alınmaktadır.

Serum kolesterolünün çoğunun LDL ile taşındığı, doymuş yağ asitlerinden zengin yağların serum kolesterolü yükselttiği belirtilmiştir. Doymuş yağ asitlerinden zengin ve kolesterolü yüksek diyetle beslenmenin ateroskleroz oluşturduğunu ve aterosklerozun serum LDL kolesterol ile doğrusal, HDL kolesterol ile ters yönde etkileşim halinde olduğunu göstermiştir. Doymuş yağ asitleri serum LDL ve HDL kolesterolü yükseltirken, çoklu doymamış yağ asitleri her ikisini de düşürmekte, tekli doymamış yağ asitleri ise LDL kolesterolü düşürürken HDL kolesterolü etkilediği belirtilmiştir. n-3 yağ asitleri VLDL sentezini azaltarak serum trigliserit düzeyini düşürmektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden n-6 grubu tromboz oluşumunu hızlandırırken, n-3 grubu antitrombotik etkiye sahiptir (6).

Amerikan Kalp Birliği (AHA) kriterlerine göre hiperlipidemi yönetimi (38);

- *Öncelikli koruma için: LDL kolesterol <100 mg/dl, KVH olanlarda ise <70 mg/dl olmalıdır.*
- *İkinci hedef ise: Non HDL kolesterol (Toplam kolesterol-HDL kolesterol) <130 mg/dl olmalıdır.*

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre ise (38);

- *Öncelikli hedef: LDL kolesterol < 100 mg/dl, ikinci hedef: HDL kolesterol >40 mg/dl (erkeklerde), >50 mg/dl (kadınlarda)*
- *Dislipidemide eğer öncelikli hedef LDL kolesterol yüksekliği ise Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) önerdiği Step 2 diyeti kullanılır. Bu diyetle günlük enerjinin <7'sinin doymuş yağlardan, <30'unun toplam yağlardan karşılanması ve diyet ile kolesterol alımının <200 mg olması önerilmiştir.*
- *Yüksek trigliserid ve VLDL kolesterol düzeyleri tedavideki öncelikli hedef, ağorlık kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılmasının yanında <10'u doymuş ve çoklu doymamış yağlardan, <20'si ise tekli doymamış yağlardan gelecek şekilde beslenme programı hazırlanmalıdır. Eğer trigliserit 1000 mg/dl'den yüksekse tüm yağ türlerinin azaltılması gerekmektedir.*

- *Trans yağ asidinin toplam enerjiye katkısı < %1 olmalıdır.*
- *Diyette omega-3 yağ asidi artırılmalıdır. Çünkü omega-3yağ asidi glikoz transportunu ve glikoz oksidasyonunu artırır, hepatik VLDL yapımını azaltır.*

En yeni meta analizler de dahil olmak üzere yapılan bir çalışmada, 1960'lı yıllarda Akdeniz çevresinde yaşayan halkların beslenme şekli olarak tanımlanan geleneksel Akdeniz diyetinin birçok kronik hastalığı kardiyovasküler hastalıklar dahil önlemek için en etkili beslenme şekli olduğunu göstermektedir (39).

Akdeniz diyetinin başlıca özellikleri ise; bol miktarda zeytinyağı, bitkisel besinlerin yüksek miktarda tüketimi (sebze, meyve, baklagiller, tahıllar, kabuklu yemişler ve tohumlar), ılımlı miktarda kırmızı şarap tüketimi, balık, deniz ürünleri, fermente süt ürünleri (yoğurt, peynir), beyaz et, yumurta ve sınırlı miktarda kırmızı et ve işlenmiş et ürünlerinden oluşmaktadır. Bu diyetin içeriğindeki tekli doymamış yağ asitleri (zeytinyağı, fındık), çoklu doymamış yağ asitleri (balık), diyet lifi (tahıllar, sebzeler, meyveleri baklagiller), polifenoller (şarap, zeytinyağı, meyveler) gibi önemli besin bileşenleri kardiyovasküler hastalıkların diyet tedavisi süreci için önemli yer tutmaktadır. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma, kardiyovasküler hastalıkların biyobelirteçleri olan kan basıncı, glisemi, plazma kolesterol konsantrasyonları ve diğer biyolojik biyobelirteçleri üzerinde akdeniz diyetinin etkilerini incelemişlerdir (39).

Aterogeneze serbest oksijen radikallerin hücreye verdiği hasar söz konusudur, zeytinyağında bulunan antioksidan bileşiklerin ise (E vitamini ve fenolik bileşikler: hidoksitirozol, tirozol, oleuropein ve verbakosid) aterogeneze karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Fenollerin etkileri (40);

- ✓ LDL kolesterol oksidasyonunu önleme,
- ✓ Serbest radikaller ve toksik etkilerine karşı koruma,
- ✓ Trombosit agregasyonu ve tromboksan üretimini önleme,
- ✓ Antiinflamatuvar ajanların uyarılması,
- ✓ Nitrik oksit üretimini artırma, şeklinde sıralanabilir.

Bununla birlikte, Akdeniz diyetinin lipit profili üzerindeki etkileri ayrı olarak da incelenmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; zeytinyağı ve fındık gibi bazı gıdalarla takviye yapılan Akdeniz diyetinin düşük yoğunluklu lipoprotein

kolesterolünün plazma konsantrasyonlarını etkili bir şekilde azalttığı ve daha az aterojenik etkiye sahip olduğu görülmüştür bu durumda kardiyovasküler hastalık oluşumunun azalmasında etkili olduğunu göstermektedir (39).

Melatoninin lipit peroksidasyonunu engellediği, DNA'daki serbest radikal hasarını inhibe ettiği, ATP üretimini teşvik ettiği bilinmektedir. Melatonin, serbest radikal yakalama, dolaylı antioksidan aktivitesi ve önemli anti-inflamatuar özellikleri ile kalp sağlığını koruyucu özelliklere sahiptir. Melatoninin, endotel hasara, damar büzülmesine, trombosit agregasyonuna karşı korunma sağlaması ve inflamatuvar süreçlerin azalmasına katkı sağlaması nedeniyle iskemi-reperfüzyon aritmilerinin yarattığı hasara karşı iyileştirici etki yarattığı belirtilmiştir. Akdeniz diyetinin önemli besin kaynaklarından olan sebze ve meyveler özellikle, çilek, elma, üzüm, muz, kivi, biber, domates, kurubaklagiller, şarap ve zeytinyağı melatonin iyi kaynaklarından olduğu bilinmektedir. Tüm bu fitokimyasalları içinde barındırdığı için Akdeniz diyeti sağlıklı beslenme için önemli bir beslenme modelidir (41).

Antioksidan vitaminler üzerinde yapılan deneysel ve klinik bir çalışmanın sonucunda, antioksidan vitaminler çeşitli hayvan deneylerinde ateroskleroza geciktirmek için etkili olduğu görülmüştür ve insanlarda yapılan gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda bir koruma ile korelasyon ilişkisi bulunmuştur ancak klinik çalışmalarda, randomize çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitenin azalmasında hiçbir etkinlik göstermedikleri belirtilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen başka bir sonuca göre ise antioksidan vitaminlerin aksine Akdeniz diyetinin kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu bir etki göstermesidir (42).

Uyku süresi ve uyku kalitesi, kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Uyku sağlığı da beslenme alışkanlıkları gibi KVH için önemli yaşam tarzı değişikliği faktörlerindedir. Kısa uyku süresi, uykusuzluk semptomları ve yetersiz uyku kalitesi yağlı yiyeceklerin tercih edilmesi, kahvaltının atlanması, ev dışında yemek yeme, daha az posa alımı ve şekerli içecekler, enerji içecekleri gibi ürünlerin daha fazla tüketilmesi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gözlemlenmiştir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi önemli kronik hastalıkların beslenme tedavisinde Akdeniz diyetinin ne kadar önemli bir faktör olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Akdeniz diyeti aynı zamanda uyku

için önemli olan beyin fonksiyonlarını ve ruh halini de iyileştirmeye yardımcı olur (43).

Akdeniz diyeti anti inflamatuvar etkiye sahiptir ve oksidatif stresin azalmasına yardımcı olur. Akdeniz diyetinde özellikle tekli doymamış yağ asitleri çoğunlukla kullanılır bu yağ asitleri de LDL kolesterol seviyelerinin düşmesine sebep olur. Akdeniz diyeti ile kısa uyku süreleri ve uykusuzluk semptomları arasında da bir ilişki olabilir örneğin; akdeniz diyeti çeşitli düzeylerde melatonin ve serotonin içeren yüksek miktarda bitki ve tohum içermektedir. Serotonin ve melatoninin uyku ile alakalı beyin merkezleriyle etkileştiği bilinmektedir. Düşük serotonin seviyeleri uyku bozukluğuna neden olabilirken, melatoninin uyku başlangıcı için önemli bir faktör olduğu görülmüştür (43).

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde diyet tedavisinin etkinliği bilinmektedir ve yapılan bir çalışmada DASH diyeti (Dietary Approach to Stop Hypertension) ile kalp hastalıkları arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür. DASH diyetinin kan basıncı üzerinde kanıta dayalı yararlı etkileri bilinmektedir yüksek tansiyon üzerindeki etkisinin yanında kalp ve kan damarlarındaki fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir. DASH diyeti, meyvelerin, sebzelerin, tam tahılların, kümes hayvanlarının, balıkların, fındıkların ve az yağlı süt ürünlerinin tüketimini tavsiye ederken; kırmızı et, şekerleme ve şekerli içeceklerin tüketimini en aza indirmeyi hedefleyen bir diyet kompozisyonudur (44).

Yapılan bir çalışmada Akdeniz diyeti ile DASH diyeti karşılaştırılmıştır. Akdeniz beslenme modelinin kardiyoprotektif etkisi hakkında ilk kanıtlar 1970 yılında Yedi Ülkeler çalışması ile başlamıştır. DASH diyeti ile ilgili olarak ilk klinik çalışma ise 20 yıl önce yapılmıştır. Akdeniz diyeti ile ilgili çalışmalar daha eskiye dönük olsada, her iki diyet modelinin de kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için kanıta dayalı etkileri olduğu bilinmektedir. Her iki diyet modeli de, meyve ve sebzelerin fazla tüketilmesini, kırmızı et/işlenmiş et ürünleri ve şeker/şekerli içeceklerin düşük alımı gibi diyet ilkeleri olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, aralarındaki temel fark toplam yağ tüketiminden elde edilen enerjinin yüzdesidir. Akdeniz diyeti temel olarak zeytinyağı ve kabuklu yemişlerden elde edilen toplam

yağ tüketiminin artmasıyla oluşurken, DASH diyetinde ise toplam yağ oranı daha düşüktür. Akdeniz diyeti nispeten daha fazla tahıl ve balık ürünleri içerirken, DASH diyeti ise düşük yağlı süt ürünlerini daha fazla içermektedir. İki diyet modeli arasındaki başka bir fark ise Akdeniz diyeti ılımlı miktarda alkol tüketimi (özellikle kırmızı şarap) içerirken, DASH diyeti sodyum kısıtlamısını vurgulamaktadır (45).

Poliunsature yağ asitleri (PUFA) özellikle Eicosa pentaenoic asit ve docosa heaxenoic asit (EPA/DHA) tarafından sağlanan kardiyoproteksiyon ile serum trigliserid düzeyinin azaltılması, anti aritmik etkiler, platelet agregasyonunun azaltılması, plak stabilizasyonu ve kan basıncının düşmesi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. PUFA ile ateroskleroz arasındaki olumlu ilişkinin bir sebebi de eikozanoidlerle düzeltilen inflamasyon süreci olduğu düşünülmektedir (1).

EPA/DHA'dan türetilmiş 3,5- serili eikozanoidler anti inflamuar ve anti aterojenik etkilere sahiptirler (39). Yapılan bir araştırmada diyetle sodyum ve PUFA'nın karotis arter yapısını etkilediği ve aterosklerotik plak prevalansı ile ilişkili olduğu görülmüştür (46).

Epidemiyolojik çalışmalar omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri veya balık yağında bulunan antioksidanlar ile kardiyovasküler hastalık riskinin azalması arasında anlamlı ilişkiler bulunduğunu göstermiştir. Hem omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri hem de antioksidan polifenollerin bir başka zengin kaynağı, tüm yenilebilir bitkiler arasında en yüksek α -linolenik asit içeren cevizdir. Ceviz tüketiminin aterosklerotik süreç ve hemostatik (hematolojik süreç) reaksiyonlara etki ederek kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (47).

