

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**P2X7 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE ATHEROSKLEROZ
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Süleyman İNCE

Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Moleküler Tıp Programı

OCAK, 2025

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**P2X7 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE ATHEROSKLEROZ
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Süleyman İNCE
(Y2116.120001)

Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Moleküler Tıp Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahu SOYOCAK

OCAK, 2025

TEZ SINAV TUTANAĞI

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı toplantısında oluşturulan jüri
üyeleri önünde, ... tarihinde tez savunma sınavı yapılan
.....'nın tezi hakkında* ile
.....** kararı verilmiştir.

JÜRİ

- 1.Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Ahu SOYOCAK
2. Üye : Prof. Dr. Hülyam KURT
3. Üye : Doç. Dr. Gülşah KOÇ

ONAY

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararı

(*) Oybirliği/Oyçokluğu hâli yazı ile yazılacaktır.

(**) Kabul kararı hâli yazı ile yazılacaktır.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum ‘P2X7 Gen Polimorfizmleri ile Ateroskleroz Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması’ adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadar ki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Kaynakça’da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğumu belirtir ve onurumla beyan ederim (02/01/2025).

Süleyman İNCE

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her safhasında beni destekleyen, düştüğüm zamanlarda beni cesaretlendiren ve her daim varlığını hissettiren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ahu Soyocak’a en samimi duygularıyla teşekkür ediyorum.

İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında görev yapan Doç. Dr. Emrah Ermiş’e, Koroner Yoğun Bakım Ünitesi sorumlusu Zafer Alptürk Gündem’e ve istatistik konusunda desteğini hiç esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Funda Seher Özalp Ateş hocama,

Çalışmam boyunca yardım ve desteklerini her daim hissettiğim Ersin Kılıç ve Kübra Kutlu’ya, bana güvenen ve eğitim hayatımda motivasyon ve psikolojimi yüksekte tutan değerli annem Vesile Gül ve kardeşim Ayşe İnce Yurtseven’e sonsuz teşekkür ederim.

Ocak, 2025

Süleyman İNCE

P2X7 GEN POLİMORFİZMLERİ İLE ATEROSKLEROZ HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Ateroskleroz, arter duvarında lipid birikimi, inflamasyon ve plak oluşumu ile karakterize olan bir damar hastalığıdır. Genetik faktörler, lipid metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres, kan pıhtılaşması ve endotel fonksiyonunu etkileyen genler aracılığıyla ateroskleroz riskini artırabilmektedir. Pürinerjik sistem, hücreler arası iletişimi sağlayan bir sinyal iletim sistemi olup, P2X ve P2Y reseptörleri gibi reseptörlerden oluşmaktadır. Bu reseptörler, kan damarlarının genişlemesi ve daralmasında önemli bir rol oynamaktadır. P2X7 reseptörünün aktivasyonu, inflamasyon ve vasküler disfonksiyonun oluşumunda rol alabilmektedir. Ancak, pürinerjik sistem ve reseptör polimorfizmlerinin ateroskleroz ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik faktörlerin ateroskleroz patogenezindeki rolünü anlamak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, P2X7 gen polimorfizmlerinin (rs1718119 ve rs2393799) Türk ateroskleroz popülasyonunda ateroskleroz hastalığının gelişim riskine etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma kapsamında 145'i damar darlığı %70 ve üstünde olan, 86'sı ise damar darlığı %70'in altında olan toplam 231 birey değerlendirilmiştir. Çalışma grubundan genomik DNA izolasyonu ticari kit aracılığıyla yapılmış ve genetik analizler, Floresan Erime Eğrisi Analizi (FMCA) yöntemi kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirilmiştir. RT-PCR yöntemi ile rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmleri incelenmiş ve çalışma grubundaki genotip dağılımları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerinin Türk ateroskleroz popülasyonunda damar darlığı gelişme riski ile anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymaktadır. Her iki polimorfizm de gruplar arasında genotip ve allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu çalışma, literatürde farklı popülasyonlarda elde edilen bulgularla uyumlu olarak, genetik polimorfizmlerin hastalık riski

zerindeki etkilerinin popülasyonlar arasında değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Örneğin, rs1718119 polimorfizmi bazı çalışmalarda multiple skleroz, obezite ve gut gibi hastalıklarla ilişkilendirilirken, diğer çalışmalarda etkisiz bulunmuştur. Rs2393799 polimorfizmi de benzer şekilde farklı hastalıklarda değişken sonuçlar vermektedir. Çalışmamız, bu iki polimorfizmin Türk ateroskleroz poplasyonundahatsalığın ilerleme düzeyi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak, daha geniş kapsamlı çalışmalar, bu polimorfizmlerin biyolojik rollerini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır. Elde edilen bulgular, pürinerjik sistemin ve P2X7 reseptörlerinin ateroskleroz patogenezindeki rolüne dair önemli ipuçları sunarken, bu alandaki genetik araştırmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Pürinerjik Sistem, P2X7R, rs1718119, rs2393799

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN P2X7 GENE POLYMORPHISMS AND ATHEROSCLEROSIS DISEASE

ABSTRACT

Atherosclerosis is a vascular disease characterized by lipid accumulation, inflammation, and plaque formation in the arterial wall. Genetic factors can increase the risk of atherosclerosis by influencing lipid metabolism, inflammation, oxidative stress, blood coagulation, and endothelial function. The purinergic system is a signaling network that mediates intercellular communication and consists of receptors such as P2X and P2Y. These receptors play a crucial role in the regulation of vascular dilation and constriction. Activation of the P2X7 receptor may contribute to inflammation and vascular dysfunction. However, the relationship between the purinergic system, receptor polymorphisms, and atherosclerosis remains incompletely understood. To elucidate the role of genetic factors in the pathogenesis of atherosclerosis, this study aimed to investigate the effects of P2X7 gene polymorphisms (rs1718119 and rs2393799) on the risk of developing atherosclerosis in the Turkish atherosclerosis population. The study cohort included a total of 231 individuals, of whom 145 had $\geq 70\%$ arterial stenosis and 86 had $< 70\%$ arterial stenosis. Genomic DNA was isolated from the study group using a commercial kit, and genetic analyses were performed using Fluorescent Melting Curve Analysis (FMCA) in real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The rs1718119 and rs2393799 polymorphisms were analyzed using RT-PCR, and genotype distributions were evaluated in the study group. The results of the study demonstrated that the rs1718119 and rs2393799 polymorphisms were not significantly associated with the risk of developing arterial stenosis in the Turkish atherosclerosis population. Both polymorphisms showed no statistically significant differences in genotype and allele frequencies between the groups. Consistent with findings from different populations in the literature, this study highlights that the impact of genetic polymorphisms on disease risk may vary

across populations. For instance, while the rs1718119 polymorphism has been linked to diseases such as multiple sclerosis, obesity, and gout in some studies, other studies have found no significant association. Similarly, the rs2393799 polymorphism has yielded variable results in different diseases. Our study indicates that these two polymorphisms do not have a significant effect on the progression of atherosclerosis in the Turkish atherosclerosis population, which includes both early-stage and advanced-stage patients. However, larger-scale studies are needed to better understand the biological roles of these polymorphisms. The findings provide important insights into the role of the purinergic system and P2X7 receptors in the pathogenesis of atherosclerosis and emphasize the need for further genetic research in this field.

Keywords: Atherosclerosis, Purinergic System, P2X7R, rs1718119, rs2393799

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONUR SÖZÜ	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. Ateroskleroz Tanımı ve Tarihsel Gelişimi	4
B. Ateroskleroz Epidemiyolojisi	6
C. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	9
D. Aterosklerotik Lezyonların Histopatolojisi ve Sınıflandırılması.....	13
E. Ateroskleroz Patofizyolojisi	17
F. Pürinerjik Reseptörler	21
1. P1 Reseptörleri.....	22
a. A1 Reseptörleri.....	23
b. A2A ve A2B Reseptörleri	23
c. A3 Reseptörleri.....	23
2. P2 Reseptörleri.....	23

a. P2Y Reseptörleri	24
b. P2X Reseptörleri	24
3. P2Y ve P2X Reseptörlerinin Fizyolojik Rollerini	24
G. P2X7 Reseptörü ve Ateroskleroz.....	25
H. Pürinerjik Reseptörler ve Endotelial Disfonksiyon	27
İ. Pürinerjik Reseptör Gen Polimorfizmleri ve Hastalıkların ilişkisi.....	30
III. MATERYAL VE METOT	33
A. Çalışma Örneklem Grubu	33
B. Genomik DNA İzolasyonu	33
C. Floresan Erime Eğrisi Analizi	35
D. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR)	35
E. İstatistiksel Analiz	40
IV. BULGULAR.....	41
A. Genotip Dağılımları	43
V. TARTIŞMA	54
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	59
VII.KAYNAKÇA	60
EKLER.....	87
ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR LİSTESİ

A1	: Adenosin Reseptör Tip 1
A2:	Adenosin Reseptör Tip 2
A2A	: Adenosin Reseptör A2A Alt Tipi
A2B	: Adenosin Reseptör A2B Alt Tipi
A3	: Adenosin Reseptör Tip 3
AA	: Araşidonik Asit
ADP	: Adenozin Difosfat
AGE	: Advanced Glycation End-products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Adenozin Monofosfat
AR	: Adenozin Reseptörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BASO :	Bazofil
CKMB	: Kreatin Kinaz-MB (Kalp kası enzimi)
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EC	: Endotel Hücresi
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ED	: Endotel Disfonksiyonu
EDHF	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizasyon Faktörü
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit

EOS	: Eozinofil
FH	: Familial Hiperlipidemi
FMCA	: Fluorescence Melting Curve Analysis
GPCR	: G Protein Bağlantılı Reseptör
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICAM	: Hücre İçi Adezyon Molekülü (Intercellular Adhesion Molecule)
IL	: İnterlökin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMO :	Lenfosit/Monosit Oranı
LYM :	Lenfosit
MCP :	Monosit Kemotaktik Protein
MLO :	Monosit/Lökosit Oranı
MONO	: Monosit
NC	: Nekrotik Çekirdek
NEU	: Nötrofil
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NLRP3	: Nod Like Receptor Pyrin Domain Containing 3
NMO	: Nötrofil/Monosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
P1	: Pürinerjik Reseptör Tip 1
P2	: Pürinerjik Reseptör Tip 2
P2X7	: Pürinerjik Reseptör Tip 2X7
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PLO	: Platelet/Lenfosit Oranı

PLT	: Platelet (Trombosit)
RBC	: Eritrosit (Red Blood Cell)
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RT-PCR	: Real Time (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
UDP	: Uridin Difosfat
UTP	: Uridin Trifosfat
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WBC	: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1. Aterosklerotik lezyonların sınıflandırma özeti.....	16
Çizelge 2. Bireylerin demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	41
Çizelge 3. Gruplar arasında incelenen biyokimya parametreleri	42
Çizelge 4. Damar darlığına göre genotiplerin dağılımı	45
Çizelge 5. Genotip kombinasyonlarının gruplara göre dağılımları	46
Çizelge 6. Genotip kombinasyonlarının yabancıl (wild) tipe göre kat dağılımları....	47
Çizelge 7. Damar darlığı %70 altında olan grupta rs1718119 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler	49
Çizelge 8. Damar darlığı %70 üstünde olan grupta rs1718119 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler	50
Çizelge 9. Damar darlığı %70 altında olan grupta rs2393799 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler	52
Çizelge 10. Damar darlığı %70 üstünde olan grupta rs2393799 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Dünya genelindeki toplam ölümlerin ve bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin dağılımı, 2019. (WHO, 2020).	7
Şekil 2. Türkiye’de tüm ölümlerin dağılımı, 2022 (TUIK, 2023).	9
Şekil 3. Amerikan Kalp Derneği'ne göre insan aterosklerozunun histolojik sınıflandırması (Fan and Watanabe, 2022).	16
Şekil 4. Arter duvarının yapısı (Adamhasan, 2024).	17
Şekil 5. Plak yırtılmasının neden olduğu tromboz	21
Şekil 6. Pürinerjik sistem reseptörleri (İnce ve Soyocak, 2024).	22
Şekil 7. Aterosklerotik plağın gelişimi ve pürinerjik reseptörler (Kielbowski et al., 2023).	26
Şekil 8. Endotel disfonksiyonunda pürinerjik reseptörler (Wu et al., 2023).	28
Şekil 9. rs1718119 (G>A) ensembl veri tabanı bilgileri (Ensembl_rs1718119, 2025)	36
Şekil 10. rs2393799 (C>T) ensembl veri tabanı bilgileri (Ensembl_rs2393799, 2025)	36
Şekil 11. RT-PCR koşulları	37
Şekil 12. rs1718119 (G>A) için floresan erime eğrisi analizi sonuçları. (A) heterozigot (AG) birey, (B) Yabanıl tip (GG) (normal) birey ve (C) homozigot mutant (AA) birey	38
Şekil 13. rs2393799 (C>T) için floresan erime eğrisi analizi sonuçları. (A) Homozigot mutant (TT) birey, (B) Yabanıl tip (CC) (normal) birey ve (C) Heterozigot (CT) birey	39