Bazı müdahale çalışmaları, omega-3 yağ asitlerinin kan lipidleri üzerindeki etkilerinin, genetik varyantlar tarafından modifiye edilebileceğini ve lipit sonuçlarına göre omega-3 yağ asitleri için gen-diyet etkileşiminin varlığını desteklediğini göstermektedir ve kan lipid profillerini iyileştirmek için belirli genetik yapıya dayalı kişiselleştirilmiş diyet önerisinin özellikle omega-3 için çalışılabileceğini göstermektedir (3).

Hsu E ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, susam yağının anti inflamuar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle ateroskleroza ve kardiyovasküler

hastalık riskini azaltmak için etkili bir besin takviyesi olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, susam yağının serum LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğünü bununla birlikte HDL kolesterol seviyelerini koruduğu görülmüştür (48).

Literatür bilgilerine göre diyet izoflavonları ve genetik polimorfizmler arasında etkileşim olduğu bilinmektedir. İzoflovanların kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. İzoflovanların anti-aterojenik etkileri arasında LDL kolesterolünde azalma, proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonu, hücre adezyon proteinleri ve indüklenmiş NO oluşumunu oksidasyona karşı LDL'nin korunması, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve vasküler reaktivitede etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada *apolipoprotein E* polimorfizmi için izoflovan-genotip etkileşimi incelenmiştir ve sonuçta plaseboya kıyasla izoflavan desteği alan grubun total LDL kolesterolde azalma görüldüğü gözlemlenmiştir (2).

Vitamin D, diyetten elde edilen veya ultraviyole-B radyasyonu ile deride sentezlenen, karaciğer ve böbreklerdeki sekansiyel hidroksilasyon ile aktive edilen bir grup lipofilik prohormondur. Yapılan bir çalışmada D vitamini takviyesinin makrofaj kolesterol homeostazına bağlı serum lipoprotein fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkisi olduğu söylenmiştir. Greco D. Ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada; Vitamin D replasmanın lipoprotein fonksiyonları, adipokin profili ve vasküler parametreler üzerinde yararlı etkileri olduğu ve kardiyovasküler riski iyileştirmek için vitamin D desteği kullanılmasını desteklediği gösterilmiştir (49).

2.6.Diyet Tedavisinde Nutrigenetik Yaklaşım

Bireylerin, genetik yapıları doğrultusunda besinlere verdiği yanıtlar farklıdır. Bir besinin belli bir miktar alımı bazı bireyler için risk iken diğerlerine yarar sağlayabilir. Bu çeşitliliğin önemli bir kısmından bireyler arası genetik farklılıklar yani polimorfizmler sorumludur. Yani bir besinin bireyin sağlığını ne yönde ve nasıl etkileyeceği o kişinin genetik yapısına bağlıdır. Nutrigenetik, kişinin belirli bir diyetle, genetik yapısında bulunan polimorfizmler nedeni ile verdiği yanıtı incelemektedir. Beslenme ve metabolizma alanındaki gelişmeler sonucunda besin bileşenlerinin doğrudan ya da dolaylı olarak gen ekspresyonu, yani genin sağlığını etkilediği görülmüştür. Bu durumda ise nutrigenomik araştırmalar ile insan genomunun besin öğelerine verdiği yanıt, genlerin ekspresyonunu incelemektedir. Örneğin, kişi çoklu

doymamış yağ asitlerinden zengin besinleri çokça tüketirse yağ asidi sentezini sağlayan genlerin ifadesi baskılanır (34).

2014 yılında Amerikan Beslenme ve Diyetetik akademisi beslenme genomiklerinin besinsel epigenomik, beslenme ve besinsel epigenomikleri kapsayan geniş bir terim olduğunu bunun da diyet ve genotip etkileşimlerinin hastalık riskini de içeren fenotipi nasıl etkilediğini belirtmiştir. Beslenme genomiklerinin iki alt disiplini nutrigenomik ve nutrigenetiktir. Nutrigenetik, bireyler arasındaki genetik değişkenliği göz önüne alarak diyet fenotipik farklı yanıtların incelenmesidir ve nutrigenomik ise diyet fenotipik farklı yanıtın olduğunu açıklayan moleküler mekanizmaları inceleyen bir disiplindir. Nutrigenomik, besinlerin genlerin ekspresyonunu nasıl düzenlediğini, polimorfizmlerin gen ekspresyonunu ve regülasyonunu nasıl etkilediğini ve bu değişikliklerin proteomik ve metabolomik konularla nasıl ilişkili olduğunu ve genotip üzerinde ne kadar katkıda bulunduğuna dair bilgi vermeyi amaçlayan bir bilim olarak tanımlanmıştır (50). Epigenom, gen kontrolü ile ilgili genom alanlarını fiziksel olarak engelleyen veya ortaya çıkaran sebeplerin gen kontrolü üzerindeki etkisini incelemektedir (51).

Buna göre beslenme epigenomiği ise, DNA diziliminde bir değişiklik olmadan diyetin gen ifadesindeki değişiklikler üzerine etkisini incelemektedir (51). Epigenetik ise genetik varyasyonu çevre ve yaşam tarzının genlerin işleyişini değiştirme potansiyeline sahip olduğu dinamik bir süreçtir. Bu kalıtsal değişiklikler DNA dizisini değiştirmez, ancak gen ekspresyonunu ve hücre fonksiyonunu değiştirebilir (52).

Egzersiz ve beslenme kardiyovasküler hastalıklara karşı savaşta en önemli epigenetik faktörler olarak bilindiği yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir. Egzersiz ve uygun diyet müdahaleleri ile endotel disfonksiyonuna ve vasküler yaşlanmaya karşı koyulabileceği görülmüştür. Bu nedenle epigenetik analizler sonucu yaşam tarzının insan fizyolojisine uygun hale getirilmesi ve yaşlanmanın sağlıklı bir şekilde ilerlemesi için önemli olduğu belirtilmektedir (53).

Epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyon / demetilasyon, histon metilasyon / demetilasyon, histon asetilasyon / deasetilasyon ve kodlayıcı olmayan RNA'lar bulunur. Yapılan araştırmalarda, bu epigenetik süreçlerin aterosklerozun

başlaması ve ilerlemesinde yer aldığını göstermiştir. Daha da önemlisi, epigenetik süreçler, özellikle DNA ve histon modifikasyonları, gen ifadesini düzenleyen özel “yazarlar” (epigenetik işaretler) ve “silgiler” (epigenetik işaretlerin çıkarılması) içerir (54).

Somatik DNA mutasyonları; aterosklerozun patogeneğinde “makro” ya da “mikro” düzeyde hasarlar oluşumu ile gözlemlenebilir. Makro hasar kromozomların tamamının ya da ilgili bölgede ki bir parçanın silinmesi veya eklenmesi anlamına gelirken; mikro hasar, heterozigotluk kaybını, DNA iplik kopuşlarını, bazların modifikasyonunu, DNA ekspresyonunu etkileyen DNA bölgelerinde mutasyonları içerdiği gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler plak ortamında ve etkilenen hastaların dolaşımında görülmüştür. Oksidatif stresin antioksidan düzeyini azalttığı ve azalan DNA onarım etkinliğinin aterosklerotik koroner hastalığın ilerlemesine sebep olabileceği ileri sürülmüştür (55).

Yapılan çalışmada, aterosklerotik lezyonlarda mikrosatellit kararsızlığı (MSI) ve heterozigot kaybının (LOH) farklı bir ekspresyonu olduğu görülmüştür (55).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Modeli

Bu araştırmada klinik araştırma yapılmıştır. Araştırmada ateroskleroz tanısı almış 30 hastanın beslenme alışkanlıklarını saptayabilmek için anket yapılmıştır ve ateroskleroz ile ilişkili gen olan Apolipoprotein E gen taraması yapılmıştır.

3.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini; 1 Ocak 2018- 1 Mart 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran 18 yaş üstü yetişkin bireylerden oluşmaktadır. Araştırma klinik çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya aterosklerozis tanısı konmuş 30 birey dahil edilmiş ve tüm bireylere çalışmanın olası sonuçları hakkında bilgi verilmiş ve hastalardan gönüllü olarak katıldıklarına dair onam formu alınmıştır.

3.3. Veri Toplama Tekniği

Hasta örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan gönderilmiştir. İzin kağıdı Ek - 1'dedir. Projenin Etik Kurulu Onayı Ek – 2'de Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (No:2018/2/50) alınmıştır.

Anket formları katılımcılar ile yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. Hastalara klinik çalışma ve formu Ek – 3'te bulunan anket formunu doldurabilmek için gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Gönüllü onam formu Ek-4'tedir.

Araştırmada; genetik tarama yapılacağı için mevcut koşullar değerlendirildiğinde çalışması gereken minimum hasta sayısı 30 olarak belirlenmiştir ve bu doğrultuda çalışma grubu oluşturulmuştur. Araştırmaya; Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalına başvurmuş ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş 30 kişi dahil edilmiştir. Çalışmanın mutasyon analizi kısmında polimorfik değişimler (tekli nükleotid değişimleri vb) ve mutasyonlar, DNA bankamızda mevcut olan 50 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir;

- Kardiyoloji kliniğinden aterosklerozis tanısı almış olmak,
- 18 yaş üstü yetişkin birey olmak,
- Katılmak için gönüllü olmak,
- Okuryazar olmak

3.4. Veri Toplama Araçları

Öncelikle hastalara beslenme alışkanlıklarına yönelik anket uygulaması yapılmıştır. Anket formu ile çalışmaya katılan kişilerin beslenme alışkanlıkları ölçmek amaçlanmıştır. Anket verilerinin değerlendirilmesi SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır.

Ki Kare testi kullanılarak anket sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır. P değerleri 0,05 altında olan ($p < 0,05$) değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bu araştırmanın klinik çalışması İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Laboratuvarı ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. İzin kağıdı Ek – 5'tedir.

3.5.Yöntemler

3.5.1. DNA İzolasyonu

Araştırmaya katılan bireylerden alınan 9ml kan, 1ml 0,5M Etilendiamintetraasetikasit (EDTA) (Scharlau, İspanya) bulunan tüplere aktarılmıştır. Bu kan örneği 50mL'lik falkon tüpe konur ve içerisinde 25ml RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya) eklenir, 20 dk buzda bekletilir. +4°C, 4000 rpm'de 15 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülür. Tüpün dibindeki çökelek üzerine tekrar RBC lizis solüsyonu ilave edilir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanır. Son kez süpernatant

döküldükten sonra dipte kalan lökositler üzerine 1000µL RBC lizis solüsyonu eklenir ve bu karışımın 800µl'si ependorf tüpüne alınarak -20°C sıcaklıkta stok olarak saklanır. Geriye kalan 200µL bir ependorf tüpüne alınarak üzerine 20µg/mL olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck, Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu 10mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1mM pH: 8 EDTA (AppliChem, Almanya) eklenerek bir gece 56°C'de sıcak su banyosunda (Memmert, Almanya) bekletilir. İkinci gün işlemi olarak proteinlerin DNA'dan uzaklaştırılması amacıyla tüplere 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzooamilalkol (Merck, Almanya)] eklenerek 10 dk çalkalanır ve buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4°C'de 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edilir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10'u kadar 3M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95'lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenir. Ependorf tüpü ters düz edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20°C'de bir gece bekletilir.

Üçüncü gün tüpler +4°C 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edilerek DNA çöktürülür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500µL %70'lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenir ve +4°C 4000 rpm'de 20 dk santrifüj edilir. Santrifüj sonunda alkol dökülür ve tüpler kurutma kağıdı üzerinde kapakları açık bir şekilde kurumaya bırakılır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37°C'de bir gece bekletilerek DNA'nın çözülmesi sağlanır. İzole edilen DNA +4°C veya -20°C'de saklanabilmektedir.

- Elde edilen DNA'ların kalitesinin ölçümü ve çalışmaya dahil edilip edilmeyeceğinin tayini için iki yöntem kullanılmıştır:

a. Spektrofotometrik ölçüm: İzole edilen DNA örnekleri spektrofotometrede A260 ve A280 dalga boylarında okunarak hem ug/ml cinsinden konsantrasyonları tespit edilecek hem de A260/A280 oranı ile protein kontaminasyonu olup olmadığı değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası A260/A280 oranı 1.7-1.9 olan örneklerle işlemlere devam edilmiştir.

b. Agaroz jel elektroforezi: İzole edilen DNA örneklerinin bütünlüklerinin kontrolü amacıyla %1'lik agaroz jel hazırlanmış ve bu jeldeki yürüme profilleri değerlendirilmiştir.

3.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Apolipoprotein E4 geninin taranması için yapılan polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) son konsantrasyonu 10pmol/μl olacak şekilde seyreltilen primer çifti kullanıldı. PCR bileşenleri; 10X Taq tampon çözeltisi (Bioron, Almanya), 25mM MgCl₂ (Fermentas, ABD), son konsantrasyon 2mM olacak şekilde dNTP [(dATP, dCTP, dGTP, dTTP)(Bioron, Almanya)], son konsantrasyonu 10pmol/μl Forward ve Reverse primerler (Alpha, Kanada), Taq DNA polimeraz (Fermentas, ABD) belirli oranlarda kullanılarak PCR şartları sağlanmış son hacim 50μl'e ddH₂O ile tamamlanmıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu sıcaklık şartları; 95°C'de 5 dakika, bunu takip eden 34 siklusa; 94°C'de 1 dakika, 60°C'de 1 dakika, 72°C'de 1 dakika, 72°C'de 7 dakika olarak PCR cihazında gerçekleştirilmiştir (Thermal Cycle, Biometra, Almanya).

Şekil 3. Amplifiye edilen ApolipoproteinE4 Geni 4. Ekzon bölgesi

```
GGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGT  
GCGGCCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGA  
GCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTA  
AGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACC  
AGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCATCCGCGAG  
CGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGC  
TCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCTGGGGCGAGCGG  
CTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGA  
CGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGG  
CCCAGCAGATACGCCTGCAGGCCGA
```

3.5.3. Agaroz Jel Elektroforezi

Agaroz (Bio Basic Inc, ABD); kullanılacağı amaca uygun olarak belirli yüzdelerde hazırlanır. Biz bu çalışmamızda *ApolipoproteinE4* geni 4. Ekzon bölgesi için PCR ürünlerini %2'lik agaroz jelde değerlendirdik. %2'lik agaroz jel için 3g TBE 1X (Tris-HCl, Borik asit, EDTA) solüsyonu ile 150ml' ye tamamlandı. TBE 1X solüsyonu; TBE 5X solüsyonunun 1/5 oranında ddH₂O ile seyreltilmesiyle hazırlanır. TBE 5X solüsyonunun hazırlanışı; 54 g Tris (Amresco, ABD), 27,5g Borik asit (AppliChem, Almanya), 20ml 0.5M pH:8 EDTA (AppliChem, Almanya) ve deiyonize

su (ddH₂O) ile 1000mL'ye tamamlanarak hazırlanır. Agaroz istenilen yüzdelerde hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında (Beko, Türkiye) kaynatılır. Üzerine Etidyum Bromid'in (Sigma, ABD) %5'lik stok solüsyonundan 8µl ilave edildikten sonra iyice karıştırılır ve jel tabağına (Qwl Scientific, ABD) dökülür.

Jel dökülmeden önce jel tabağı uygun taraklar kullanılarak hazırlanır. Agarozun donması için yaklaşık 45 dk beklenir. Agaroz donduktan sonra jel tabağıyla birlikte jel elektroforez tankına (Biometra, Almanya) yerleştirilir. Elektroforez tankı TBE 1X solüsyonu ile jelin üstünü kapatacak şekilde doldurulur. PCR ürünlerinden 10µl alınarak temiz bir parafilm (Parafilm, Chicago, ABD) üzerinde 5µl Brom-Fenol Mavisi (BBF, Merck, Almanya) ile karıştırılır ve jellere yüklenir. PCR ürünlerinin değerlendirilebilmesi ve reaksiyonun istenilen uzunluktaki doğru bölgeyi çoğalttığını görebilmek için marker (ΦX174 DNA-HaeIII BioLabs, ABD; ΦX174 DNA-Hinfl BioLabs, ABD) PCR ürünleriyle birlikte jele 3µl kadar yüklenir. 90-100 V akımda 30-40 dk kadar yürütülür (Biometra, ABD). Ultraviyole ışıktaki (Spectroline, ABD) incelenir. Image Analyser'da (Alpha Imager, ABD) fotoğraflanır.

3.5.4.PCR Ürünlerinin Pürifikasyonu

Maksimum 50µL PCR ürünü alınarak pürifikasyon işlemi yapılmıştır. İşlem pürifikasyon kitinin 96 kuyulu özel plakasında yapılır. Alınan PCR ürününün 1.8 katı AgenCourt temizleme solüsyonu eklenir ve karışması sağlanır. Plaka 3 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra mıknatıs özelliğindeki plaka üzerine yerleştirilir. 10 dk bekletilir. Solüsyon içindeki mıknatıs özellikli manyetik topların PCR ürünü ile birlikte plakaya yapıştığı ve kahverengi halka oluştuğu gözlenir. Oluşan kahverengi alan dışında kalan kısım mikropipet yardımı ile uzaklaştırılır. 200µL %70'lik etanol eklenir, 30s sonra alkol alınır. Bu işlem 2 kere tekrar edilir. Oda sıcaklığında manyetik plaka üzerinde alkolün buharlaşması sağlanır. Kuruma sağlandıktan sonra 40µL bidistile su ile sulandırılır. %2'lik jelde sonuçlar incelenir. Bant yoğunluğuna göre DNA dizi analizinde kullanılacak PCR ürünü belirlenir.

3.5.5.DNA Dizi Analizi

Her bir bölge için birbirinden farkları tespit edilen bant profilleri, nükleotit dizilerinin belirlenmesi için kapiller sistem otomatik sekans cihazı (CEQ800XL, Beckman Coulter, ABD) kullanıldı. DNA dizi analizi için hazırlanan primerlerle yapılan PCR işlemi sonrası pürifikasyon işlemine tabi tutulan örnekler DNA dizi analizine alındı.

Bunun için 0,2ml'lik, 96 tane kuyucuk içeren plakalar kullanılıp her bir kuyucuğa 12µl premiks (2µl 10X reaksiyon tamponu, 1µl dNTP karışımı, 2µl ddUTP, 2µl ddGTP, 2µl ddCTP, 2µl ddATP, 1µl polimeraz enzimi), 5µl temizlenmiş PCR ürünü, 20pmol primer konularak "cycle sequencing" işlemi gerçekleştirildi. Bunun için plaka, PCR cihazına (Biometra, Almanya) yerleştirilip 94°C' de 5 dk ilk denatürasyon, 30 siklus 96°C'de 20s denatürasyon, 50°C'de 20s yapışma ve 60°C' de 4 dk'lık uzama evresi gerçekleştirildi.

"Cycle sequencing" sonlandıktan hemen sonra reaksiyonun durdurulması için her bir kuyucuğun dibine 5µl durdurma solüsyonu (1,5 M C₂H₃O₂Na, 50mM EDTA, 20 mg/ml' lik Glikojen) pipetlendi. Örneklerin üzerine 60µl %95'lik soğuk etanol eklenerek +4°C'de 4000rpm'de 4 dk santrifüjlenerek (Hettich, Almanya) yıkama işlemi gerçekleştirildi. Üstteki kısım dökülerek %70'lik alkolden 200µl eklenip, +4°C'de 4000rpm'de 2 dk santrifüjlenerek üstteki kısım döküldü. Bu işlem bir kez daha tekrarlandıktan sonra plak 300rpm'e çıkana kadar ters olarak santrifüjlenip fazla etanol uzaklaştırıldı. Plate, liyofilizatör cihazına (Christ, Almanya) yerleştirilip ve yüksek vakum altında örnekler kurutuldu. Kuruyan örneklerin üzerine 25µl formamid içeren solüsyondan konularak DNA zincirlerinin birbirlerinden ayrı tutulması sağlandı.

Her bir kuyucuk mineral yağ ile kapatıldıktan sonra plate, DNA dizi analizi cihazına yerleştirildi ve elde edilen sonuçlar CEQ Sequencing Software programı kullanılarak dalgalar halinde görünür hale getirildi.

4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmada; klinik olarak Aterosklerozis tanısı alan 30 hasta ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. DNA'lar hastalıkla ilişkili *Apolipoprotein E4* (*APOE4*) gen taramasına tabi tutuldu. *ApoE4* geni 1208 bç uzunluğunda bir gen olduğu için hastalıkla ilişkili mutasyon sıklığı yüksek olan 4. ekzonu çalışıldı.

4. ekzona ait çoğaltılan bölge için primerler;

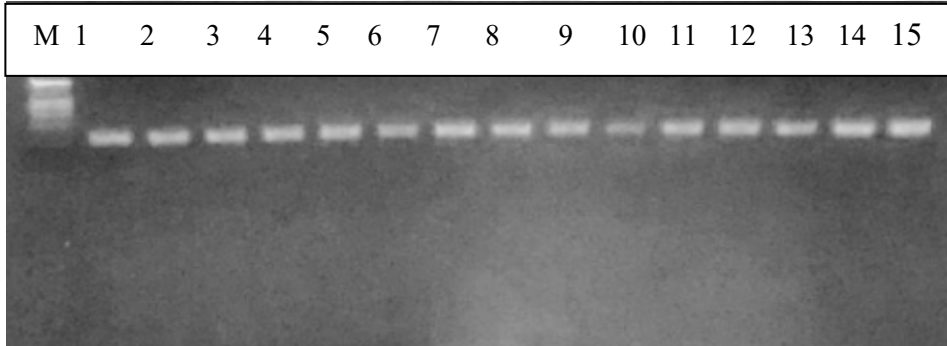
F: 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA 3'

R: 5' GCCCCGGCCTGGTACTACTGCCA 3'

Polimeraz Zincir Reaksiyon Bulguları

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile 30 hasta ve 50 sağlıklı kontrole ait DNA'lar *APOE4* gen taramasına tabi tutulmuş, sonuçlar agaroz jel elektroforezi ile değerlendirilmiştir.

Şekil 4. Örneklerin bir kısmına ait %2'lik agaroz jel elektroforezi (M: ΦX174 DNA-HaeIII BioLabs, ABD

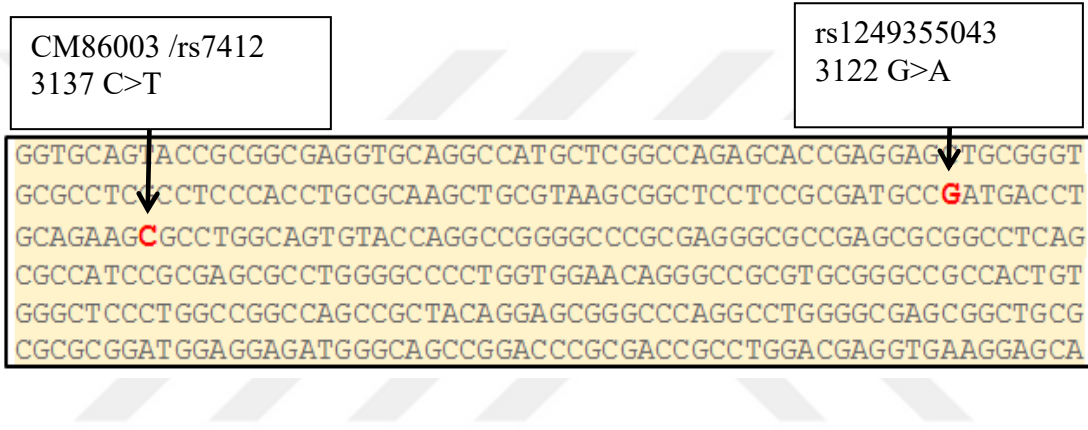


DNA Dizi Analizi Bulguları

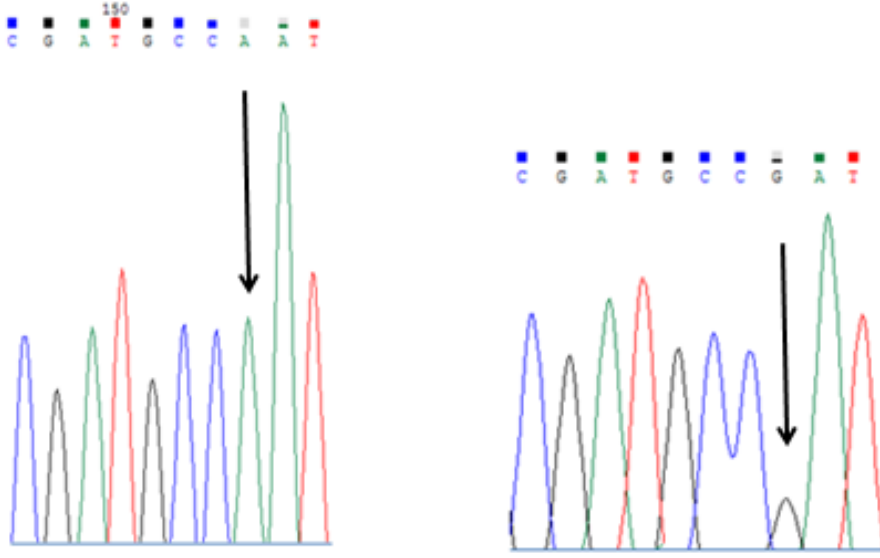
DNA dizi analizi sonucu hasta ve sağlıklı grubu karşılaştırılarak genlerin fonksiyonunda değişime yol açan daha önce literatürde tanımlanmış polimorfizmler ve mutasyonların (missense/yanlış anlamlı mutasyon, nonsense/anlamsız mutasyon, silent/sessiz mutasyon, frameshift/çerçeve kayması mutasyonları, insersiyon ve delesyonlar) saptanması da bu tez çalışması dahilinde gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırmalar için Ensembl, National Center for Biotechnology Information (NCBI), FinchTV, PolyPhen adlı database (veritabanı) programları kullanılmıştır.