I. GİRİŞ

Ateroskleroz, arter duvarında lipid birikimi, inflamasyon ve plak oluşumu ile karakterize olan kronik bir damar hastalığıdır (Stary, 1989). Bu durum, arterlerin iç tabakası olan endoteldeki hasarla başlar. Hasarlı endotel, lipidlerin arter duvarına sızmasına ve birikmesine izin verir. Ardından, inflamasyon ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile birlikte plak oluşumu meydana gelir. Oluşan bu plaklar, arter lümenini daraltabilir, kan akışını azaltabilir veya tamamen tıkayabilir. Bu durum, kalp krizi, inme ve diğer kardiyovasküler olayların ana nedenlerinden biri olduğu için önemli bir sağlık sorunudur (Duewell et al., 2010; Kirii et al., 2003). 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 19,1 milyon ölümün kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Coronado et al., 2022). 2025 yılında 598 milyon olan küresel kardiyovasküler hastalık prevalansının, 2050’de 1,14 milyara ulaşması öngörülmektedir (Chong et al., 2024). Bu ciddi sağlık sorununun prevalansı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde, nüfusun yaşlanması ve sağlıksız yaşam tarzı alışkanlıklarının yaygınlaşmasıyla bu artışın devam etmesi beklenmektedir. Ateroskleroz, sigara içimi, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol, obezite ve hareketsiz yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik etmenlerle de karmaşık bir etkileşim içinde olan bir hastalıktır (Libby et al., 2019). Genetik faktörler, lipid metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres, kan pıhtılaşması ve endotel fonksiyonu gibi süreçleri etkileyen genler aracılığıyla ateroskleroz riskini artırabilmektedir (Biros et al., 2008). Genetik varyasyonları temsil eden ve bireyler arasında farklılık gösteren tek baz çifti değişiklikleri olarak tanımlanan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP’ler), tek başına hastalık sebebi olmasa da, ateroskleroz gibi hastalıklara yatkınlığı belirlemede önemli bir role sahiptir (Costa et al., 2010; Trent, 2012). SNP’ler özellikle protein kodlayan bölgelerde ve genin promotör bölgelerinde, gen fonksiyonunu ve transkripsiyonel verimliliği değiştirmede hayati bir rol oynamaktadır (Deng et al., 2017). Bunun yanında protein kodlamayan intron ve interjenerik bölgelerde oluştuklarında

protein sentezine etki etmeseler de insanların hastalığa duyarlılıklarını belirlemede iyi bir biyobelirteç olarak görev yapmaktadır (Allemailem et al., 2021).

Pürinerjik sistem, ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynayabilen bir sinyal iletim sistemi olarak öne çıkmaktadır. Pürinerjik sistem, hücrelerin dışına salınan nükleotidlerin (ATP, ADP, AMP) ve nükleotit türevlerinin (adenosin, guanozin) oluşturduğu bir iletişim ağıdır. Bu sistem, hücreler arasındaki sinyal iletiminde ve birçok biyolojik işlemde önemli bir rol oynar (Antonioli et al., 2019; de Lima et al., 2022). Pürinerjik sistem reseptörleri P1 ve P2 olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Enerji kaynağı olan ATP molekülü, P1 reseptörlerine yıkım ürünü olan adenosin aracılığıyla dolaylı olarak etki gösterirken, P2 reseptörlerine etkisini direkt göstermektedir (Abbracchio and Burnstock, 1994; Burnstock, 2018b). ATP'nin bağlandığı P2 reseptörleri, yapı ve sinyal iletim mekanizmalarındaki farklılıklara bağlı olarak iki ana gruba ayrılır: P2X ve P2Y. P2X reseptörleri (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7) hızlı sinyal iletimi sağlamak için iyon kanalları olarak görev yaparken, P2Y reseptörleri (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 ve P2Y14) daha yavaş sinyal iletimi için G proteine bağlı reseptörler olarak işlev görür (Abbracchio and Burnstock, 1994; Antonioli et al., 2019; Burnstock, 2018a; de Lima et al., 2022; Jain and Jacobson, 2021). Bu sistemdeki reseptörler, kan damarlarının genişlemesinde ve daralmasında rol oynar (Burnstock and Ralevic, 2014). Bu reseptörler, özellikle P2X reseptörleri, kardiyovasküler sistemde çok önemli bir rol oynar. P2X7 reseptörünün aktivasyonu, inflamasyon, otofaji ve metabolik yanıtların oluşumunu tetiklemekte ve vasküler disfonksiyonun oluşmasında rol oynamaktadır (Chiao et al., 2008; Orioli et al., 2017). P2X7 reseptörünün inhibisyonun, inflamatuvar yanıtı azaltarak ateroskleroza iyileştirebileceği önerilmektedir (Calzaferri et al., 2020).

Pürinerjik sistemde yer alan bu reseptörlerin gen polimorfizmleri aterosklerozla ilişkili olabilecek genetik varyasyonlara sahip olabilir. Yapılan bir araştırmada, P2X7 reseptör geninde yer alan rs3751143 ve rs2686342 missence varyantlarının ateroskleroz riskini azaltma yeteneğine sahip olduğunu gösterilmiştir (Gidlöf et al., 2012).

Bu alışmalar polimorfik varyasyonların, P2X7 reseptörünün fonksiyonunu değiştirerek inflamatuvar yanıtları düzenleyebileceğini ve böylece ateroskleroz riskini etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak, pürinerjik sistem ve reseptör polimorfizmlerinin ateroskleroz ile ilişkisi günümüzde tam olarak anlamlandırılmadığından hala gelişime ve araştırmaya açıktır. Bu araştırmalar, genetik faktörlerin ateroskleroz patogenezindeki rolünü ve bireysel hastalık riskini belirlemeye yardımcı olacaktır. Bu nedenle alışmamızda P2X7 (rs1718119 ve rs2393799) gen polimorfizmlerinin Türk ateroskleroz hastalarındaki dağımlarını belirlemeyi ve bu bu polimorfizmlerle hastalık arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.



II. GENEL BİLGİLER

A. Ateroskleroz Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Ateroskleroz, arter duvarlarında lipid birikimi, inflamasyon ve fibröz doku proliferasyonu ile karakterize, progresif seyirli kronik bir hastalıktır (Libby et al., 2019; Lusis, 2000; Stary, 1989). Arterlerin iç tabakasında (tunica intima) meydana gelen bu patolojik süreç, damar lümeninde daralmaya ve kan akışında azalmaya yol açarak başta koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın temelini oluşturmaktadır (Libby et al., 2011, 2019; Olvera Lopez et al., 2025).

Ateroskleroz terimi, Yunanca'da bulamaç/lapa anlamına gelen "athero" ve sertleşme anlamına gelen "sclerosis" kelimelerinden türemiştir (Libby et al., 2019). Modern tıp, aterosklerozun başlıca kardiyovasküler hastalıklara neden olan temel bir patoloji olduğunu kabul etmektedir. Ancak, hastalığın tarihsel gelişimi incelendiğinde, onun yalnızca modern çağ ile sınırlı olmadığı, antik çağlardan itibaren insanoğlunun karşı karşıya kaldığı bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir (Minelli et al., 2020).

Ateroskleroza dair en eski kanıtlar, yaklaşık 3500 yıl öncesine, Antik Mısır dönemine dayanmaktadır. Mısır mumyaları üzerinde yapılan incelemelerde arterlerde kireçlenme ve plak oluşumu gözlemlenmiş, bu durum aterosklerozun yalnızca modern yaşam tarzına bağlı bir fenomen olmadığını ortaya koymuştur (Allam et al., 2011, 2014)

Antik dönemin önemli hekimlerinden Hipokrat (M.Ö. 460-370) ve Galen (M.S. 129-216), damar hastalıkları üzerine bazı tanımlamalar yapmış olmalarına rağmen, aterosklerozun mekanizmalarını detaylı bir şekilde açıklayamamıştır (Minelli et al., 2020).

Orta Çağ döneminde, vasküler hastalıkların patogenezinin ilişkin varsayımlar, büyük ölçüde Galen'in teorilerine dayanmaktaydı. Orta çağ döneminde İslam tıbbının önemli bir figürü olan İbn-i Sina, "El-Kanun fi't-Tıb"

adlı eserinde vasküler sistemin anatomisini detaylandırarak, kan damarlarının sertleşmesini ve daralmasını ifade eden “Salabate Nabz” terimini kullanmıştır (Mazenganya and Bhikha, 2018; Sharique, Z; Hamiduddin; Malik, A.H., 2013) Ayrıca, Kitab al-Adwiyah al-Qalbiyah adlı çalışmada, diyet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve kalp sağlığını destekleyen beslenme önerilerini özetlemiştir (Nabi et al., 2024). Bununla birlikte, İbn Nefis, Ebû Bekir Râzi ve Ali b. Abbas gibi dönemin önemli bilim insanlarının kalp ve damar sistemi üzerine çalışmaları bulunmasına rağmen, ateroskleroza spesifik olarak ele almadıkları belirlenmiştir (Papastavrou et al., 2018)

Batı dünyasında Orta Çağ boyunca skolastik düşüncenin egemen olması nedeniyle anatomi ve damar hastalıkları üzerine sistematik çalışmalar sınırlı kalmıştır. Ancak, Rönesans döneminde Leonardo da Vinci (1452-1519) ve Andreas Vesalius (1514-1564) gibi bilim insanları, damar sertliği ve vasküler hastalıklar üzerine çalışmalar yapmış ve arter duvarındaki sertleşmeleri gözlemlemiştir. Da Vinci'nin insan kadavraları üzerinde gerçekleştirdiği detaylı incelemeler, damarların yaşla birlikte sertleştiğini ortaya koymuştur (Keele, 1973).

19. yüzyılda Jean Lobstein (1777-1835), ilk kez "ateroskleroz" terimini kullanarak damar duvarlarındaki sertleşmiş bölgeleri tanımlamıştır (Ross, 1999). 19. yüzyılın ikinci yarısında Avusturyalı patolog Carl von Rokitansky, aterosklerotik damar duvarlarında gözlenen inflamatuvar değişikliklerin ikincil fenomenler olduğunu öne sürerek, hastalık süreçlerini vücut sıvılarındaki dengesizliklerle açıklayan "hümmoral patoloji" teorisini savunmuştur. Ancak, bu görüş zamanla eleştirilmiş ve bilimsel ilerlemelerle birlikte terk edilmiştir (Mayerl et al., 2006). Buna karşılık, Alman bir patolog olan Rudolf Virchow (1821-1902), ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun birincil rol oynadığını ileri sürmüş ve hastalıkların temelinde hücresel değişikliklerin yer aldığını savunan “hücresel patoloji” kavramını ortaya koymuştur (Mayerl et al., 2006).