Bu çalışma sonucunda *ApolipoproteinE4* geninde 4.ekzonun sonucunda ekzonda daha önce tanımlanan iki değişim saptanmıştır: Bunlardan ilk'i dizide 3122. Nükleotidde meydana gelen Ensembl rs1249355043 referans numaralı Guaninden Adenin'e (G>A) olan değişimdir. Bir diğeri ise rs7412 numaralı tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) ve İnsan Gen Mutasyon Veritabanında (HGMD) tanımlanan iki ayrı varyasyon olarak gösterilen ve CM860003 referans numaralı 3137.nükleotitte Sitozin'den Timin'e (C>T) meydana gelen değişim olarak belirlenmiştir.

Şekil 5. Değişimlerin *ApoE4* genine ait dizide gösterilmesi

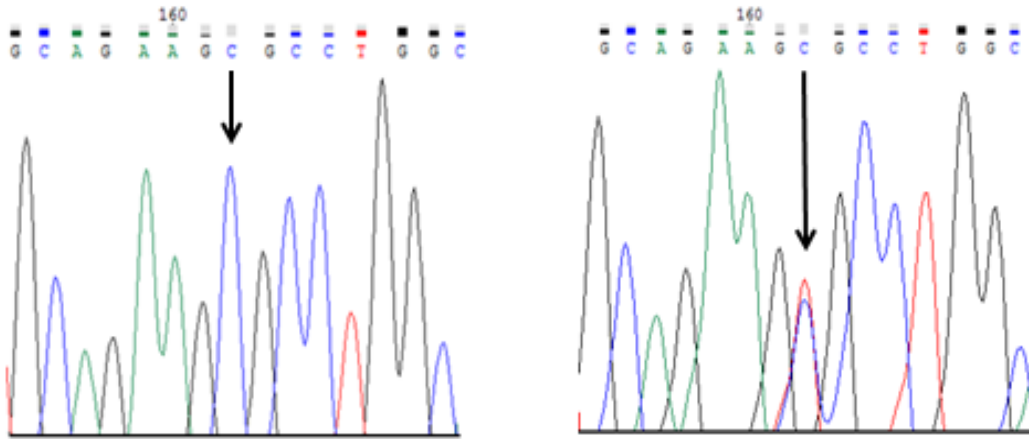


Şekil 6. *ApoE4* geni 4. Ekzon Ensembl/ rs1249355043 no'lu c. 3122 G>A değişiminin hasta ve kontrolde gösteri



Şekil 6'da ilk DNA sekansı hastaya ait olan dizileme, ikinci sekans görüntüsü ise sağlıklı kontrole ait olan dizilenmektedir. Karşılaştırma yapıldığında net bir şekilde 3122. nükleotidde homozigot Guanin-Adenin değişiminin olduğu görülmektedir.

Şekil 7. *ApoE4* geni 4. Ekzon rs7412/HGMD_86003 c.3137 C>T değişiminin kontrol ve hasta bireyde gösterilmesi



Şekil 7'de ilk dizi görüntüsü sağlıklı kontrole, ikinci görüntü hasta bireye ait olup karşılaştırma yapıldığında, 3137. nükleotidde Sitozin-Timin heterozigot değişiminin meydana geldiği saptanmıştır.

Bu polimorfik değişimler ilgili kodonun şifrelediği proteinde herhangi bir değişime neden olmayıp hastalığa yakınlıkla ilişkilendirilmektedir.

Araştırmaya katılan 30 kişinin demografik bulguları aşağıdaki gibidir.

Tablo 1. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	n	%
Kadın	14	46,7
Erkek	16	53,3
Toplam	30	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin oranı, %46,7 (n:14) oranı ile kadınlar ve %53,3 (n:16) oranı ile erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 2. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlerine göre yaş grupları dağılımı

Yaş Grupları (yıl)	Kadın		Erkek	
	n	%	n	%
55-64	4	28,6	4	25,0
65-74	9	64,3	5	31,3
75-84	1	7,1	7	43,7
Toplam	14	100,0	16	100,0

Bütün katılımcılar arasında yaş yoğunluğu 65-74 yıl aralığında ve yaş ortalaması 61,5 olarak bulunmuştur. Araştırmaya katılan kadın katılımcıların yaş yoğunluğu 65-74 yaş aralığında %64,3 (n:9) bulunurken, erkek katılımcılarda ise 75-84 yaş aralığında %43,7 (n:7) olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlerine göre BKİ grupları dağılımı

BKİ Grupları (kg/m ²)	Kadın		Erkek	
	n	%	n	%
25-29,9	3	21,4	5	31,3
30-34,9	4	28,6	7	43,7
35-39,9	6	42,9	3	18,8
40-44,9	1	7,1	-	-
45-49,9	-	-	1	6,2
Toplam	14	100,0	16	100,0

BKİ dağılımlarına bakıldığında zaman zaman kadın katılımcıların BKİ değerinin en fazla olduğu grup 35-39,9 kg/m² değerleri arasında %42,9 (n:6) iken, erkek katılımcıların BKİ değerinin en fazla olduğu grup 30-34,9 kg/m² değerleri arasında %43,7 (n:7) olduğu bulunmuştur. Katılımcılar arasında kadınların ortalama BKİ değeri 29,55 kg/m² iken erkeklerin 27,99 kg/m² olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyet dağılımına göre beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi

		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Ana Öğün Tüketimi	2 kez	1	7,1	4	25,0
	3 kez	13	92,9	12	75,0
	Toplam	14	100,0	16	100
Ara Öğün Tüketimi	1 kez	1	7,1	2	12,5
	2 kez	6	42,9	3	18,8
	3 kez	3	21,4	5	31,3
	Hiç Tüketmeyen	4	28,6	6	37,4
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Öğün Atlama Sebebi	Yoğunluk	2	14,3	1	6,3
	İsteksizlik	5	35,7	7	43,7
	Alışkanlık Olmaması	5	35,7	4	25,0
	Diğer	2	14,3	4	25,0
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Araştırmaya katılan kadın katılımcıların %92,9'u 3 ana öğün yaptığını, %42,9'u 2 ara öğün yaptığını belirtmiştir. Öğün atlama sebebi olarak ise çoğunlukla “isteksizlik” ve “alışkanlık olmaması” ifadelerini kullandıkları görülmüştür. Araştırmaya katılan erkek katılımcıların %75'i 3 ana öğün yaptığını, %37,5'i hiç ara öğün yaptığını belirtmiştir. Öğün atlama sebebi olarak ise çoğunlukla “isteksizlik” ve “alışkanlık olmaması” ifadelerini kullandıkları görülmüştür.

Tablo 5. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre besin gruplarının tüketim sıklığı

Besin Grupları	Tüketim Sıklığı	Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Süt ve Süt Ürünleri	Her gün	3	21,4	8	50,0
	Haftada 4-5 kez	4	28,6	5	31,3
	Haftada 1-2 kez	7	50,0	3	18,8
	Hiç Tüketmeme	-	-	-	-
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Kırmızı Et	Her gün	-	-	-	-
	Haftada 4-5 kez	5	35,7	6	37,5
	Haftada 1-2 kez	9	64,3	10	62,5
	Hiç Tüketmeme	-	-	-	-
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Beyaz Et	Her gün	-	-	-	-
	Haftada 4-5 kez	2	14,3	3	18,7
	Haftada 1-2 kez	11	78,6	9	56,3
	Hiç Tüketmeme	1	7,1	4	25,0
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Balık	Her gün	-	-	-	-
	Haftada 4-5 kez	-	-	-	-
	Haftada 1-2 kez	8	57,1	10	62,5
	Hiç Tüketmeme	6	42,9	6	37,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0
İşlenmiş Et Ürünleri	Her gün	-	-	-	-
	Haftada 4-5 kez	1	7,1	2	12,5
	Haftada 1-2 kez	10	71,4	5	31,3
	Hiç Tüketmeme	3	21,4	9	56,3
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Yumurta	Her gün	1	7,1	5	31,3
	Haftada 4-5 kez	8	57,1	6	37,5
	Haftada 1-2 kez	5	35,7	3	18,8
	Hiç Tüketmeme	-	-	2	12,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Kurubaklagil	Her gün	-	-	-	-
	Haftada 4-5 kez	8	57,1	4	25,0
	Haftada 1-2 kez	6	42,9	12	75,0
	Hiç Tüketmeme	-	-	-	-
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Yağlı Tohumlar	Her gün	2	14,3	2	12,5
	Haftada 4-5 kez	6	42,9	4	25,0
	Haftada 1-2 kez	5	35,7	8	50,0
	Hiç Tüketmeme	1	7,1	2	12,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Sebze ve Meyve	Her gün	4	28,6	4	25,0
	Haftada 4-5 kez	8	57,1	8	50,0
	Haftada 1-2 kez	2	14,3	4	25,0
	Hiç Tüketmeme	-	-	-	-
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların, %50'si haftada 1-2 kez süt tükettiklerini belirtirken, %28,6'sı haftada 4-5 kez, %21,4'ü ise her gün süt tükettiğini ifade etmiştir. Çalışmaya katılan erkek katılımcıların, %50'si her gün süt tükettiklerini belirtirken, %31,3'ü haftada 4-5 kez, %18,8'i ise haftada 1-2 kez süt tükettiğini ifade etmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılar arasında hiç süt tüketmeyen kişi bulunmamaktadır.

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların büyük çoğunluğunun kırımızı et, beyaz et, balık ve işlenmiş et ürünlerini haftada 1-2 kez tükettiği bulunmuştur.

Kadın katılımcıların büyük bir kısmının yumurta, kuru baklagil, yağlı tohumlar, sebze ve meyve tüketiminin haftada 4-5 kez olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya katılan erkek katılımcıların büyük çoğunluğunun kırmızı et, beyaz et ve balık tüketiminin haftada 1-2 kez olduğu ve işlenmiş et ürünlerini ise çoğunlukla tüketmedikleri bulunmuştur. Erkek katılımcıların büyük çoğunluğunun ise haftada 4-5 kez yumurta tükettiği, haftada 1-2 kez kuru baklagil tükettiği, haftada 1-2 kez yağlı tohumları tükettiği ve haftada 4-5 kez sebze ve meyve tükettiği bulunmuştur.

Tablo 6. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre ekmek türü seçimleri dağılımı

Ekmek Türü	Kadın		Erkek	
	n	%	n	%
Beyaz Ekmek	9	64,3	8	50,0
Kepekli Ekmek	2	14,3	3	18,7
Tam Tahıllı Ekmek	2	14,3	5	31,3
Diğer Ekmek Türü	1	7,1	-	-
Toplam	14	100,0	16	100,0

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların %64,3'ü beyaz ekmek tükettiğini ifade ederken, %14,3'ü kepekli, %14,3'ü tam tahıllı ve %7,1 ise diğer ekmek türlerini tükettiğini ifade etmiştir. Çalışmaya katılan erkek katılımcıların %50'si beyaz ekmek tükettiğini ifade ederken, %18,7'si kepekli, %31,3'ü tam tahıllı ekmek türlerini tükettiğini ifade etmiştir.

Tablo 7. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre yağ ve yağlı besin tercihleri tüketim durumları

Yağ Tüketimi		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Yarım yağlı süt tüketme	Evet	2	14,3	2	12,5
	Hayır	12	85,7	14	87,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Etlerdeki görünür yağları tüketme	Evet	11	78,6	10	62,5
	Hayır	3	21,4	6	37,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Doymuş yağ tüketme	Evet	10	71,4	13	81,2
	Hayır	4	28,6	3	18,8
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Doymamış yağ tüketme	Evet	14	100,0	14	87,5
	Hayır	-	-	2	12,5
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların 2'si yarım yağlı süt tükettiğini (%14,3), 12'si ise yarım yağlı süt tüketmediğini (%85,7) ifade ederken; erkek katılımcıların ise 2'si yarım yağlı süt tükettiğini (%12,5), 14'ü ise yarım yağlı süt tüketmediğini (%87,5) ifade etmiştir.