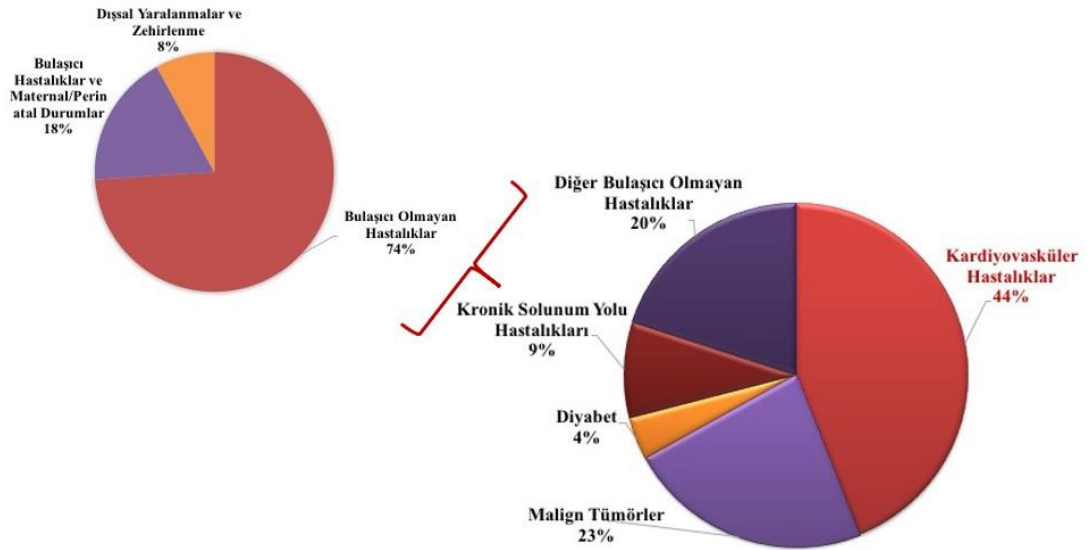
20. yüzyılın başlarında (1913), Nikolai Anichkov (1885-1964), tavşanlara kolesterol yükleyerek ateroskleroz gelişimini deneysel olarak kanıtlamış ve bu çalışma, kolesterolün aterosklerozdaki temel rolünü ortaya koyarak modern lipid hipotezinin temelini atmıştır (Konstantinov et al., 2006). 1950’lerde başlatılan

Framingham Kalp Çalışması, hipertansiyon, sigara kullanımı, yüksek kolesterol ve diyabetin ateroskleroz için önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (Kannel, 1971). Frisk1970'lerde statin ilaçlarının keşfi ile kolesterol düşürücü tedaviler geliştirilmiş ve ateroskleroz yönetiminde temel taş haline gelmiştir. Günümüzde PCSK9 inhibitörleri gibi daha yeni tedaviler, ateroskleroz yönetiminde daha kapsamlı yaklaşımlar sunmaktadır (Cimmino et al., 2023; Meiliana and Wijaya, 2023). Bu tarihsel süreçte, aterosklerozun nedenleri ve patogenezeine ilişkin bilimsel anlayış giderek derinleşmiş ve hastalığın tanımı daha net bir çerçeve kazanmaya başlamıştır.

Aterosklerozun yalnızca kolesterol birikimi ve yaşam tarzıyla değil, genetik yatkınlık ve inflamatuvar mekanizmalarla da ilişkili olduğu günümüzde daha iyi anlaşılmaktadır (Minelli et al., 2020). Bu doğrultuda, araştırmalar inflamasyonun hedeflenmesi ve aterosklerozun genetik temellerinin daha iyi anlaşılmasına odaklanarak, hastalığın patogenezeine yönelik daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini amaçlamaktadır.

B. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 verilerine göre, dünya genelinde gerçekleşen yaklaşık 68 milyon ölümün %57'si, yani yaklaşık 39 milyonu, iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları, neonatal durumlar, trakea, bronş ve akciğer kanserleri, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türleri, diyare hastalıkları, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi on ana nedenden kaynaklanmaktadır (WHO, 2021a). Bu veriler, bulaşıcı olmayan hastalıkların küresel ölüm nedenleri arasında belirgin bir yer tuttuğunu göstermektedir (WHO, 2021a). (Şekil 1). Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet öne çıkmaktadır (WHO, 2021b). (Şekil 1). Bu veriler, küresel sağlık politikalarının ve müdahalelerinin, bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne odaklanmasının önemini vurgulamaktadır. Özellikle erken teşhis, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi müdahaleler, bu hastalıkların etkisini azaltmada kritik bir rol oynamaktadır (WHO, 2021b).



Şekil 1. Dünya genelindeki toplam ölümlerin ve bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin dağılımı, 2019. (WHO, 2020).

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların ana nedeni olarak dünya genelinde önde gelen morbidite ve mortalite faktörleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda, yüksek gelirli ülkelerde yaşa standardize edilmiş ölüm oranlarında azalma gözlemlenmekle birlikte, yaşlanan nüfus ve artan risk faktörleri nedeniyle aterosklerozdan etkilenen birey sayısının artmaya devam etmekte olduğu bildirilmiştir (Nedkoff et al., 2023). 1990-2019 yılları arasında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık vakalarının %77 oranında artmakta olduğu ve toplam vaka sayısının 31,3 milyondan 55,5 milyona yükselmekte olduğu belirlenmiştir (Nedkoff et al., 2023). 2020 yılı itibarıyla, dünya genelinde tahmini 523 milyon bireyin kardiyovasküler hastalıklardan etkilenmekte olduğu ve yaklaşık 19 milyon ölümün bu hastalıklara bağlı olarak gerçekleşmekte olduğu rapor edilmiştir. Bu veriler, tüm küresel ölümlerin yaklaşık %32'sinin kardiyovasküler hastalık kaynaklı olmakta olduğunu göstermekte ve 2010 yılına kıyasla %18,7'lik mutlak bir artışa işaret etmektedir (Coronado et al., 2022). Söz konusu artışların, demografik değişimler ile birlikte obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine maruz kalmadaki artış ile ilişkili olmakta olduğu ifade edilmektedir (Patial et al., 2024).

2025 yılında 598 milyon olan küresel kardiyovasküler hastalık prevalansının, 2050'de 1,14 milyara ulaşması öngörülmektedir. En yaygın kardiyovasküler hastalığın iskemik kalp hastalığı (471 milyon kişi) ve periferik arter hastalığı (236 milyon kişi) olacağı tahmin edilmektedir. En yüksek

kardiyovasküler hastalık prevalansının Güneydoğu Asya, Doğu Asya ve Okyanusya'da (407 milyon kişi) olması beklenirken, küresel kardiyovasküler ölümlerin 20,5 milyondan 35,6 milyona yükselmesi öngörülmektedir. En fazla ölümün Güneydoğu Asya, Doğu Asya ve Okyanusya'da (15,9 milyon) gerçekleşmesi beklenirken, en büyük artışın da bu bölgede gözlemleneceği tahmin edilmektedir. Yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler hastalık prevalansı ve mortalitesinde azalma öngörülse de, toplam kardiyovasküler mortalite artışının nüfus artışı ve yaşlanan nüfus nedeniyle meydana geleceği öngörülmektedir. 2050 yılı itibarıyla en yüksek yaşa standardize edilmiş ölüm oranının Orta Avrupa, Doğu Avrupa ve Orta Asya'da kaydedilmesi beklenmektedir (Chong et al., 2024).

2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıklar, temel ölüm nedeni olarak kaydedilmiş olup, 941.652 ölümden sorumlu bulunmuştur. Aynı yıl, kalp hastalıkları ve inme, tüm kanser türleri ve kronik alt solunum yolu hastalıklarının toplamından daha fazla ölüme yol açmıştır. 2017-2020 yılları arasında, yetişkin ABD nüfusunun %48,6'sına karşılık gelen 127,9 milyon bireyde en az bir tür kardiyovasküler hastalık tespit edilmiştir. Bu dönemde, Hispanik olmayan Siyahi kadınlarda (%59,0) ve erkeklerde (%58,9) en yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansı gözlemlenmiştir. 2022 yılı itibarıyla, ABD'de kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler arasında en büyük payı %39,5 ile koroner kalp hastalığı alırken, bunu inme (%17,6), diğer kardiyovasküler hastalıklar (%17,0), hipertansif hastalıklar (%14,0), kalp yetmezliği (%9,3) ve arter hastalıkları (%2,6) takip etmiştir. Küresel ölçekte, 2021 yılında kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık 19,41 milyon ölüme neden olduğu rapor edilmiştir (Martin et al., 2025).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 yılı ölüm istatistiklerine göre, en yaygın ölüm nedeni dolaşım sistemi hastalıkları (%33,4) olup, kalp ve damar hastalıkları Türkiye'deki en büyük ölüm yükünü oluşturmaktadır. Tümörler (%15,0), özellikle kötü huylu kanserler, ikinci sırada yer alırken, solunum sistemi hastalıkları (%13,2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları nedeniyle önemli bir ölüm nedeni olarak öne çıkmaktadır. Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları (%4,9), özellikle Alzheimer ve nörodejeneratif hastalıkları kapsarken, endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar (%4,2), diyabet ve hormon bozukluklarını içermektedir. Dışsal

yaralanmalar ve zehirlenmeler (%5,6) ise trafik kazaları, düşmeler, intiharlar ve diğer travmatik olaylardan kaynaklanan ölümleri kapsamaktadır. Geriye kalan diğer hastalıklar (%23,7) ise farklı sistem hastalıkları ve spesifik olmayan nedenlere bağlı ölümleri içermektedir. Bu veriler, Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların en büyük ölüm nedeni olmaya devam ettiğini ve kanser ile solunum yolu hastalıklarının da halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturduğunu göstermektedir (Şekil 2). (TUIK, 2023).



Şekil 2. Türkiye’de tüm ölümlerin dağılımı, 2022 (TUIK, 2023).

C. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıkların temel nedenlerinden biri olup, etkili bir şekilde önlenmesi ve yönetilmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve kontrol edilmesi hayati önem taşımaktadır (Patial et al., 2024).

Prospektif epidemiyolojik ve randomize önleme çalışmaları, kronik yaşam tarzı hastalıklarının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla yaygınlaştığını ortaya koymaktadır. Bu hastalığın gelişiminde çok sayıda risk faktörü rol almakta olup, bu faktörler genel olarak değiştirilemeyen genetik ve biyolojik etmenler ile değiştirilebilir çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörleri kapsamaktadır (Faxon et al., 2004; Jebari-Benslaïman et al., 2022; Luca et al., 2023; Patial et al., 2024). Risk faktörleri, yalnızca aterosklerozun başlamasında değil, aynı zamanda ilerleyişinde de kritik bir etkiye sahiptir ve prematüre

vasküler hastalıkların önlenmesine yönelik terapötik müdahalelerin temel hedefini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, periferik ve koroner damarlar üzerindeki etkilerinin farklılık göstermesi, çeşitli hasta gruplarında klinik seyirdeki değişimlerin anlaşılması açısından önemli bir araştırma alanı sunmaktadır (Faxon et al., 2004; Patial et al., 2024).

Bu hastalığın temelinde yer alan değiştirilemeyen faktörler yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlık yer almaktadır (Poznyak et al., 2022). Yaş, aterosklerozun en belirleyici risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Aterosklerotik plaklar, çocukluk yıllarında damar duvarlarında yağlı çizgiler şeklinde oluşmakta ve zamanla ilerleyerek belirgin lezyonlara dönüşmektedir. Yaşlanma ile birlikte damar duvarında yapısal değişiklikler gözlenmekte, endotelial disfonksiyon artmakta, damar sertliği belirginleşmekte ve inflamatuvar süreçler hızlanmaktadır. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda ise 55 yaş ve üzeri bireylerde ateroskleroz gelişme riski önemli ölçüde yükselmektedir. (Luca et al., 2023; Patial et al., 2024; Poznyak et al., 2022; Rafieian-Kopaei et al., 2014).

Cinsiyet de ateroskleroz gelişimi ve ilerleyişinde etkili olan bir diğer değiştirilemeyen faktördür. Erkeklerde ateroskleroz riski daha erken yaşlarda başlarken, kadınlar premenopozal dönemde östrojenin damar koruyucu etkileri sayesinde daha düşük bir risk profiline sahiptir. Östrojen, damar genişlemesini destekleyerek kan akışını iyileştirmekte ve inflamatuvar süreçleri baskılamaktadır. Ancak menopoza sonrası dönemde östrojen seviyelerinin azalması, kadınlarda vasküler fonksiyonları olumsuz etkileyerek ateroskleroz riskini hızla artırmaktadır. Bunun sonucunda menopoza sonrası dönemde plak stabilitesinin bozulması ve damar sertliğinin artması, kadınların ileri yaşlarda erkeklerle benzer veya daha yüksek bir risk seviyesine ulaşmasına neden olmaktadır (Davezac et al., 2021; Gao et al., 2019; Patial et al., 2024; Poznyak et al., 2022).

Genetik yatkınlık, yani aile öyküsü, ateroskleroz gelişiminde güçlü bir belirleyici olup, özellikle erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan bireylerde riskin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Faxon et al., 2004; Luca et al., 2023; Lusis, 2012; Poznyak et al., 2022; Rafieian-Kopaei et al., 2014). Genetik faktörler, lipid metabolizması, inflamatuvar süreçler, endotel fonksiyonları ve tromboz mekanizmaları üzerinde etkili olarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmakta ve bireylerin hastalığa yatkınlığını belirlemektedir. Yapılan bazı

çalışmalarda, ateroskleroz riskinin %50'ye kadarının genetik yatkınlığa bağlı olduğu öne sürölmektedir. Bununla birlikte, ateroskleroz multifaktöriyel bir hastalık olup, birçok genin bu süreçte rol oynadığı ve hastalık duyarlılığına katkıda bulunduğu bilinmektedir (Faxon et al., 2004). Ateroskleroz ile ilişkili genleri belirlemek ve hastalıktaki rollerini anlamak amacıyla iki temel deneysel yaklaşım kullanılmaktadır. İlk olarak, güçlü genomik ve proteomik teknolojiler aracılığıyla, aterosklerotik hastalık sürecini modelleyen sistemlerde genlerin ekspresyonu, fonksiyonları ve etkileşimleri incelenmektedir. Bu yöntemler, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır (Faxon et al., 2004). İkinci temel yaklaşım ise, aterosklerotik hastalık prevalansındaki farklılıklarla ilişkili genetik varyasyonların incelenmesidir. Bu analizler, genlerde doğal olarak meydana gelen değişikliklerin (özellikle tek nükleotid polimorfizmleri, SNP'ler) hastalık riskindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını araştırmaktadır. Bu tür çalışmalar, ateroskleroz gelişiminde genetik bileşenin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, bireysel risk değerlendirmesi ve potansiyel tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (Faxon et al., 2004). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve bireysel risk değerlendirmesi için geliştirilen ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan Framingham Risk Skoru, değişen epidemiyolojik eğilimler, yaşam tarzındaki dönüşümler ve gelişen farmakolojik müdahaleler nedeniyle aterosklerozun günümüz gerçekliğini tam olarak yansıtmamakta ve belirli kısıtlamalar içermektedir (D'Agostino Sr et al., 2008; Libby, 2021). Bu bağlamda, genetik risk skorları, ateroskleroz gelişimine yatkınlığı belirlemek amacıyla giderek daha fazla sayıda kalıtsal varyantı içerecek şekilde genişletilmektedir. Genetik panellerin doğumdan itibaren riski öngörebilmesi, yüksek genetik yatkınlığa sahip bireylerde erken dönemde önleyici stratejilerin uygulanmasına katkı sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerinin, genetik yatkınlıktan bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini azaltabileceği gösterilmiş olup, en güncel genetik risk skorlarının, geleneksel tahmin modellerine kıyasla üstünlüğü konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır (Libby, 2021). Bu nedenle, geleneksel ve genetik risk değerlendirme yaklaşımlarının birbirini tamamlayıcı şekilde kullanılması, bireysel risk tahmininin daha kapsamlı ve dengeli bir şekilde yapılmasına olanak sağlayabilmektedir.

Sigara kullanımı, lipid dengesizliği, yüksek kan şekeri seviyeleri ve hipertansiyon gibi değiştirilebilir risk faktörleri ateroskleroz gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (Patial et al., 2024; Poznyak et al., 2022; Rafieian-Kopaei et al., 2014)

Sigara kullanımı, ateroskleroz için en güçlü değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sigara dumanında bulunan toksik bileşenler, damar endotelinde oksidatif stres oluşturarak inflamasyonu artırmakta ve damar duvarında lipoprotein birikimini hızlandırmaktadır. Sigara içimi, trombosit aktivitesini artırarak tromboz riskini yükseltmekte ve aterosklerotik plak stabilitesini bozmaktadır. Bunun yanı sıra, sigara dumanındaki serbest radikaller ve pro-oksidan bileşenler, endotel hücrelerine zarar vererek nitrik oksit (NO) seviyelerini düşürmekte ve damar genişlemesini olumsuz etkilemektedir. Sigara içen bireylerde plazma fibrinojen seviyelerinin artması ve plazminojen seviyelerinin düşmesi, trombotik olayların oluşumunu kolaylaştırarak koroner arter hastalığının progresyonunu hızlandırmaktadır (Dahdah et al., 2022; Patial et al., 2024; Poznyak et al., 2022; Rafieian-Kopaei et al., 2014)

Dislipidemi, aterosklerozun başlıca nedenlerinden biri olup, yüksek LDL kolesterol seviyeleri doğrudan aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunmaktadır. LDL partikülleri endotel altına sızarak okside olmakta ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek köpük hücrelerinin oluşmasına neden olmaktadır. Bu süreç inflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik plak oluşumuna yol açmaktadır. Buna karşılık, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, okside LDL birikimini önleyerek anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler göstermektedir (Colpo, 2005). Yapılan çalışmalar, yüksek LDL seviyelerinin ateroskleroz progresyonunu artırdığını ve yüksek plazma trigliserid seviyelerinin de bu sürece katkıda bulunduğunu göstermektedir (Rafieian-Kopaei et al., 2014; Song and Ovbiagele, 2009).

Diyabetes mellitus, ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör olup, endotel fonksiyonlarını bozarak, inflamasyonu tetikleyerek ve trombotik aktiviteyi artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Hiperglisemi, LDL kolesterolün modifikasyonuna neden olmakta, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) damar duvarında birikmesi ile oksidatif stresi artırmakta ve vasküler hasarı hızlandırmaktadır. Diyabetli bireylerde ateroskleroz riski belirgin şekilde

yüksek olup, bu hastalarda makrovasküler komplikasyonların yanı sıra mikrovasküler bozukluklar da sıkça görülmektedir. Metabolik sendromun bir parçası olarak diyabet, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile birlikte aterosklerotik süreçleri daha da hızlandırmaktadır (Poznyak et al., 2020; Rafieian-Kopaei et al., 2014).

Hipertansiyon, aterosklerozun en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yüksek kan basıncı, damar duvarına zarar vererek endotelial disfonksiyona yol açmakta ve aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Kan basıncının artışı, endotel hücrelerine mekanik stres uygulayarak lipoprotein infiltrasyonunu artırmakta ve inflamatuvar süreçleri tetiklemektedir. Hipertansiyonun koroner arter hastalığını hızlandıran mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, yapılan araştırmalar yüksek basıncın düz kas hücresi aktivitesini artırarak LDL partiküllerinin damar duvarında birikimini kolaylaştırdığını göstermektedir (Al-Mashhadi et al., 2021; Luca et al., 2023; Poznyak et al., 2022).

D. Aterosklerotik Lezyonların Histopatolojisi ve Sınıflandırılması

Aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflandırması, plak morfolojisinin belirli histopatolojik özelliklerine dayanarak sayısal bir derecelendirme sistemi ile yapılmaktadır (Sary et al., 1995).

Aterosklerozun ilk sınıflandırması, 1958 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış olup, yağlı çizgi, aterom, fibröz plak ve komplike lezyonlar şeklinde tanımlanmıştır (Melaku and Dabi, 2021). 1990'ların ortalarında, Amerikan Kalp Derneği (AHA), aterosklerotik lezyonların ilerlemesini ifade eden altı lezyon tipine dayalı yeni bir morfolojik sınıflandırma önermiştir (Sary et al., 1995). Virmani ve ark. (2000) ile van der Wal ve ark. (1994), plak erozyonunun koroner trombozu tetiklediği görüşü temelinde bu sınıflandırmayı daha ayrıntılı şekilde yeniden tanımlamıştır (Sary et al., 1995; van der Wal et al., 1994; Virmani et al., 2000).

Bu sınıflandırma aterosklerotik lezyonların gelişimini anlamak ve klinik yönetim süreçlerini yönlendirmek amacıyla oluşturulmuştur (Melaku and Dabi, 2021; Sary et al., 1995). Bu sınıflama, lezyonların erken evre lezyonlar (Tip I-

III), ilerlemiş evre lezyonlar (Tip IV-V) ve komplike lezyonlar (Tip VI-VIII) olmak üzere üç temel grupta incelenmesine olanak tanımaktadır (Çizelge 1) (Şekil 3) (Melaku and Dabi, 2021; Sary et al., 1994).

Erken evre lezyonlar, intimal kalınlaşma ve yağlı çizgiler ile başlamaktadır. Tip I lezyonlar, aterosklerotik sürecin başlangıç aşamasını temsil etmekte olup, özellikle bebekler ve çocuklarda yaygın olarak görülmesine rağmen, erişkin bireylerde de damar yapısına bağlı olarak tespit edilebilmektedir. Tip I lezyonların temel histolojik özellikleri arasında, düz kas hücrelerinin ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin damar duvarında birikmesi yer almaktadır. Tip I lezyonlar, makrofaj köpük hücrelerini içerebilmekte ve bu hücreler belirli alanlarda izole gruplar halinde gözlenebilmektedir. Ancak bu değişiklikler aterosklerotik bir süreç olarak değil, arteriyel adaptasyonun bir parçası olarak değerlendirilmekte ve ateroskleroza ilerleyip ilerlemeyeceği bireyin genetik ve çevresel koşullarına bağlı olmaktadır (Melaku and Dabi, 2021; Sary, 1987, 1989).

Tip II lezyonlar, makroskobik olarak arterin intimal yüzeyinde sarı renkli çizgiler veya lekeler şeklinde görülmekte olup, bu nedenle yağlı çizgiler olarak adlandırılmaktadır. Tip I lezyonlara kıyasla daha belirgin histopatolojik özellikler gösteren Tip II lezyonlar, bol miktarda makrofaj köpük hücresinden ve lipid içeren düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Tip II lezyonların temel özelliği, makrofaj köpük hücrelerinin izole birkaç hücre grubu yerine, bitişik katmanlar halinde dizilmiş olmasıdır. Ayrıca bu lezyonlar, Tip I lezyonlara veya normal damar intimasına kıyasla daha fazla lipidsiz makrofaj içermektedir. Tip II lezyonlarda T lenfositleri de tespit edilmiştir, ancak bu hücrelerin sayısı makrofajlara oranla daha düşüktür. Amerikan Kalp Derneği tarafından yapılan sınıflandırmaya göre, Tip II lezyonlar aterosklerozun en erken patolojik formu olarak kabul edilse de, genellikle tersine çevrilebilir niteliktedir ve ilerleme eğilimleri düşüktür. Çalışmalar köpük hücrelerinin endotel hücreleri arasından geçerek lümene göç edebildiğini göstermiştir. Damar yapısına bağlı olarak bazı lezyonların 15 ila 34 yaşları arasında gerileyebileceği bildirilmiştir (Katsuda et al., 1992; Ley et al., 2007; Melaku and Dabi, 2021; Michael Munro et al., 1987; Sary et al., 1994).

İlerleyici lezyonların en erken formu olan Tip III lezyonlar, patolojik intimal kalınlaşma olarak adlandırılmaktadır. Bu yapılar, düz kas hücreleri ve proteoglikan-kollajen matrisi içeren bir yapıdan oluşmaktadır. Ayrıca, alt kısmında hiyalüronan ve proteoglikanlar açısından zengin, hücresiz bir lipid havuzu yer almaktadır. Tip III lezyonlar, Tip II lezyonlar ile ateromlar arasındaki morfolojik ve kimyasal geçiş formu olarak tanımlanmaktadır. Mikroskopik olarak incelendiğinde, bu lezyonlarda ekstrasellüler lipid damlacıkları ve partikülleri belirgin hale gelmiş olup, bu materyaller düz kas hücreleri arasında yoğun olarak birikmektedir. Ayrıca, patolojik intimal kalınlaşmanın önemli bir özelliği olan makrofaj infiltrasyonu, lipid havuzu dışında plak yüzeyinde değişken miktarda görülebilmektedir. Bununla birlikte, bazı Tip III lezyonlarda bu makrofajların varlığı saptanamamaktadır. Apoptoza uğramış düz kas hücreleri, lipid havuzu içinde bazal membranlarının kalınlaşması ile tanımlanmakta ve bu hücrelerin önceden bulunduğu bölgelerde bazal lamina kafesleri oluşmaktadır (Melaku and Dabi, 2021; Sakakura et al., 2013; Sary et al., 1994; Virmani et al., 2000).