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların 3'ü etlerin görünen yağlarını tüketmediğini (%21,4), 11'i ise etlerin görünen yağlarını tükettiğini (%78,6) ifade ederken; erkek katılımcıların ise 6'sı etlerin görünen yağlarını tüketmediğini (%37,5), 10'u ise etlerin görünen yağlarını tükettiğini (%62,5) ifade etmiştir.

Çalışmaya katılan erkek katılımcıların doymuş yağları (katı margarinler, tereyağı, kuyruk yağı, iç yağı) tüketmemeye dikkat eder misiniz sorusuna verdikleri cevaplar grafikteki gibidir. Grafiğe göre katılımcılarda 3 kişi dikkat ettiğini (%18,8), 13 kişi ise dikkat etmediğini (%81,2) ifade etmiştir. Doymamış yağları (zeytinyağı, ayçiçeği yağı, fındık yağı gibi) düzenli olarak tüketir misiniz sorusuna ise; 14 kişi düzenli tükettiğini (%87,5), 2 kişi ise düzenli tüketmediğini (%12,5) ifade etmiştir.

Çalışmaya katılan kadın katılımcıların doymuş yağları (katı margarinler, tereyağı, kuyruk yağı, iç yağı) tüketmemeye dikkat eder misiniz sorusuna verdikleri cevaplar grafikteki gibidir. Grafiğe göre katılımcılarda 4 kişi dikkat ettiğini (%28,6), 10 kişi ise dikkat etmediğini (%71,4) ifade etmiştir.

Doymamış yağları (zeytinyağı, ayçiçeği yağı, fındık yağı gibi) düzenli olarak tüketir misiniz sorusuna ise; 14 kişi düzenli tükettiğini (%100) ifade etmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre yaşam tarzı değişiklikleri durumu

		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Ateroskleroz tanısı almadan önce egzersiz yapma durumu	Evet	1	7,1	3	18,7
	Hayır	13	92,9	13	81,3
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra egzersiz yapma durumu	Evet	7	50,0	7	43,8
	Hayır	7	50,0	9	56,2
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Ateroskleroz tanısı aldıktan beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapma	Evet	7	50,0	5	31,2
	Hayır	7	50,0	11	68,8
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Sigara içme durumu	Evet	6	42,9	8	50,0
	Hayır	8	57,1	8	50,0
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Araştırmaya katılan kişilerin ateroskleroz tanısı almadan önce egzersiz yapma durumuna bakıldığında hem kadınların hem de erkeklerin büyük çoğunluğunun egzersiz yapmadığı bulunmuştur. Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra egzersiz yapma durumu ise kadınların %50'sinin egzersiz yaptığı, erkeklerin ise %43,8'inin egzersiz yaptığı bulunmuştur.

Araştırmaya katılan kadın katılımcıların %50'si ateroskleroz tanısı aldıktan sonra beslenme alışkanlıklarında değişiklik yaptığını, erkek katılımcıların ise %31,2'i beslenme alışkanlıklarında değişiklik yaptığı bulunmuştur.

Araştırmaya katılan kadın katılımcıların %57,1' sigara içmediğini, erkek katılımcıların ise %50'si sigara içmediği bulunmuştur.

Tablo 9. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre sağlık davranışları dağılımı

		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra diyetisyen ile görüşme durumu	Düzenli giden	2	14,3	2	12,5
	1 kere giden	9	64,3	8	50,0
	Hiç gitmeyen	3	21,4	5	31,3
	Cevap vermeyen	-	-	1	6,2
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra düzenli doktor kontrolüne giden	Evet	10	71,4	13	81,3
	Hayır	4	28,6	3	18,7
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra düzenli kan yağları ölçümü yaptıran	Evet	11	78,6	12	75,0
	Hayır	3	21,4	4	25,0
	Toplam	14	100,0	16	100,0
Ateroskleroz tanısı aldıktan sonra düzenli ilaç kullanımı	Evet	10	71,4	12	75,0
	Hayır	4	28,6	4	25,0
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Araştırmaya katılan katılımcıların büyük çoğunluğunun (kadınlar %64,3, erkekler %50) ateroskleroz tanısı aldıktan sonra sadece 1 kez diyetisyen ile görüştüğü bulunmuştur.

Araştırmaya katılan katılımcıların büyük çoğunluğunun ateroskleroz tanısı aldıktan düzenli doktor takibine gittiği (kadınlar %71,4, erkekler %81,3), kan yağlarını düzenli kontrol ettirdiği (kadınlar %78,6, erkekler %75) ve düzenli ilaç kullandığı (kadınlar %71,4, erkekler %75) bulunmuştur.

Tablo 10. Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlere göre mutasyon/polimorfizm görülme durumu ile, 1. ve 2. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu

		Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Mutasyon/polimorfizm görülme durumu	Var	4	28,6	3	18,7
	Yok	10	71,4	13	81,3
	Toplam	14	100,0	16	100,0
1. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu	Var	13	92,9	15	93,7
	Yok	1	7,1	1	6,3
	Toplam	14	100,0	16	100,0
2. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu	Var	12	85,7	13	81,2
	Yok	2	14,3	3	18,8
	Toplam	14	100,0	16	100,0

Araştırmaya katılan kadın katılımcılarda 4 kişi (%28,6) de mutasyon/polimorfizm bulunmuştur, erkek katılımcılarda ise 3 kişi (%18,7) de mutasyon/polimorfizm bulunmuştur. Araştırmaya katılan katılımcıların büyük çoğunluğunun 1. derece akrabalarında (anne, baba, kardeş, çocuk) ve 2. derece akrabalarında (amca, dayı, hala, teyze, dede, nene) ateroskleroz tanısı alan kişiler olduğunu bulunmuştur.

Tablo 11. BKI değerinin >25 kg/m² olma durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme

BKİ değeri		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam	χ^2 0,716	P 0,398
		Var	Yok			
BKİ değeri >25	n	6	16	22		
	Grup içinde %	27,3	72,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	85,7	69,6	73,3		
BKİ değeri <25	n	1	7	8		
	Grup içinde %	12,5	87,5	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	14,3	30,4	26,7		
Toplam	n	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 11'deki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 0,716, p>0,05)

BKİ >25 olma durumunun, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 12. Kırmızı et tüketimi ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu

Kırmızı et tüketimi		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam		
		Var	Yok			
Haftada 4-5 kez kırmızı et tüketen grup	n	2	9	11	χ^2 0,258	P 0,612
	Grup içinde %	18,2	81,8	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	28,6	39,1	36,7		
Haftada 1-2 kez kırmızı et tüketen grup	n	5	14	19		
	Grup içinde %	26,3	73,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	71,4	60,9	63,3		
Toplam	n	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 12'deki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 0,258, p>0,05)

Kırmızı et tüketiminin, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 13. Doymuş yağ tüketmeme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu

Doymuş yağ tüketmemeye dikkat etme durumu		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam		
		Var	Yok			
Evet	n	1	6	7	χ^2	p
	Grup içinde %	14,3	85,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	14,3	26,1	23,3		
Hayır	n	6	17	23		
	Grup içinde %	26,1	73,9	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	85,7	73,9	76,7		
Toplam	n	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 13'teki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 0,418, p>0,05)

Doymuş yağ tüketmeme durumunun, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 14. Doymamış yağ tüketme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu

Doymamış yağ tüketme dikkat etme durumu		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam		
		Var	Yok			
Evet	n	6	22	28	χ^2 0,852	P 0,356
	Grup içinde %	21,4	78,6	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	85,7	95,7	93,3		
Hayır	n	1	1	2		
	Grup içinde %	50,0	50,0	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	14,3	4,3	6,7		
Toplam	Kişi sayısı	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 14'teki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 0,852, p>0,05)

Doymamış yağ tüketme durumunun, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 15. 1. Derece akrabalarında (anne, baba, kardeş, çocuk) ateroskleroz görülme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu

1. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam		
		Var	Yok			
Evet	n	7	21	28	χ^2 0,652	P 0,419
	Grup içinde %	25,0	75,0	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	91,3	93,3		
Hayır	n	0	2	2		
	Grup içinde %	0,0	100,0	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	0,0	8,7	6,7		
Toplam	Kişi sayısı	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 15'teki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 0,652, p>0,05)

1.derece akrabalarda ateroskleroz görülme durumunun, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 16. 2. Derece akrabalarında (dede, nene, dayı, amca, hala, teyze) ateroskleroz görülme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme durumu

2. derece akrabalarında ateroskleroz görülme durumu		Mutasyon Görülüp Görülmemesi Durumu		Toplam		
		Var	Yok			
Evet	n	7	18	25	χ^2 1,826	P 0,177
	Grup içinde %	28,0	72,0	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	78,3	83,3		
Hayır	n	0	5	5		
	Grup içinde %	0,0	100,0	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	0,0	21,7	16,7		
Toplam	n	7	23	30		
	Grup içinde %	23,3	76,7	100,0		
	Mutasyon grubu içinde %	100,0	100,0	100,0		

Tablo 16'daki değerlere ve Ki-kare analizi sonuçlarına bakılacak olursa; (Pearson ki kare (χ^2) (1, n=30) = 1,826, p>0,05)

2. derece akrabalarda ateroskleroz görülme durumunun, mutasyon/polimorfizm görülüp görülmemesinden bağımsız olduğu görülmektedir. Beklenen değerlerle analizden elde edilen değerleri karşılaştırdığımızda da aralarında çok büyük bir fark olmadığı görülmüştür.

5.TARTIŞMA

Bu araştırma, Türk popülasyonunda klinik olarak aterosklerozis tanısı alan hastalarda beslenme alışkanlıklarını belirlemek ve bunun doğrultusunda hastalıkla ilişkili gen olan *Apolipoprotein E* gen değişimlerini ilgili hastalarda saptayarak konuyla ilişkili ilk kez Türk popülasyonunda nutrigenetik yaklaşımları saptayabilmek amacıyla yapılmıştır.

Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER 2015) yaşa ve cinsiyete göre toplam süt-yoğurt-peynir porsiyon önerileri (50 yaş üstü erkek ve kadınlar için, 2-3 porsiyon) ile toplumun tükettiği günlük süt-yoğurt-peynir porsiyon sayıları karşılaştırılmıştır. Türkiye genelinde süt-yoğurt-peynir tüketimi TÜBER 2015 toplam porsiyon önerileri ile kıyaslandığı zaman TÜBER 2015 önerileri altında tüketenlerin sıklığı %91 oranında bulunmuştur. Bunun %16'lık bölümünü TÜBER 2015 porsiyon önerilerinin altında, ancak EAR düzeyinde kalsiyum sağlayabilecek miktarda süt-yoğurt-peynir tüketen bir grup oluşturmaktadır. TBSA 2010 çalışmasında ise yetişkinlerin %59,5'inin son bir ayda sütü çok seyrek veya hiç tüketmediği saptanmıştır. Süt'ü her gün veya haftada 5-6 kez tüketen yetişkinlerin sıklığı %13,8 olup çok düşüktür. TBSA 2010 çalışmasında son bir ayda yetişkinlerin %62,5'nin her gün veya haftada 5-6 kez yoğurt tükettiği saptanmıştır. Yoğurt yetişkinler arasında süte göre daha sık tüketilen bir besindir. TBSA 2010 verilerine göre yetişkinlerin %79'nun her gün veya haftada 5-6 kez peynir tükettiği saptanmıştır Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise süt ve süt grubu besinlerin tüketim sıklığına bakıldığında her gün tüketenlerin oranı %36,7, iken haftada 4-5 tüketenlerin oranı ise %30 olarak bulunmuştur.