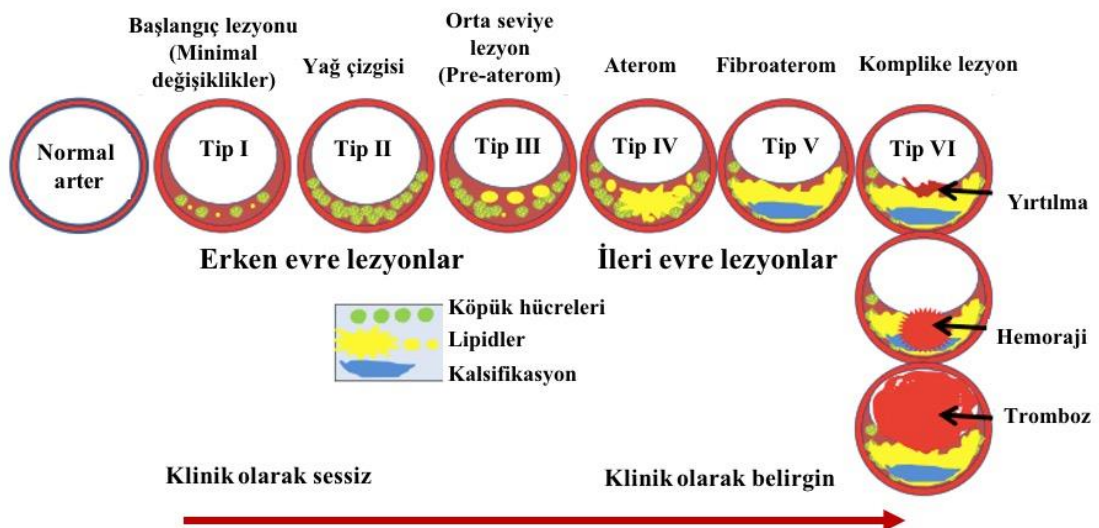
Aterom, Tip IV lezyon olarak sınıflandırılmakta ve histolojik açıdan ileri evre lezyonların ilk aşaması olarak kabul edilmektedir. Bu lezyon, köpük hücreleri ve ekstrasellüler kolesterol kristallerinden oluşan belirgin bir lipid çekirdeği içermesiyle karakterizedir. Tip V lezyonlar (fibroateromlar), gelişmiş bir lipid çekirdeğinin fibröz kapsül ile çevrili olmasıyla tanımlanmaktadır (Melaku and Dabi, 2021; Santos et al., 2021; Sary et al., 1994).

Tip VI lezyonlar, intralezyonel hemoraji, fissürler, erozyonlar veya tromboz gibi bozuklukların varlığı nedeniyle "komplike lezyonlar" olarak adlandırılmaktadır (Melaku and Dabi, 2021; Sary et al., 1995). Bu sınıflandırmaya getirilen güncelleme, komplike lezyonlara daha fazla ayrıntı ekleyerek kalsifikasyonun baskın olduğu Tip VII aterosklerotik lezyonları ve fibröz dokunun baskın olduğu Tip VIII lezyonları tanımlamıştır (Melaku and Dabi, 2021; Sary, 2000). Lezyonların ilerlemesi her zaman tek yönlü veya kesin bir sıralama içinde gerçekleşmemektedir (Sary, 2000). Ateromlar veya ileri evre Tip IV lezyonlar, doğrudan Tip V, VI, VII veya VIII'e ilerleyebilir ve her aşamadan sırasıyla geçmek zorunda değildir (Melaku and Dabi, 2021; Sary, 2000).

Bu sınıflama, aterosklerotik lezyonların gelişimini ve ilerleyişini anlamada önemli bir temel oluşturmakta olup, her bir lezyonun patofizyolojik özelliklerinin bilinmesi, ateroskleroz yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Melaku and Dabi, 2021; Stary et al., 1994).

Çizelge 1. Aterosklerotik lezyonların sınıflandırma özeti

Lezyon Tipi	Özellikler
Tip I	İntimal kalınlaşma, makrofaj köpük hücreleri içerir. En erken vasküler değişikliktir. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks katmanlarından oluşur. Bebeklerde ve çocuklarda yaygındır.
Tip II	Yağlı çizgiler olarak bilinir. Bol miktarda makrofaj köpük hücresi içerir. Makrofaj köpük hücreleri bitişik katmanlar halinde dizilmiştir. Lipid içeren düz kas hücreleri de bulunur.
Tip III	Patolojik intimal kalınlaşma olarak adlandırılır. Lipid havuzu oluşumu gözlenir. Lümene yakın düz kas hücreleri, proteoglikan–kollajen matriksi ve bazen makrofaj birikimi içerir.
Tip IV	Aterom olarak bilinir. Büyük lipid çekirdeği içerir, ileri evre lezyon olarak kabul edilir. Köpük hücreleri ve ekstrasellüler kolesterol kristalleri içerir.
Tip V	Fibroaterom olarak adlandırılır. Fibröz kapsül ile çevrili nekrotik çekirdek içerir. Hüresiz nekrotik çekirdek içerir.
Tip VI	Komplike lezyonlar olarak bilinir. Hemoraji, fissür, erozyon veya tromboz içerir. Plak yüzeyinde yırtılmalar, tromboz ve hemoraji gözlenebilir.
Tip VII	Kalsifikasyonun baskın ve belirgin olduğu aterosklerotik lezyonlardır.
Tip VIII	Fibröz dokunun baskın ve belirgin olduğu aterosklerotik lezyonlardır.



Şekil 3. Amerikan Kalp Derneği'ne göre insan aterosklerozunun histolojik sınıflandırması (Fan and Watanabe, 2022).

E. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Kan damarları; arter (atar damar), ven (toplar damar) ve kapiller (kılcal damar) olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Ateroskleroz esas olarak arterleri etkileyen bir patoloji olduğu için arterlerin yapısal özelliklerinin iyi anlaşılması büyük önem taşımaktadır (Tucker WD, Arora Y, 2023). Arterler, kanı kalpten organ ve dokulara taşıyan yüksek basınca dayanıklı, kalın duvarlı ve elastik damarlardır. Arterlerin yapısında Tunika intima, Tunika media ve Tunika eksterna (adventitsya) olmak üzere üç tabaka bulunmaktadır (Şekil 4) (Tucker WD, Arora Y, 2023; Zengin, 2013). Tunika intima; lümene bakan tek katlı yassı endotel hücreleriyle kaplı olup, kanın akışını kolaylaştıran pürüzsüz bir yüzey sağlamaktadır. Bu tabaka, subendotelyal matriks ve bazal membran ile desteklenmektedir. Tunika media; arter duvarının en kalın kısmını oluşturmakta ve sirküler düzenlenmiş düz kas hücreleri ile elastik ve kollajen liflerden meydana gelmektedir. Bu yapı, damar çapının daralması (vazokonstriksiyon) veya genişlemesi (vazodilatasyon) süreçlerini düzenleyerek kan basıncının kontrolünde kritik bir rol oynamaktadır. Tunica externa (adventitia), ise gevşek bağ dokusundan oluşmakta ve kollajen lifler, fibroblastlar, sinir lifleri ile damarı besleyen küçük kan damarlarını (vasa vasorum) içermektedir. Bu tabaka, damarın çevre dokularla bağlantısını sağlamakta ve damar duvarının beslenmesi ile sinirsel kontrolünde rol oynamaktadır. Arter duvarının bu üç katmanlı yapısı, damarların esneklik, dayanıklılık ve fonksiyonel bütünlüğünü korumasına yardımcı olmaktadır (Şekil 4) (D. Wang et al., 2017; Zengin, 2013).



Şekil 4. Arter duvarının yapısı (Adamhasan, 2024).

Arter duvarının iç yüzeyini kaplayan endotel yapısı, tek katlı yassı epitelyal bir doku olup, mezodermal kökenlidir ve dolaşım sisteminde hayati düzenleyici işlevler üstlenmektedir. Bu hücre tabakası, kan akışındaki değişiklikleri algılayarak biyolojik olarak aktif maddeler üretmekte ve sinyal iletimine aracılık etmektedir. Mekanik stres ve metabolik faktörler gibi çeşitli etmenler, endotel fonksiyonlarını etkilemektedir (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Endotel hücrelerinin işlev bozukluğu, aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücre birikimi ve trombosit aktivasyonu gibi süreçlere yol açarak aterosklerotik plak oluşumunu tetiklemektedir. Bu nedenle, arter duvarının yapısal bütünlüğü ve endotel fonksiyonlarının korunması, kardiyovasküler sağlığın sürdürülmesinde büyük önem taşımaktadır.

Endotelyal hücreler tarafından üretilen nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimleri aracılığıyla sentezlenir ve damar duvarındaki düz kas hücrelerine etki ederek damar tonusunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Jebari-Benslaiman et al., 2022). NO, damar genişlemesini sağlayan vazodilatasyon sürecini tetikler ve aynı zamanda trombositlerin birbirine yapışmasını engelleyerek trombüs oluşum riskini azaltır. Bu etkileri sayesinde NO, ateroskleroz gelişiminin önlenmesine ve damar sağlığının korunmasına katkıda bulunur (Aggio et al., 2013; Archer et al., 1994; Chen et al., 2018; Cooke and Tsao, 1994; Libby, 2001; Marx et al., 1999). NO'nun damar koruyucu etkisi, çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri tarafından sekteye uğrayabilir. Diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi durumlar, endotelin normal işleyişini bozarak NO üretimini azaltabilir ve damar duvarında inflamasyonu tetikleyebilir. Bunun sonucunda, vasküler yapıda bozulmalar meydana gelir ve aterosklerotik lezyonların oluşma olasılığı artar (Cominacini et al., 2000; Savaş Tetik ve Tanrıverdi, 2016).

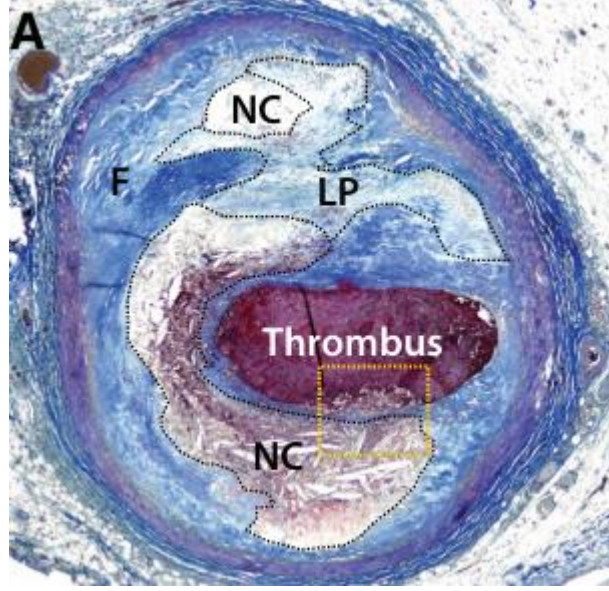
Aterosklerotik süreç, endotel disfonksiyonu ile başlayarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin damar duvarına sızması ve oksitlenmesi ile ilerlemektedir. Oksitlenmiş LDL'ler, inflamatuvar hücreler tarafından fagosit edilerek köpük hücreleri oluşumuna yol açar. Köpük hücreleri, damar duvarında birikerek aterosklerotik plakların temelini oluşturur. Zamanla, plak büyüyerek damar lümenini daraltmakta, esnekliğini azaltmakta ve organlara

kan akışını kısıtlamaktadır. İlerlemiş ateroskleroz vakalarında, plak rüptürü meydana gelirse pıhtı (trombus) oluşumu tetiklenir ve akut damar tıkanıklıkları gelişebilir. Bu durum, kalp krizi ve inme gibi hayati risk taşıyan klinik sonuçlara yol açabilmektedir (Savaş Tetik ve Tanrıverdi, 2016; Zengin, 2013).

Aterosklerotik plaklar histopatolojik olarak yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklar olmak üzere üç farklı kategoride sınıflandırılmaktadır (Harrison, 1997). Kronik hiperlipidemi durumunda, kolesterol, doymuş yağlar ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), arterlerin intima tabakasında birikmektedir. LDL partikülleri proteoglikanlarla etkileşime girerek damar duvarında daha uzun süre kalmakta ve oksidasyona uğramaktadır. LDL'nin oksidasyonu, makrofajlar tarafından çöplü reseptörler aracılığıyla yoğun şekilde fagosite edilmesine yol açmakta ve bu süreç sonunda köpük hücreleri oluşmaktadır. Köpük hücrelerinin birikimi, aterosklerotik lezyonların temelini oluşturmaktadır. Normal LDL klasik reseptörler tarafından fagosite edilmezken, okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınması hücre içinde kolesterol esterlerinin depolanmasına ve köpük hücre dönüşümüne neden olmaktadır. Çöplü reseptörlerin down-regülasyonu gerçekleşmediğinden, köpük hücreler apoptoza uğrayarak inflamasyon sürecini tetiklemektedir (Camejo et al., 1998; Zengin, 2013). Yağlı çizgilenmeler, intima tabakasında okside LDL'den türeyen kolesterol esterleriyle yüklü köpük hücrelerinin birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır (Savaş Tetik ve Tanrıverdi, 2016).

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlarda, vasküler düz kas hücreleri intimaya göç ederek fibröz plakların gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu süreçte fibröz kapak, nekrotik çekirdek ile damar lümeni arasında yapısal bir bariyer oluşturarak protrombotik materyalin açığa çıkmasını önlemekte ve trombozu engellemektedir (Chamié et al., 2011, Watson et al., 2018). Fibröz başlığın rolü, aksi takdirde trombozu tetikleyecek olan çekirdeğin protrombotik materyalinin açığa çıkmasını önlemek için yapısal bir destek görevi görmektir (Chamié et al., 2011). Normal fizyolojik koşullarda, tunika ortamındaki vasküler düz kas hücreleri damar tonusunu düzenleyen kasılma fenotipi göstermektedir (Schaper and Ito, 1996; Zengin, 2013) Ancak aterosklerotik süreçte, inflamatuvar sinyallerin etkisiyle fenotip değiştirerek proliferasyon ve migrasyon yeteneği kazanmakta, böylece fibröz başlığın gelişimine katkıda bulunmaktadır (Louis and Zahradka, 2010,

Bennett et al., 2016). Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi büyüme faktörleri, vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçünü ve hücre dışı matriks (ECM) üretimini artırmaktadır (Watson et al., 2018, Louis and Zahradka, 2010, Kohno et al., 1998, Ross, 1986). Bu hücreler, interstisyel kollajen, elastin ve proteoglikanlar sentezleyerek aterosklerotik plağı stabil hale getirmektedir (Badimon et al., 2012). Komplike lezyonlar, fibröz dokunun yanı sıra lipid birikimleri, inflamatuvar hücreler, hematoma ve trombotik materyaller içermektedir. Koroner aterosklerozun hastalık ve ölüm oranı özellikle bu tür instabil lezyonlarla ilişkilendirilmektedir (Savaş Tetik ve Tanrıverdi, 2016; Sary et al., 1995; Zengin, 2013). Makrofajlar tarafından üretilen metalloproteinazlar, fibröz kapsülün kollajen içeriğini parçalayarak yapısal bütünlüğünü bozmaktadır. Ayrıca IL-1 β , TNF- α ve INF- γ gibi inflamatuvar mediyatörler, düz kas hücrelerinin apoptoza uğramasına ve hücre dışı matriks kaybına neden olmaktadır. Bu durum fibröz kapsülün zayıflamasına ve plak rüptürü riskinin artmasına yol açmaktadır. Plak rüptürü ile birlikte trombositler subendotelyal kollajene bağlanarak aktive olmakta ve pıhtılaşma sürecini başlatmaktadır (Bentzon et al., 2014; Vergallo and Crea, 2020; Zengin, 2013). Protrombotik çekirdek bileşenleri, plazmadaki pıhtılaşma faktörleri ile etkileşime girerek trombin üretimini artırmakta ve trombus oluşumunu tetiklemektedir. Trombin, fibrin iplikçiklerini aktive ederek trombositlerle birlikte lezyonu kaplayan stabil bir pıhtı oluşturmaktadır (Badimon et al., 2012, Osaki and Ichinose, 2014). Bu süreç, aterosklerotik olayların ilerleyerek akut koroner sendromlara yol açmasına neden olmaktadır (Şekil 5) (Libby et al., 2010; Mackman et al., 2007; Zengin, 2013).

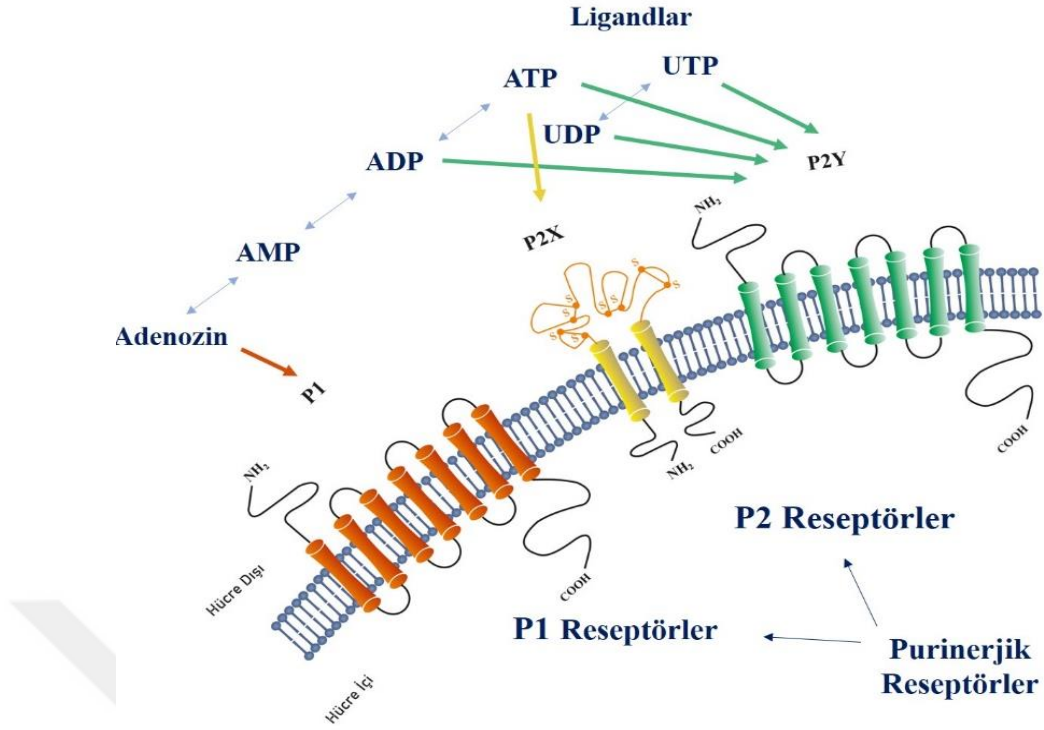


Şekil 5. Plak yırtılmasının neden olduğu tromboz

Fibröz doku (F), lipid havuzu (LP), nekrotik çekirdekler (NC) (Bentzon et al., 2014).

F. Pürinerjik Reseptörler

Pürinerjik reseptörler ilk olarak 1976 yılında keşfedilmiştir (Burnstock, 1976). Bu reseptörler, pürinler ve pirimidinler için iki ana kategori olan P1 ve P2 reseptörleri olarak sınıflandırılmaktadır. P1 reseptörleri, A1, A2A, A2B ve A3 olmak üzere dört alt tipe ayrılır. Bu reseptörler, G-proteinine bağlıdır ve adenosin tarafından aktive edilir (Şekil 6). P2 reseptörleri ise iki alt sınıfa ayrılır: P2X ligand kapılı iyon kanalları (iyonotropik) ve P2Y G-proteinine bağlı (metabotropik) reseptörler. P2 reseptörleri, ATP, ADP, UTP ve UDP gibi çeşitli nükleotidler tarafından aktive edilir (Şekil 6) (Abbracchio and Burnstock, 1994; Burnstock, 2018a; Burnstock and Kennedy, 1985; Ralevic and Burnstock, 1998).



Şekil 6. Pürinerjik sistem reseptörleri (İnce ve Soyocak, 2024).

1. P1 Reseptörleri

P1 reseptörleri, hücre zarında bulunan ve 21-28 amino asitten oluşan yedi alfa sarmallı transmembran proteininden (TM1-7) oluşan karmaşık moleküllerdir. Bu sarmallar, hücrenin hem iç hem de dış kısmında üç ilmek oluşturur. Amino (N) ucu hücre dışındayken, karboksil (C) ucu hücrenin iç kısmındadır (Jacobson et al., 2012; Ralevic and Burnstock, 1998). Adenosin tarafından aktive edilen P1 reseptörleri, bu nedenle adenosin reseptörleri (AR) olarak da bilinir (Jacobson et al., 2012). Reseptörün hücre dışı bölgeleri, adenosin gibi ligandların bağlanmasını sağlarken, hücre içi bölgeleri ise G proteinlerinin aktivasyonunu tetikleyerek hücresel sinyalleri iletir (Şekil 6).

P1 reseptörleri, 1989 yılında Libert ve arkadaşları tarafından ilk iki alt tip olan A1 ve A2 olarak tanımlanmıştır (Libert et al., 1989). Daha sonra 1992 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından A3 alt tipinin keşfi ile P1 reseptör ailesinin dört alt tipten oluştuğu ortaya konmuştur: A1, A2A, A2B ve A3 (Burnstock, 2018a; Q. Y. Zhou et al., 1992). Bu reseptörler, G-proteinleri aracılığıyla adenilat siklaz aktivitesini düzenler. A1 ve A3 reseptörleri adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederken, A2A ve A2B reseptörleri bu aktiviteyi uyararak siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerini etkiler (Reshkin et al., 2000). P1 reseptör alt

tipleri, kardiyovasküler, immün ve merkezi sinir sistemi aktiviteleri gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynar. Bu nedenle, P1 reseptörlerinin agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesi, fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir ve yeni tedavi seçenekleri sunabilir (Ledent et al., 1997) (Şekil 6).

a. A1 Reseptörleri

A1 reseptörleri, merkezi sinir sistemi, kalp ve böbrekler gibi dokularda yoğun şekilde bulunan bir P1 reseptör alt tipidir. Bu reseptörler, hücre içi sıklık adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini düşürerek işlev görürler. Bunu adenilat siklaz enzimi aktivitesini inhibe ederek gerçekleştirirler. Bu nedenle A1 reseptörleri genellikle inhibitör etkiye sahiptirler. Örneğin, kalp dokusunda A1 reseptörleri, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktileti azaltarak koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, merkezi sinir sisteminde A1 reseptörlerinin aktivasyonu, nörotransmitter salınımını azaltarak nöroprotektif etkiler sağlayabilir (van Galen et al., 1992).

b. A2A ve A2B Reseptörleri

A2A ve A2B reseptörleri, adenilat siklaz aktivasyonunu artırarak cAMP seviyelerini yükseltir. A2A reseptörleri, özellikle beyinde yüksek yoğunlukta bulunur ve motor kontrol, davranışsal süreçler ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. A2B reseptörleri ise daha geniş bir dağılıma sahiptir ve özellikle vasküler düz kas hücrelerinde, bağ dokusunda ve immün hücrelerde bulunur. A2B reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler dilatasyon ve anti-inflamatuar etkilerle ilişkilidir (van Galen et al., 1992).

c. A3 Reseptörleri

A3 reseptörleri, inflammatuar hücrelerde ve bazı kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Bu reseptörler, adenilat siklaz inhibisyonu yoluyla cAMP seviyelerini düşürür ve çeşitli hücresel süreçleri modüle eder. A3 reseptörlerinin aktivasyonu, inflamasyonun azaltılması ve kanser hücre proliferasyonunun inhibisyonu gibi potansiyel terapötik etkiler sunar (van Galen et al., 1992).