TÜBER 2015 yaş ve cinsiyete göre önerilen toplam et- tavuk-balık-yumurta kuru baklagil yağlı tohum-sert kabuklu yemiş porsiyon miktarları (50 yaş üstü erkek ve kadınlar için, 1,5-3 porsiyon/gün) ile toplumun tükettiği günlük toplam et-tavuk-balık-yumurta-kurubaklagil- yağlı tohum-sert kabuklu yemiş porsiyon miktarları karşılaştırılmıştır. Türkiye genelinde bu besinlerin tüketimi TÜBER 2015 toplam porsiyon önerileri ile kıyaslandığı zaman TÜBER 2015 önerileri altında tüketenlerin sıklığı %92 oranında bulunmuştur. Bu grupla ilgili TBSA verileri ise, TBSA 2010 çalışmasında kırmızı eti her gün veya gün aşırı tüketenlerin sıklığı %6,4 olup çok düşüktür. Yetişkinlerin %56,9'unun kırmızı eti ayda 1-2 defa veya hiç tüketmediği

saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise, haftada 4-5 kez kırmızı et tüketenlerin oranı %36,7, haftada 1-2 kez kırmızı et tüketenlerin oranı %63,7 bulunmuştur. TBSA 2010 verilerine göre her gün veya haftada 5-6 kez tavuk eti tüketenlerin sıklığı %6'dır. Yetişkinlerin yarıya yakını (%43'u) tavuk etini haftada 1-2 kez tüketmiştir. Yetişkinlerin 1/3'ü tavuk etini çok seyrek olarak (ayda 1-2 kez) yemiş veya hiç tüketmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise haftada 4-5 kez beyaz et tüketenlerin oranı %16,7, haftada 1-2 kez tüketenlerin oranı %60,7 ve hiç tüketmeyenlerin oranı ise %16,6 olarak bulunmuştur. Balık tüketimi ise haftada 1-2 kez tüketenlerin oranı %60, hiç tüketmeyenlerin oranı %40'tır. TBSA 2010'da yetişkinlerin %38'nin her gün veya haftada 5-6 kez yumurta tükettiği saptanmıştır. Yumurtayı gınaşırı tüketen yetişkinlerin sıklığı %24, haftada 1-2 kez tüketenlerin sıklığı %26 olup, %12'si yumurtayı ayda 1-2 kez veya hiç tüketmemektedir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise her gün yumurta tüketenlerin oranı %20, haftada 4-5 kez tüketenlerin oranı %46,6, haftada 1-2 kez tüketenlerin oranı %26,7 ve hiç yumurta tüketmeyenlerin oranı %6,7 olarak bulunmuştur. TBSA 2010 çalışmasında yetişkinlerin yaklaşık yarısının kuru baklagilleri haftada 1-2 kez tükettiği belirlenmiştir. Her gün veya haftada 5-6 kez tüketenlerin sıklığı %4,4 ve gün aşırı tüketenlerin sıklığı %11,3'tür. Ancak bireylerin %38'i kuru baklagilleri çok seyrek (ayda 1-2) veya hiç tüketmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise haftada 4-5 kez kuru baklagil tüketenlerin oranı %60 ve haftada 1-2 tüketenlerin oranı %40 bulunmuştur. TBSA 2010 çalışmasında son bir ayda yağlı tohum-sert kabuklu yemişleri her gün tüketen yetişkinlerin sıklığı %15, gün aşırı ve haftada 1-2 tüketenlerin sıklığı sırasıyla yaklaşık %14 ve %24'dur. Yetişkinlerin %47'si bu besinleri çok seyrek (ayda 1-2) veya hiç tüketmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise her gün yağlı tohumları tüketenlerin oranı %13,3, haftada 4-5 kez tüketenlerin oranı %33,3, haftada 1-2 kez tüketenlerin oranı %43,4 ve hiç tüketmeyenlerin oranı ise %10 bulunmuştur.

TÜBER 2015'de yaşa ve cinsiyete göre önerilen toplam sebze ve meyve porsiyon miktarları (50 yaş üstü kadın ve erkekler için, 2,5-5 porsiyon) ve toplumun tükettiği günlük sebze-meyve toplam porsiyon sayıları ile karşılaştırılmıştır. Türkiye genelinde sebze ve meyveleri Türkiye genelinde sebze ve meyve tüketimi DSÖ ve TÜBER 2015 önerileri ile kıyaslandığında, DSÖ önerisinin altında tüketenlerin sıklığı %45, TÜBER 2015 önerilerinin altında tüketenlerin sıklığı %74 olarak bulunmuştur. TBSA 2010 çalışmasında yetişkinlerin %55'inin yeşil yapraklı sebzeleri her gün veya

haftada 5-6 gün tükettiği belirlenmiştir. Yetişkinlerin %10'u yeşil yapraklı sebzeleri çok seyrek veya hiç tüketmemiştir. TBSA 2010'da yetişkinlerin % 59,7'si her gün veya haftada 5-6 kez meyve tüketmiştir. Meyveleri ayda 1-2 kez veya hiç tüketmemiş olan yetişkinlerin sıklığı %10'dur. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise sebze ve meyveleri her gün tüketenlerin oranı %26,7, haftada 4-5 kez tüketenlerin oranı %16, haftada 1-2 kez tüketenlerin oranı %20 olarak bulunmuştur.

Toplumda tüm yaş gruplarında en çok tüketilen ekmek çeşidinin beyaz ekmek olduğu görülmüştür, tam buğday/kepekli ekmeğin tüketim miktarının beyaz ekmeğe göre çok düşük olduğu gözlemlenmiştir. TBSA 2010 çalışmasında tam tahıl ekmeğini her gün veya haftada 5-6 kez tüketenlerin sıklığı yetişkinlerin %17'sidir. Yetişkinlerin çoğunluğu (%75'i) tam tahıl ekmeğini ayda 1-2 kez veya hiç tüketmemiştir. TBSA 2010 çalışmasında yetişkinlerin %87'sinin her gün veya haftada 5-6 kez, yaklaşık %4'ünün ise günaşırı ve haftada 1-2 beyaz ekmek yediği saptanmıştır. Yetişkinlerin %10'u beyaz ekmeği çok seyrek (ayda 1-2) veya hiç tüketmemektedir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise beyaz ekmek tüketenlerin oranı %56,7, kepek ekmeği tüketenlerin oranı %16,7, tam tahıllı ekmek tüketenlerin oranı %23,3 ve diğer ekmek türlerini tüketenlerin oranı ise %3,3 olarak bulunmuştur.

Türkiyede yetişkinlerin fiziksel aktivite düzeyine bakıldığı zaman, tüm yaş gruplarından yetişkin erkek ve kadınların sedanter bir yaşam sürdürdüğü görülmektedir. İlerleyen yaş ile fiziksel aktivite düzeyi (PAL) her iki cinsiyette de azalmaktadır. Erkekler için önerilen fiziksel aktive değeri (PAL) 1.7 iken çalışmalar sonucu bu değer 60-69 yaş arası erkekler için 1.44 bulunmuştur, kadınlar için ise önerilen değer 1.7 iken 50-59 yaş arası kadınlar için 1.46 olarak bulunmuştur. Türkiye'de yetişkin bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin artırılması hastalıkların önlenmesi, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için gereklidir. Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre ise çalışmaya katılan kadın katılımcıların ateroskleroz tanısı almadan önce yalnızca 1 kişinin egzersiz yaptığı 13 kişinin egzersiz yapmadığı, ateroskleroz tanısı aldıktan sonra ise 7 kişinin egzersiz yaptığı 7 kişinin ise egzersiz yapmadığı görülmüştür. Erkeklerde ise ateroskleroz tanısı almadan önce 3 kişinin egzersiz yaptığı 13 kişinin egzersiz yapmadığı, ateroskleroz tanısı aldıktan sonra ise 7 kişinin egzersiz yaptığı, 9 kişinin egzersiz yapmadığı görülmüştür.

Daha önce yapılan literatür çalışmaları incelediğinde beslenmenin ateroskleroz tedavisi için önemli bir faktör olduğu görülmüştür. Obezite ateroskleroz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin kötü beslenme alışkanlıkları ile arttığı düşünülmektedir.

Araştırmada BKI değerinin mutasyon/polimorfizm görülme ihtimalini arttırdığı düşünülmektedir. İstatistiksel sonuçlara göre bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,716$, $p > 0,05$). Çalışmanın sonucunda 30 gönüllü katılımcının 7 tanesinde mutasyon/polimorfizm görülmüştür ve bu 7 katılımcının 6'sının BKI değerinin >25 olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Araştırmada doymuş yağ tüketiminin mutasyon/polimorfizm görülme ihtimalini arttırdığı düşünülmektedir. İstatistiksel sonuçlara göre bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,418$, $p > 0,05$). Çalışmanın sonucunda doymuş yağ tüketmemeye dikkat eden 6 kişi de mutasyon/polimorfizm görülmemişken 1 kişi de mutasyon/polimorfizm görülmüştür (Tablo 13).

Araştırmada 1. ve 2. derece akrabalarda ateroskleroz görülme durumu ile mutasyon/polimorfizm görülme ihtimali arasında ilişki olduğu düşünülmektedir ancak istatistiksel sonuçlara göre bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,652$, $p > 0,05$ ve $\chi^2 = 1,826$, $p > 0,05$). Ancak tablolar incelendiğinde 1. ve 2. derece akrabalarında ateroskleroz olan 7 kişide mutasyon/polimorfizm görülmüştür (Tablo 15 ve Tablo 16). Kaynaklarda da belirtildiği gibi aile öyküsü koroner arter hastalıklarında genetik yatkınlık önemlidir. Framingham Kalp Araştırması verilerine göre aile geçmişinde kalp hastalığı riski bulunması, bireyin riskini yaklaşık %25 yükseltir (1).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Pek çok risk faktörü bu hastalığın oluşumunu tetiklemektedir. Bu çalışmada ateroskleroz tanısı almış kişilerin beslenme alışkanlıkları ve nütrigenetik ilişkileri incelenmiştir. Ateroskleroz ile ilgili gen olduğu düşünülen *Apo E* genine bakılmış 30 hastanın 7'sinde ilgili gen bölgesinde mutasyon/polimorfizm olduğu bulunmuştur. Kişilerin beslenme alışkanlıklarını incelemek amacıyla yapılan anket sonuçlarına göre çalışmaya katılan katılımcıların ortalama yaş ortalaması 61,5 ve ortalama BKİ değeri kadınların 29,55 kg/m² iken, erkeklerin 27,99 kg/m² olduğu bulunmuştur.

Kişilerin beslenme alışkanlıkları incelediğinde katılımcıların beslenme düzenine çok fazla dikkat etmediği ateroskleroz tanısı aldıktan sonra beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapmadıkları, düzenli diyetisyen kontrolüne gitmediklerine ifade etmişlerdir. Çalışmaya katılan kadın katılımcıların %64,3'ü ateroskleroz tanısı aldıktan sonra sadece 1 kez diyetisyen ile görüştiklerini %14,3'ü ise düzenli olarak diyetisyen ile görüştiklerini ifade etmişlerdir.

Katılımcılar %50 oranında ateroskleroz tanısı aldıktan sonra beslenme alışkanlıklarında değişik yaptığını belirtirken %50'si ise beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapmadığını belirtmiştir. Çalışmaya katılan erkek katılımcıların %50'si ateroskleroz tanısı aldıktan sonra sadece 1 kez diyetisyen ile görüştiklerini %13'ü ise düzenli olarak diyetisyen ile görüştiklerini ifade etmişlerdir. Katılımcılar %31 oranında ateroskleroz tanısı aldıktan sonra beslenme alışkanlıklarında değişik yaptığını belirtirken %69'u ise beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapmadığını belirtmiştir.

Yapılan pek çok çalışmanın sonuçları da gösteriyor ki beslenme ve diyet tedavisi birçok hastalık için önemli bir tedavi görevi üstlenmektedir. Yeni bir çalışma alanı olan nütrigenetik ile hastalıklara yatkınlıklar ve bireysel beslenme önerilerinin önemi de artmaktadır.Yapılan bu çalışmada ateroskleroz ve nütrigenetik ilişkisi bulunmuştur. Ancak örneklem sayısının az olması ve diğer koşullar göz önüne alındığında bazı verilerde anlamlı sonuçlar elde edilmiş, bazı sonuçlarda grup içi anlamlı sonuçlar ortaya konulmuş ancak örneklemin genelinde anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Türk popülasyonunda nütrigenetik olarak yapılan ilk çalışma olması ve literatür sayısının az olması nedeni ile bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Allayee H, Roth N, Hodis H.N. “Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease:Implications for nutrigenetics”, *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2009, 2:140-148.
2. Rimbach G, Saadatmandi C.B, Frank J, Fuchs D, Wenzel U, Daniel H, Hall W.L, Weinberg P.D.” Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease- a molecular perspective”, *Food and Toxicology*, 2008, 46:1308-1319.
3. Zheng J, Chen J, Wang L, Yang H, Fang L, Yu Y, Yuan L, Freng J, Li K, Tang J, Lin M, Lai C.Q, Li D.” Replication of a gene-diet interaction at CD36, NOS3 and PPARG in response to omega-3 fatty acid supplements on blood lipids: A double-blind randomized controlled trial”, *E Bio Medicine*, 2018, 31: 150-156.
4. Franco P. L, Silveria A.G.Z, Lima R.S.A.V, Horst M.A, Cominetti C.” APOE genotype associates with food consumption and body composition to predict dyslipidaemia in Brazilian adults with normal-weight obesity syndrome”, *Clinical Nutrition*, 2018, 37: 1722-1727.
5. Zhao Y, Yang Y, Xing R, Cui X, Xiao Y, Xie L, You P, Wang T, Zeng L, Peng W, Li D, Chen H, Liu M. “Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in LDLR and APOE deficient rats”, *Atherosclerosis*, 2018, 271:26-35.
6. Baysal A. “Kardiyovasküler Aterosklerotik Hastalıklarda Beslenme Tedavisi”, Ed: Alphan E. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, 1.Baskı, Hatibođlu Yayınları, Ankara, 2013: 341-365.
7. Enar R.” Ateroskleroz-Aterotromboz”, *Sempozyum Dizisi*, 2006, 52:9-27.
8. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademođlu E, Erginel N, Kaya A, Altay S.” Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük”, Ed: Onat A., Logos Yayıncılık, İstanbul, 2017: 20-25, 41-63.
9. Yamasan B. *Koroner arter hastalığında anjiyotensinojen M235T ve T174M gen polimorfizmlerinin araştırılması* (Tez). Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; Edirne, 2013.
10. Torres N, Guevara M, Laura A, Villegas V, Tovar A. “Nutrition and atherosclerosis”, *Archives of Medical Research*, 2015, 46: 408-426.