2. P2 Reseptörleri

P2 reseptörleri, hücre zarında bulunan ve ATP, ADP, UTP ve UDP gibi çeşitli nükleotid moleküller tarafından aktive edilen bir protein ailesidir. Bu

reseptörler, işlevlerine ve hücrel sinyalleri iletme şekillerine göre iyonotropik P2X ve metabotropik P2Y olmak üzere iki ana alt sınıfa ayrılır (Abbracchio and Burnstock, 1994; Burnstock, 2018a; Ralevic and Burnstock, 1998).

a. P2Y Reseptörleri

P2Y reseptörleri (P2YR), hücre zarında bulunan ve G proteinlerine bağlı reseptörler (GPCR) ailesine ait proteinlerdir. Bu karmaşık proteinler, 308 ila 377 amino asitten oluşur ve yedi sarmallı transmembran (TM1-7) yapıya sahiptirler. Amino (N) uçları hücre dışında, karboksil (C) uçları ise hücre içinde yer alır. Hem hücre içi hem de hücre dışı bölgelerinde üç ilmek yapısı bulunur. Reseptör-ligand bağlantısı hücre dışı bölgeler aracılığıyla sağlanırken, G proteinlerinin aktivasyonu ise hücre içi bölgeler aracılığıyla gerçekleşir (von Kügelgen and Harden, 2011). İnsanlarda sekiz farklı P2Y reseptörü türü (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 ve P2Y14) tanımlanmıştır (Abbracchio et al., 2003, 2006). Numaralandırılmayan diğer P2Y reseptörleri ise memeli olmayan canlılarda bulunan veya nükleotidlere tepki vermeyen reseptörleri temsil eder (Burnstock, 2018a). G protein ilişkili reseptör 17 (GPR17), yapısal benzerliği nedeniyle P2Y reseptörlerine benzeyen bir reseptördür. Bu reseptör, sisteinil lökotrienler veya pürinler tarafından aktive edilir (Parravicini et al., 2008).

b. P2X Reseptörleri

P2X reseptörleri (P2XR), hücre zarında bulunan ve iyon kanalları olarak görev yapan karmaşık proteinlerdir. Bu reseptörler, 379 ila 595 amino asit uzunluğundadır ve iki transmembran domaini (TM1 ve TM2) içerir. N ve C uçları hücrenin iç kısmında yer alırken, hücrenin dış kısmında ise geniş bir ilmek yapısı bulunur (Kaczmarek-Hájek et al., 2012). Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ iyonlarının akışına izin veren P2X reseptör ailesi, memelilerde homomerik (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5) ve heteromerik (P2X7, P2X2/3, P2X1/5) kanalları oluşturan yedi reseptör alt tipine (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7) sahiptir. P2X reseptörleri, hücre dışı ATP ile aktive edilir ve bu aktivasyon iyonların geçişine neden olur (Hattori and Gouaux, 2012; North, 2002).

3. P2Y ve P2X Reseptörlerinin Fizyolojik Roller

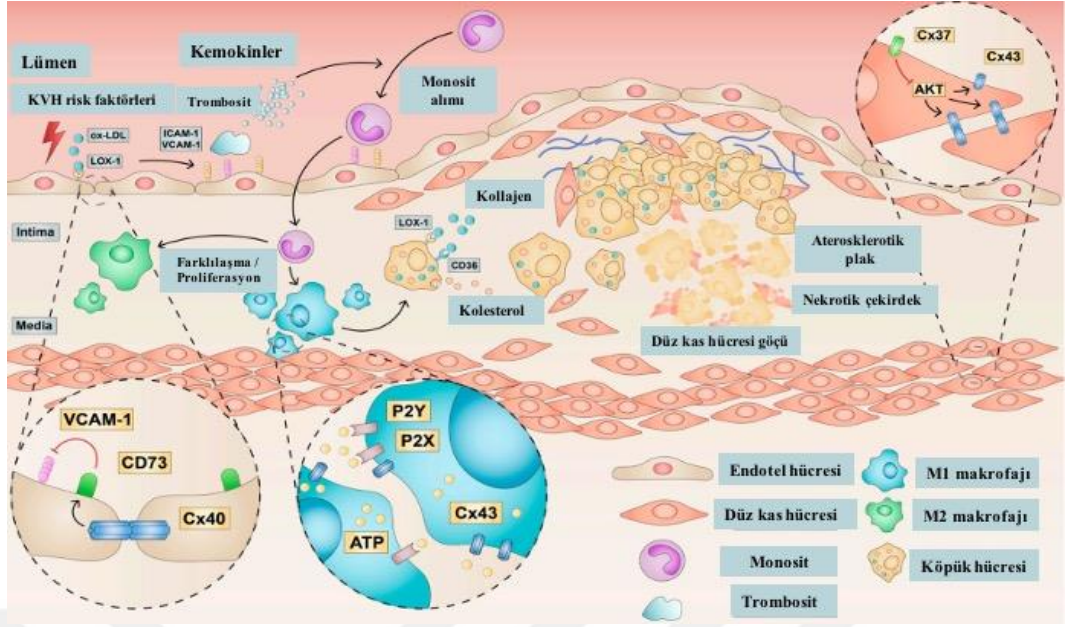
P2Y ve P2X reseptörleri, çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önemli roller oynar. P2Y reseptörleri, hücrel sinyal iletiminde, inflamasyonun

düzenlenmesinde ve hücre proliferasyonunda kritik rol oynar. P2X reseptörleri ise sinir iletiminde, inflamatuvar yanıtların modülasyonunda ve hücrel apoptozda etkili olabilir. Bu reseptörlerin farklı dokularda ve hücre tiplerinde ekspres edilmesi, onları çeşitli farmakolojik hedefler haline getirir ve bu nedenle agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesi, birçok hastalığın tedavisinde potansiyel faydalar sunabilir (Puchałowicz et al., 2014).

Sonuç olarak, pürinerjik reseptörler, hücrel sinyal iletimi ve fizyolojik düzenlemelerde kilit rol oynayan önemli proteinlerdir. P1 ve P2 reseptörlerinin farklı alt tipleri ve bunların spesifik aktivasyon mekanizmaları, bu reseptörlerin işlevsel çeşitliliğini ve terapötik potansiyellerini ortaya koymaktadır. Bu reseptörlerin daha iyi anlaşılması, birçok hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında ve yeni tedavi olanakları sağlayabilir (Puchałowicz et al., 2014).

G. P2X7 Reseptörü ve Ateroskleroz

Lipid birikimi ve inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, serebral enfarktüs ve periferik vasküler hastalığın temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz lezyonların arteriyel lümeni bloke etmesi durumunda, ilgili arterin beslediği doku veya organlarda iske mi ya da nekroz gelişebilmektedir. (Libby, 2013). Aterosklerozun en belirgin özelliklerinden biri, endotel disfonksiyonu ile başlayan ve trombosit aktivasyonu ile ve inflamatuvar hücre agregasyonunu içeren bir dizi karmaşık patolojik süreci kapsayan plak oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Ancak, aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Yang et al., 2017). Özellikle P2X7 reseptör aktivasyonunun bu süreçte önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan karotid arter plaklarında P2X7 reseptör ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı ve bu artışın koroner arter stenozu derecesiyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Piscopiello et al., 2013; Shi et al., 2021). P2RX7 genindeki işlev kaybına neden olan yaygın bir varyantın sigara içen bireylerde daha düşük iskemik kalp hastalığı riskiyle ilişkili olabileceğini öne sürülmüştür (Gidlöf et al., 2012). Bu bağlamda, P2X7 reseptörlerinin aterosklerotik plak oluşumu ve rüptür süreçlerinde rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 7) (J. Zhou et al., 2021)



Şekil 7. Aterosklerotik plağın gelişimi ve purinerjik reseptörler (Kielbowski et al., 2023).

P2X7 reseptörü, düz ve endotel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilmekte olup, bu hücrelerdeki aktivasyonu aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 7) (Franco et al., 2015; North, 2002). Bozulmuş vasküler düzenleme, oksidatif stres ve inflamasyon, hiperglisemi ve diyabet gibi ateroskleroz için risk faktörleriyle ilişkili olup, endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (R. Zhou et al., 2020). Yüksek glikoz ve palmitik asit stimülasyonu altında, ATP ile aktive olan endotelial P2X7 reseptörlerinin salınımı, proinflamatuvar faktörlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine katkıda bulunmakta, hücre geçirgenliği ve adezyon moleküllerinin artmasına yol açmakta, ayrıca nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltmaktadır (Lombardi et al., 2017; Sathanoori, Swärd, et al., 2015; Stachon et al., 2017). Endotel ve düz kas hücrelerine ek olarak, koroner ateroskleroz plaklarında P2X7 reseptörlerinin artan ekspresyonu, bu reseptörün immün yanıtla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. P2X7 reseptörünün inhibisyonu, makrofaj infiltrasyonunu, kaspaz-1 aktivitesini ve adezyon moleküllerini azaltarak aterosklerotik dejenerasyonun ilerlemesini engelleyebilmektedir (Lombardi et al., 2017; Stachon et al., 2017). Bununla birlikte, lipid oksidasyonunun NLRP3 inflamatuvar yolunu aktive ederek IL-1 β ve IL-18'in serbest bırakılmasına neden olduğu ve böylece aterosklerotik lezyonların ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Lipid oksidasyonunun azaltılmasının ise bu süreci geciktirebileceği

bildirilmektedir (Escalante et al., 2017; Leonarduzzi et al., 2012). Çalışmalar, P2X7 reseptör aktivasyonunun, epitel ve bağışıklık hücrelerinin lipid metabolizmasına dahil olduğunu ve bunun lipid oksidasyonu ve fagositik klirens disfonksiyonu ile sonuçlandığını doğrulamaktadır (Costa-Junior et al., 2011; Guha et al., 2013). Bazı inflamasyon karşıtı tedavilerin kardiyovasküler olayları azalttığı, ancak kolesterol seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, P2X7 reseptör antagonistlerinin lipid metabolizması ve kolesterol seviyeleri üzerindeki potansiyel etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, belirli ajanların endotel hücrelerinde P2X7 reseptörlerini aktive ederek antiinflamatuvar bir rol oynayıp oynamadığı ve ateroskleroz gelişimini nasıl etkilediği konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Endotel P2X7 reseptör aktivasyonunun inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisi, ateroskleroz patofizyolojisinde bu reseptörün rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için ileri araştırmaları zorunlu kılmaktadır (Lombardi et al., 2017; Mistafa et al., 2008; R. Zhou et al., 2020)

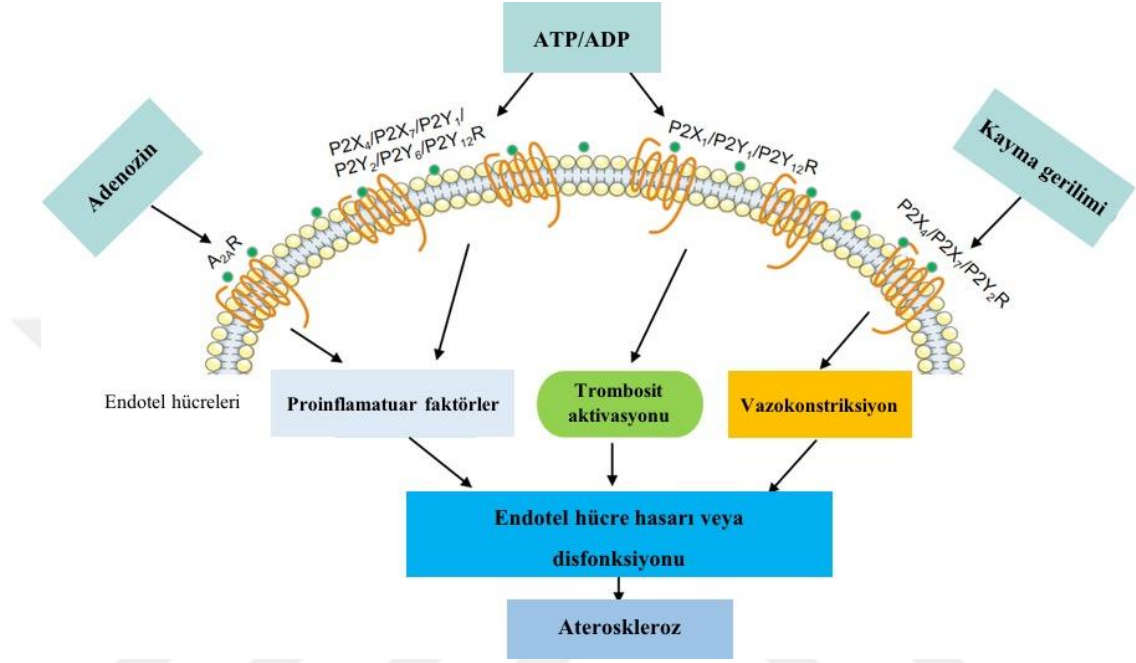
H. Pürinerjik Reseptörler ve Endotelial Disfonksiyon

Pürinerjik reseptörler, çoğu doku ve hücrede yaygın olarak eksprese edilmekte olup, endotel aracılı vazodilatasyon, inflamasyon ve hücre farklılaşması, göçü ve proliferasyonu gibi temel hücresel süreçlerde kritik rol oynamaktadır (Eun et al., 2014; Wihlborg et al., 2003). Adenozin ve ATP, endotel hücrelerinin göç, büyüme ve proliferasyon süreçlerini düzenlemekte olup, bu mekanizmalar vasküler homeostazın korunmasında önemli bir yere sahiptir (Burnstock, 2006).