11. Tanrıverdi B, Tetik Ş.T. “Aterosklerozun patofizyolojisi”, *Marmara Pharmaceutilcal Journal*, 2017, 21:1-9.
12. Wu H, Du Q, Dai Q, Ge J, Cheng X. “Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases”, *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25:111-123.
13. Varım P, Vatan B, Varım C. “Kardiyovasküler hastalıklar ve mikrobiyota”, *J Biotechnol and Strategic Health Res.* , 2017, 141-147.
14. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T, Kawakami A, Ai M, Kaneko E, Kitagawa M ,Kondo K, Chait A, Shimokado K. “Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in Apo-E deficient mice”, *Atherosclerosis*, 2008, 196:68-75.
15. Poda M. “Kalıtsal dislipidemi fenotipleri ve genetik ilişkiler üzerine derleme”, *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü*, 1(2): 14-19.
16. Tokgözoğlu L. “Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ve plak yapısına etkisi”, *Türk Kardiyoloji Derneği Arş*, 2009, 2:11-16.
17. Dağistan A, Gözüm S. “Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi ve yönetimi”, *TAF Prev Med Bull*, 2016, Vol 15.
18. Buğan B, Çelik T. “Koronar arter hastalığı risk faktörleri”, *J Clin Anal Med*, 2014, 5(2):159-63.
19. Katakami N. “Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus”, *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24:000-000.
20. Cefalu W.T. “Standards of medical care in diabetes; American Diabetes Association”, 2017.
21. Karavelioğlu Y. *Genç Yaşta Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Risk Faktörü Olarak Genetik Belirteçlerin İncelenmesi* (Tez). Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi; İstanbul, 2007.

22. Kianoush S, Bittencourt M, Lotufo P, Bensenor I, Jones S.R, DeFilippis A.P, Toth P, Otvos J.D, Tibuakuu M, Hall M.E, Harada P, Blaha M.J. “Association between smoking and serum GlycA and high-sensitivity C-Reactive Protein levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)”, *Journal of the American Heart Association*, 2017, 10:1161.
23. Onat A, Büyüköztürk K, Sansoy V, Avcı Ş.G, Çam N.” *Koroner kalp hastalığı riski ve değerlendirilmesi*”, <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604>
Erişim tarihi: 27 Ekim 2017.
24. Delibaş N. “Lipoprotein metabolizması ve ateroskleroz ile ilişkisi”, *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 1995,2 (2):39-44.
25. Ağaçhan B, Yılmaz H, Öztürk O, Ergen H.A, İsbir C.S. “Aterosklerozda Apolipoprotein E, okside-LDL ve lipid profili ilişkisinin araştırılması”, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, 2005,19 (3): 193-197.
26. Minihane M. A. “Fatty acid-genotype interactions and cardiovascular risk”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2010, 82: 259-264.
27. Corella D, Ordovas M. J. “Ageing and cardiovascular diseases: The role of gene-diet interactions”, *Ageing Research Reviews*, 2014, 18:53-73.
28. Corella D, Portoles O, Arriola L, Barricarte A, Chirlaque M.D, Barricarte A, Frances F, Huerta J.M, Larranaga N, Martinez C, Camblor P.M, Molina E, Navarro C, Quiros J.R, Rodriguez L, Sanchez M.J, Ros E, Sala N, Gonzalez C.A, Iribas C.M. “Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: A Nested Case-Control Study in the Spanish EPIC Cohort”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22: 487-494.
29. Koylan N. “Lipoprotein (a) ve ateroskleroz”, *Türk Kardiyol Dern Arş*, 1999, 27:483-490.
30. Ercan B. *Koroner Arter Hastalıklarında Genetik Risk Faktörlerinin Belirlenmesi* (Tez). Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; Mersin, 2002.

31. Yılmaz Y, Öngen Z. “Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif Protein odaklı bir değerlendirme”, *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009, 4:7-13.
32. Fidancı R.U, Kılınç A.A. “Lipoproteinler ve klinik önemi”, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Ana Bilim Dalı, 2017.
33. Göksel O, Çınar B, Şahin V, Kut S, Filizcan U, Çetemen Ş, Bayserke O, Eren E. “Kolesterol ester proteini ve reoperatif koroner arter cerrahisi”, *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 2006, 14(2):101-106.
34. Savaş S. *Tıpta Sessiz Devrim Koruyucu Genetik*, Geoturca Yayımcılık, İstanbul, 2014: 109-129.
35. Çoban N, Ünaltuna N.E. “Ateroskleroz gelişiminde genetik faktörlerin rolü”, *Deneyel Tıp Araştırmaları Enstitüsü*, 4:(7),3-15.
36. Ural D. “Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği dislipidemilere yaklaşım kılavuzu ve Avrupa klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzunun ardından lipit düşürücü tedaviye bakış”, *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012,0(4):293-297.
37. Astley S, Finglas P. “Nutrition and health”, *Reference Module in Food Sciences*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.03425-9>, Erişim: 14 Eylül 2018.
38. Alphan E. “Yaşlılarda Kronik Hastalıklar;Diyabet ve Kalp Damar Hastalığında Tıbbi Beslenme Tedavisi”. Şeker E. *Yaşlılık, Hastalıkları ve Beslenme*, 1. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 2016: 131-155.
39. Estruch R, Camafort M. “The Mediterranean diet and plasma lipid profile”, *Rev Esp Cardiol*, 2015, 68(4):279-281.
40. Ersoy G, Özdemir G. “Akdeniz diyetinin sağlığa yararları”, *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 2010, 22(1).
41. Eker M, Karakaya S. “Akdeniz diyeti, melatonin ve sağlık” *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*, 2018, 6(9):1258-1266.
42. Salvayre R, Salvayre N. A, Camare C. “Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants”, *Biochimie*, 2016, 125:281-296.

43. Diehl C.C, Wood A.C, Redline S, Johnson D.A, Maras J.E, Jacobs D.R, Shea S, Crawford A, St-onge M.P. “Mediterranean diet pattern and sleep duration and insomnia symptoms in the multiethnic study of atherosclerosis (MESA)”, *Sleep Research Society*, 2018, <https://academic.oup.com/sleep/advance-article-abstract/doi/10.1093/sleep/zsy158/5077799> by University of Edinburg. Erişim: 14 Eylül 2018.
44. Nguyen T Ha, Bertoni G A, Nettleton A J, Bluemke A D, Levitan B E, Burke L G. “DASH eating pattern is associated with favorable left ventricular function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”, *J Am Coll Nutr.* , 2012, 31(6): 401-407.
45. Tsioufis C. “The Mediterranean and the DASH dietary patterns: Insights into their role in cardiovascular disease prevention”, *Hellenic Journal of Cardiology*, 2018, 59(2): 134-135.
46. Mazza E, Ferro Y, Lamprinoudi T, Gazzaruso C, Doldo P, Pujia A, Montalcini T. “Relationship between high sodium and low PUFA intake and caroid atherosclerosis in elderly women”, *Experimental Gerontology*, 2018, 108: 256-261.
47. Ünal N.R, Kuijpers M, Witt S, Heeneman S, Feijge M, Caraballo S.C.G, Biesen E.A.I, Haenen G.R.M, Cosemans J.M.E.M, Heemskerk J.W.M. “Atheroprotective effect of dietary walnut intake in ApoE deficient mice: Involvement of lipids and coagulation factors”, *Thrombosis Research*, 2013, 131:411-417.
48. Hsu E, Parthasarathy S. “Anti-inflammatory and antioxdant effects of sesame oil on atherosclerosis”, *A Descriptive Literature Review*, 2017 Hsu et al. *Cureus* 9(7): e1438. DOI 10.7759/cereus.1438.
49. Greco D, Kocyigit D, Adorni M.P, Marchi C, Ronda N, Bernini F, Gurses K.M, Canpinar H, Guc D, Oguz S.H, Gurlek A, Strazzella A, Simonelli S, Tokgozoglu L, Zimetti F. “Vitamin D replacement ameliorates serum lipoprotein functions, adipokine profile and subclinical atherosclerosis in pre-menopausal women”, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2018, 822-829.
50. Nunes M, Rodrigues F, Vinha A, Alves R.C, Oliveira M.B.P.P. “Nutrigenomics and polyphenols, polyphenols:properties”, *Recovery and Applications*, 2018.

51. Mayorga M.K, Montes P.C. “Role of nutrition in epigenetics and recent advances of In Silico Studies”,Chapter 14,2016. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802808-7.0004-9> Erişim: 14 Eylül 2018.
52. Savoca M.R, Steffen L.M, Bertoni A.G, Wagenknecht L.E, “From neighborhood to genome: Three decades of nutrition-related research from the atherosclerosis risk in communities study”, *Journal of the Academy of Nutrition And Dietetics*, 2017, (12) 117.
53. Wallace R.G, Twomey L.C, Custaud M.A, Turner J.D, Moyna N, Cummins P.M, Murphy R.P, “The role of epigenetics in cardiovascular health and ageing: A focus on physical activity and nutrition”, *Mechanisms of Ageing and Development*, 2018, 174:76-85.
54. Xu S, Pelisek J, Jin G.Z. “Atherosclerosis is an epigenetic disease”, *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 1324:4.
55. Shah N.R, Mahmoudi M. “The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review”, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015, 86:147-157.

EKLER

Ek – 1 Pamukkale Üniversitesi Çalışma İzin Kağıdı

OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE
İSTANBUL

Beslenme ve Diyetetik Programı Yüksek Lisans öğrencisi Esra YÜCELLİ'nin "Ateroskleroz Tanısı Alan Hastalara Nutrigenetik Yaklaşımlar" başlıklı tez çalışması için gerekli olan ve koroner arter hastalarından alınacak olan kan örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kliniği tarafından temin edilecektir.

Bilgilerinize sunarım.

Saygılarımla
Doç. Dr. Doğu KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

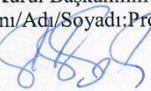


Ek-2 Etik Kurul Onay Formu

4KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Ateroskleroz Tanısı Alan Hastalara Nütrigenetik Yaklaşımlar ve ApoE Gen İncelemesi.	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	50	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Denizer Caddesi Cevizli Kavşağı No: 2 Cevizli / Kartal İSTANBUL
	TELEFON	0216 500 1 500 -1176
	FAKS	0216 500 15 37
	E-POSTA	etikkurul@kosuyolu.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç. Dr. Didem Torun ÖZKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Hizmetler ve Teknik Bölüm Başkanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Okan Üniversitesi SHMYO			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz	Risk Tarama				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hasan SUNAR
İmza: 


Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

4KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Koroner Ateroskleroz Tanısı Alan Hastalara Nütrigenetik Yaklaşımlar ve ApoE Gen İncelemesi.		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		50		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	15.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	15.01.2018	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/2/50	Tarih: 22.02.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.HASAN SUNAR

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Hasan SUNAR
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

4KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Koroner Ateroskleroz Tanısı Alan Hastalara Nütrigenetik Yaklaşımlar ve ApoE Gen İncelemesi.							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		50							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof.Dr. Hasan Sunar	Kardiyovasküler cerrahisi	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Cevat Kıрма	Kardiyoloji	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Birol Özkan	Kardiyoloji	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ramazan Kargın	Kardiyoloji	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. M. Yunus Emiroğlu	Kardiyoloji	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet Yanartaş	Kardiyovasküler cerrahisi	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mustafa Duman	Gastroenteroloji Cerrahisi	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Uğur Arslantaş	Kardiyoloji	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Şule Rabuş	Farmakoloji	Marmara E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Ahmet Alp Aker	Halk Sağlığı Uzmanı	Tuzla Halk Sağlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Alparslan Kovancı	Hukuk	Kartal Koşuyolu Y.I.E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Hamdi Armağan	Biyomedikal mühendisi	Kuzey Bölgesi Genel Sekreterliği	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Bedrettin İskender	Vatandaş	Kurum Dışı/ Serbest	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan SUNAR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-3 Anket Formu

ATEROSKLEROZİS TANISI ALAN HASTALARA NUTRİGENETİK YAKLAŞIMLAR

Bu anket çalışması, Ateroskleroz (Damar Tıkanıklığı) tanısı alan ve çalışmaya katılan hastaların beslenme alışkanlıklarını incelemek amacı ile hazırlanmıştır. Bu anket sadece Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans tez çalışması için kullanılacaktır. Çalışma kapsamında elde edilen veriler gizli tutulacaktır.

1. Cinsiyet: Kadın () / Erkek ()
2. Yaş:
3. Boy / Kilo:
4. Günde kaç ana öğün (sabah, öğle, akşam) yiyorsunuz?
a.1 b.2 c.3 d. Hiç yemiyorum
5. Günde kaç ara öğün (kuşluk, ikindi, gece) yiyorsunuz?
a.1 b.2 c.3 d. Hiç yemiyorum
6. Öğün atlama nedeniniz nedir?
a. Yoğunluktan b. Canım istemiyor c. Maddi yetersizlik d. Alışkanlığım yok
7. Haftada kaç kez süt ve süt ürünlerini (yoğurt, ayran, kefir, peynir) tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
8. Süt ve süt ürünlerini yarım yağlı tüketmeye dikkat eder misiniz?
a. Evet b. Hayır
9. Haftada kaç kez kırmızı et tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
10. Haftada kaç kez beyaz et (tavuk, hindi) tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
11. Haftada kaç kez balık tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
12. Et grubu besinlerde görünen yağları yememeye dikkat eder misiniz?
a. Evet b. Hayır

13. Haftada kaç kez hazır işlenmiş et ürünlerini (sakatat, şarküteri) tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
14. Haftada kaç kez yumurta tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
15. Haftada kaç kez kurubaklagil tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
16. Haftada kaç kez yağlı tohumları (ceviz, fındık, badem, fıstık) tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
17. Doymuş yağları (katı margarinler, tereyağı, kuyruk yağı, iç yağ) tüketmemeye dikkat eder misiniz?
a. Evet b. Hayır
18. Doymamış yağları (zeytinyağı, Ayçiçek yağı, fındık yağı gibi) düzenli olarak tüketir misiniz?
a. Evet b. Hayır
19. Haftada kaç kez sebze-meyve grubu besinleri tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
20. Haftada kaç kez pilav, makarna grubu besinleri tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
21. Ekmek tüketirken hangi tür ekmek tüketmeyi tercih ediyorsunuz?
a. Beyaz ekmek b. Kepekli ekmek c. Çavdarlı ekmek
d. Tam tahıllı ekmek e. Diğer
22. Haftada kaç kez hazır paketlenmiş gıdaları (kek, bisküvi, hazır çorbalar vb.) tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
23. Haftada kaç kez hamur işleri, unlu mamuller tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
24. Haftada kaç kez kızartma türü yiyecekleri tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
25. Haftada kaç kez fastfood tarzı (pizza, hamburger, lahmacun, döner, pide vb.) besinleri tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum

26. Haftada kaç kez hazır meyve suları, gazlı içecekleri tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
27. Haftada kaç kez sütlü/şerbetli tatlı tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
28. Çay/kahvenizde şeker veya tatlandırıcı kullanır mısınız?
a. Evet b. Hayır
29. Her gün düzenli olarak 1.5-2 litre su içer misiniz?
a. Evet b. Hayır
30. Sigara içiyor musunuz?
a. Evet b. Hayır
31. Kaç yıldır sigara içiyorsunuz?
a. 0-6 ay b. 1 yıldan fazla süre c. 5 yıldan fazla süre
32. Haftada kaç kez alkol tüketiyorsunuz?
a. Her gün b. Haftada 4-5 kez c. Haftada 1-2 kez d. Hiç tüketmiyorum
33. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısını ne zaman aldınız?
a. 0-6 ay b. 6-12 ay c. 1 yıldan fazla d. 5 yıldan fazla
34. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra düzenli olarak doktor kontrolüne gidiyor musunuz?
a. Evet b. Hayır
35. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra düzenli olarak kan yağlarınızı (kolesterol, LDL, HDL, VLDL) kontrol ettiriyor musunuz?
a. Evet b. Hayır
36. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra düzenli ilaç kullanımına başladınız mı?
a. Evet b. Hayır
37. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) dışında başka bir kronik hastalığınız (diyabet, hipertansiyon, KOAH, koroner kalp hastalığı gibi) var mı?
a. Evet b. Hayır
38. Ailenizde 1. Derece akrabalarınızda (anne, baba, kardeş, çocuk) ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı almış kişi var mı?
a. Evet b. Hayır

39. Ailenizde 2. Derece akrabalarınızda (dede, nene, dayı, amca, hala, teyze) ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı almış kişi var mı?

- a. Evet b. Hayır

40. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra diyetisyen ile görüştünüz mü?

- a. Evet, düzenli olarak görüşüyorum b. Evet,1 kez görüştüm c. Hayır

41. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra beslenmenizde değişiklik yaptınız mı?

- a. Evet b. Hayır

42. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı almadan önce düzenli spor yapar mıydınız?

- a. Evet b. Hayır

43. Ateroskleroz (damar tıkanıklığı) tanısı aldıktan sonra düzenli spor yapıyor musunuz?

- a. Evet b. Hayır

Katılımınız için teşekkür ederim.

Diyetisyen Esra YÜCELLİ

Ek-4 Gönüllü Onam Formu

16

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Değerli Katılımcı;

Bu araştırma; Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik bölümü yüksek lisans tez çalışması kapsamında yapılmaktadır. Çalışmanın amacı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Ocak 2018- Nisan 2018 tarihleri arasında başvuran klinik olarak aterosklerozis tanısı alan hastalarda beslenme alışkanlıklarını belirlemek ve bu doğrultuda hastalıkla ilişkili yeni gen değişikliklerini bulmaktır.

Çalışma anket formu ile laboratuvar çalışması olmak üzere iki aşamadan oluşacaktır. Anket çalışması, aterosklerozis tanısı almış hastaların beslenme alışkanlıklarını incelemek amacı ile hazırlanmıştır

Klinik çalışmada ise; aterosklerozis tanısı aldığınızda yeni genetik değişiklikleri bulmak amaçlanmıştır. DNA anne ve babamızdan bize kalıtılan ve genetik şifremizi oluşturan karmaşık bir moleküldür. DNA'nın ayrıntılı yapısı her insanda birbirinden farklıdır. Vücudumuzun yapısını ve işlevlerini belirler. Bu çalışma için sizin DNA'nız incelenecektir. Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz anda yaklaşık 10 ml (10 çay kaşığı) kan örneğiniz kolunuzdaki bir toplardamarınızdan alınacaktır. Kanınızdan laboratuvar ortamında DNA'nız elde edilecek. Elde edilen DNA örneklerinizden elde edilecek veriler aynı rahatsızlığı taşıyan diğer hastaların verileri ve sağlıklı bireylerin DNA'ları ile karşılaştırılacak ve sizde hastalığa neden değişiklik saptanmaya çalışılacaktır

Bu araştırmanın 1 yıl sürmesi planlanmıştır.

*ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME/ DIŞLANMA KRİTERLERİ

Bu çalışmada yer alabilmek için kardiyoloji kliniğinden aterosklerozis tanısı almış olmanız gerekmektedir. Kontrol grubu sağlıklı, herhangi bir hastalık taşımayan bireylerden oluşacaktır. Çalışma esnasında sağlıklı kontrollerden herhangi birinde hastalık riski ortaya çıkarsa çalışmadan dışlanacaktır.

*GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ RAHATSIZLIK VE RİSKLER

Kan alınması sırasında ağrı ve sonrasında morarma olabilir. Kan görmeye duyarlı kişilerde bayılma olabilir. Çok nadiren kan alınan bölgede deri altında pıhtılaşma ve şişme veya iğne çekildikten sonra kanamanın devam etmesi görülebilir. Bunların hemen hepsi 1 günde kendiliğinden kaybolur. Sizden kan almak için kullanılan enjektör yeni, steril ve tek kullanımlık olacaktır.

DNA'nız sizin veya çocuklarınızın ileride kanser veya şeker hastalığı gibi bir hastalığa yakalanıp yakalanmayacağına dair bilgiler içerebilir. Genellikle bu bilgiler bir hastalık için sizin riskinizin yüksek veya düşük olduğu şeklindedir ve o hastalığa yakalanıp yakalanmayacağımızı kesin olarak göstermez. Bu çalışma sırasında özel olarak bu gibi DNA değişikliklerine bakılmayacaktır.

*KİŞİ VE KİŞİLER İÇİN ARAŞTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR

Eğer çalışmaya katılırken pozitif test sonuçlarından haberdar edilmeyi isterseniz verdiğiniz adresten size ulaşılacaktır. Bu sonuçlar kardiyolojik rahatsızlığınızın genetik nedeninin saptanması ve en uygun genetik danışma verilmesi için yardımcı olacaktır. Bununla birlikte sizin veya çocuğunuzun sağlığı konusunda etkisi olacak herhangi bir sonuca ulaşacağı garanti edilemez.

***ARAŞTIRMAYA GÖNÜLLÜ OLARAK KATILDIĞININ BEYANI**

Dilediğiniz zaman çalışma ile ilgili sorular sorma hakkına sahiptir. Sağlığınız ile ilgili önemli ve yeni bilgilerden haberdar edileceksiniz. Herhangi bir zamanda çalışmaya katılmak veya katılmamakta veya çalışmaktan ayrılmakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılım gönüllüdür. Katılmayı reddettiğinizde herhangi bir yaptırım uygulanmaz. Eğer çalışmadan DNA örneğinizin çekilmesini isterseniz sizden yazılı bir istem geldikten sonra örnekler imha edilecek ve ne zaman imha edildiği size bildirilecektir.

***ARAŞTIRMA İÇİN MALİ DESTEK**

Bu çalışma için sizden veya sosyal güvenlik kurumunuzdan bir harcama yapmanız talep edilmeyecektir.

***ARAŞTIRMAYA KATILACAK GÖNÜLLÜ SAYISI**

Bu araştırmaya en az 30 aterosklerozis klinik tanısı almış hasta dâhil edilecektir.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının :

Adı Soyadı:

Protokol numarası:

Tarih / İmza:

22.02.2018 *Arma Z.*

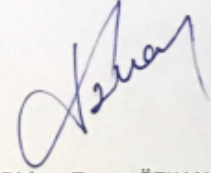
Ek – 5 Okan Üniversitesi İzin Kağıdı

İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik tezli yüksek lisans programı öğrencisi Esra Yücellî'nin "Koroner Aterosklerozis Tanısı Alan Hastalara Nutrigenetik Yaklaşımlar ve APOE Gen İncelenmesi" başlıklı tezinin deneyleri için Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri programı laboratuvarının kullanılması uygundur.

Bilgilerinize sunarım.

Saygılarımla



Öğr. Üyesi Dr. Didem Torun ÖZKAN
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölüm Başkanı

Ek 6- Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı:	Esra	Soyadı:	YÜCELLİ
Doğ. Yeri:	Kartal	Doğ. Tar.	03.10.1992
Uyruğu:	T.C.	Tel:	-
E mail:	esrayucelli92@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Okan Üniversitesi	2018
Lisans	Okan Üniversitesi	2016
Lise	Necip Fazıl Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Kurumsal İlişkiler Uzmanı	SDM Gıda	Mart 2018- Nisan 2018
Stajyer	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Metabolizma Anabilim Dalı	Şubat 2016- Mart 2016
Stajyer	Turkish Do&Co İkram Hizmetleri	Kasım 2015- Ocak 2016
Stajyer	Özel Yüzyıl Hastanesi	Ekim 2015- Kasım 2015
Stajyer	Pendik Toplum Sağlığı Merkezi	Haziran 2015- Haziran 2015
Stajyer	Anadolu Sağlık Merkezi	Haziran2014- Temmuz 2014

Yabancı Diller	Okuduğu Anlama	Konuşma	Yazma	YDS- YÖKDİL Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	43
-	-	-	-	-