Pürinerjik reseptörlerin endotel disfonksiyonuna aracılık ettiği ve ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. A2A, A2B, A3, P2X1, P2X4, P2X7, P2Y1, P2Y2, P2Y6, P2Y11 ve P2Y12 reseptörlerinin endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz patogeneğinde etkili olduğu bildirilmiştir. P2X4, P2X7 ve P2Y2 reseptörlerinin aktivasyonu, kayma gerilimine yanıt olarak vasküler tonusun düzenlenmesinde görev almakta olup, hemodinamik denge üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Şekil 8) (Wu et al., 2023).

Endotel disfonksiyonu sürecinde, P2X4, P2X7, P2Y1, P2Y2, P2Y6 ve P2Y11 reseptörleri, endotel hücrelerinde en yüksek oranda eksprese edilen P2

reseptörleri arasında yer almakta ve ATP, nitrik oksit ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salınımı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. P2X reseptörleri, endotel hücrelerinde ifade edilmekte olup hücre adezyonu ve geçirgenliğin düzenlenmesinde de kritik rol üstlenmektedir (Şekil 8) (L. Wang et al., 2002; Wu et al., 2023).



Şekil 8. Endotel disfonksiyonunda pürinerjik reseptörler (Wu et al., 2023).

Kayma gerilimi, vasküler lümen yüzeyine etki eden sürtünme kuvveti olup, kan damarlarının gelişimi, fizyolojisi ve patolojisi ile yakından ilişkili bir mekanizmadır (Baeyens et al., 2016). Endotel hücreleri, kayma gerilimini algılayarak biyokimyasal sinyallere dönüştürmekte ve böylece endotel fonksiyonunun düzenlenmesini sağlamaktadır (Chatterjee, 2018; Russo et al., 2020; Siasos et al., 2018). Kesme gerilimi veya hipoksiye yanıt olarak, endotel hücreleri adenosin trifosfat (ATP) salınımını artırmakta, bu süreç endotel üzerindeki P2X ve P2Y reseptörleri aracılığıyla nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salınımını tetikleyerek vazodilatasyona neden olmaktadır (Şekil 8) (Burnstock, 2016; Sathanoori, Rosi, et al., 2015).

Endotel disfonksiyonuna aracılık eden pürinerjik sinyalizasyon, ağırlıklı olarak P2 reseptör aracılı endotel hücre inflamasyonu yoluyla ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Adenosin trifosfat (ATP), hücre dışı boşluğa salınarak P2 reseptörlerine bağlanmakta ve inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir

(Idzko et al., 2014). İnflamasyon sırasında, endotel hücreleri lökosit adezyonunu ve göçünü desteklemek amacıyla ATP salınımını artırmakta ve bu süreç panneksin 1 kanalları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Lohman et al., 2015). İnflamasyon sırasında, endotel hücreleri lökosit adezyonunu ve göçünü desteklemek amacıyla ATP salınımını artırmakta ve bu süreç panneksin 1 kanalları aracılığıyla gerçekleşmektedir (Lohman et al., 2015). ATP salınımında konneksin 43 kanallarının da rol aldığı gösterilmiştir (Eltzschig et al., 2006). Yüksek glikoz ve palmitat düzeylerinin, insan göbek damarı endotel hücrelerinde (HUVEC) P2X4 ve P2X7 reseptör ekspresyonunu artırdığı ve aynı zamanda interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi inflamatuvar faktörlerin salınımını yükselttiği bildirilmiştir. Bu bulgular, P2X4 ve P2X7 reseptörlerinin endotel hücrelerinde hiperglisemiye bağlı inflamasyonu düzenlediğini göstermektedir (Sathanoori, Swärd, et al., 2015). Hiperglisemi ve hiperlipidemi, endotel disfonksiyonuna neden olarak oksidatif stresin ve inflamasyonun artmasına yol açmaktadır. ATP'nin P2X7 reseptörüne bağlanarak inflamatuvar yanıtı aktive ettiği, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığı ve inflamatuvar sitokinler IL-1 β ve interlökin-18 (IL-18) salınımını tetiklediği gösterilmiştir (Savio et al., 2018). Bu mekanizmalar, inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu ilerleterek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (Şekil 8) (Wu et al., 2023).

Endotel disfonksiyonunun neden olduğu aterosklerozun patogenezeine ilişkin mevcut bilgiler ve pürinerjik sinyalleme mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, Endotel disfonksiyonuna aracılık eden spesifik P2 reseptörlerinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Farklı pürinerjik reseptör alt tiplerinin benzer fonksiyonel etkilere aracılık edebilmesi, spesifik reseptör alt tiplerini seçici olarak hedeflemeyi zorlaştırmaktadır. Ancak mevcut literatür doğrultusunda, P2X4, P2X7, P2Y1 ve P2Y12 reseptörlerinin ateroskleroz tedavisinde potansiyel terapötik hedefler olabileceği öne sürülmektedir (Şekil 8) (Wu et al., 2023).

Bu bağlamda, pürinerjik reseptörlerin ateroskleroz tedavisine yönelik hedef moleküller olarak değerlendirilmesi, gelecekte yapılacak çalışmalar ile daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

İ. Pürinerjik Reseptör Gen Polimorfizmleri ve Hastalıkların ilişkisi

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar hücre birikimi gibi karmaşık patolojik süreçlerle karakterize edilen bir hastalıktır. Bu süreçlerin altında yatan spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da, P2X7 reseptörlerinin aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan karotid arter plaklarında P2X7 reseptörlerinin ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı ve bu artışın koroner arter darlığının derecesiyle korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca, P2RX7 genindeki işlev kaybına neden olan yaygın bir missense varyantının, sigara içen bireylerde azalmış iskemik kalp hastalığı riskiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Gidlöf et al., 2012; Piscopiello et al., 2013; Shi et al., 2021; Yang et al., 2017).

Pürinerjik sinyal yolağında görevli genlerdeki varyasyonların hastalıkların gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Genetik polimorfizmler, genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek nükleotid değişiklikleri veya tekrar eden DNA dizisi değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla %1'den fazla görülen tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), özellikle protein kodlayan bölgelerde ve genin promotör bölgelerinde, gen fonksiyonunu ve transkripsiyonel verimliliği değiştirmede hayati bir rol oynamaktadır. Bunun yanında, protein kodlamayan intron ve intergenik bölgelerde oluştuklarında protein sentezine etki etmeseler de, insanların hastalığa duyarlılıklarını belirlemede iyi bir biyobelirteç olarak görev yapmaktadırlar. Ayrıca, SNP'ler genellikle tek başına hastalık sebebi olmasa da, bireylerin belirli metabolik bozukluklara ve dolayısıyla hastalıklara yatkınlığını belirleyebilmektedir (Allemailem et al., 2021; Costa et al., 2010; Todd et al., 2015; Trent, 2012).

P2X7 reseptörünün rs1718119 varyantı, insan kromozom 12'nin 12q24.31 bölgesinde, 121.177.300 pozisyonunda bulunan bir missense varyanttır. Bu polimorfizm, P2RX7 geninin ekzon 13 bölgesinde bulunmaktadır ve guaninin (G) adenine (A) dönüşümü (G>A) ile karakterizedir. P2X7 reseptörünün 348. pozisyonunda alanin (Ala) yerine treonin (Thr) değişimine neden olmaktadır. Bu varyant, fonksiyonel etkileri ve çeşitli hastalıklarla olan ilişkileri nedeniyle araştırılmaktadır. P2X7 reseptör aktivitesini artıran bir kazanım-fonksiyon (gain-

of-function) polimorfizmi olarak karakterize edilmekte olup, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında kritik bir rol oynamaktadır. (Ensembl_rs1718119, 2025; Fuller et al., 2009). Araştırmalar, rs1718119 polimorfizminin P2X7 reseptör aktivitesini artırarak proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle IL-1 β 'nin salınımını artırdığını göstermektedir (Varley et al., 2016). Bu varyantın sistemik lupus eritematozus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Gaff et al., 2021b). Bu polimorfizmin etkileri metabolik ve iskelet sistemi hastalıklarına da uzanmaktadır. Ala348Thr değişiminin gut patogeneğinde hiperürisemi ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (M.-Y. Li et al., 2023). Bu varyantın stres kırıklarıyla bağlantılı olduğunu ve kemik mineral yoğunluğunu artırabileceğini öne sürmüştür (Varley et al., 2016). Ayrıca, rs1718119'un osteoporoz riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Wesselius et al., 2013b). Genel olarak, rs1718119 polimorfizmi bağışıklık düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta ve inflamatuvar, metabolik ve iskelet sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilmektedir.

P2X7 geninin rs2393799 (-762C>T) varyantı, kromozom 12q24.31 üzerinde, yaklaşık 121,132,209 pozisyonunda yer alan intergenik bir varyanttır. İntergenik varyantlar, protein kodlayan genler arasında bulunan bölgelerde meydana gelmekte olup doğrudan bir proteini kodlamamaktadır; ancak gen ekspresyonu ve düzenlenmesi üzerinde etkili olabilmektedir. rs2393799'un fonksiyonel etkileri, özellikle P2X7 reseptörü ve ilişkili hastalıklar üzerindeki etkileri açısından halen araştırılmaktadır (Ensembl_rs2393799, 2025).

P2X7 rs2393799 gibi intergenik varyantlar, yakındaki genlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilmekte ve transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgelerini veya kromatin yapısını etkileyerek gen ekspresyonunun değişmesine yol açabilmektedir. Örneğin, genlerin promotör bölgesindeki varyasyonlar, transkripsiyon faktörlerinin bağlanma afinitesini etkileyerek genin transkripsiyonel aktivitesini değiştirebilmektedir. Bu durum, hücresel fonksiyonlar üzerinde aşağı yönlü etkiler oluşturarak hastalık duyarlılığına katkıda bulunabilmektedir. Araştırmalar, P2X7 genindeki polimorfizmlerin, rs2393799 dahil olmak üzere, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. P2X7 reseptörü, bağışıklık yanıtlarını

düzenlemede kritik bir rol oynamakta olup, genetik varyantların neden olduğu ekspresyon veya fonksiyon değişiklikleri, enfeksiyonlara karşı yanıtı ve inflamasyonun düzenlenmesini etkileyebilmektedir. Çalışmalar, rs2393799 varyantının tüberküloz gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini, çünkü P2X7 reseptörünün makrofaj aktivasyonu ve patojen temizlenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Shamsi et al., 2016; Taheri et al., 2019; Zhu et al., 2016).

Bu bağlamda, pürinerjik reseptör gen polimorfizmlerinin, özellikle P2X7 reseptörüne ait genetik varyasyonların, ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir



III. MATERİYAL VE METOT

A. Çalışma Örneklem Grubu

Çalışmaya, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, 20-70 yaş aralığında olan, koroner anjiyografik değerlendirme sonucunda, koroner arterlerinden en az birinde %70 ve üstünde darlığa neden olan aterosklerotik plak saptanan 145 gönüllü birey ile, koroner anjiyografisinde damarlarında %70'in altında darlığa neden olan aterosklerotik plak saptanan 86 gönüllü birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, 08.08.2023 tarihli ve 2023/07 toplantı sayılı İstinye Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 23-179 protokol numarası ile onayını aldıktan sonra başlatılmıştır (EK 1). Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş, yazılı ve sözlü onamları alınarak gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır.

Çalışmaya dahil olan bireylerden kan örnekleri 5 ml.'lik EDTA içeren kan tüplerine toplanmış olup, alınan kan örnekleri DNA izolasyonları yapılana kadar -80° C de saklanmıştır.

Bu çalışmada, rs1718119 ve rs2393799 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) açısından, koroner arterlerinde %70'in altında veya %70 ve üstünde darlık bulunan bireyler arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla, 0.25 etki büyüklüğü, 0.90 güç ve 0.05 hata payı göz önünde bulundurularak örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.7 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplamalar sonucunda, çalışmaya toplam en az 203 kişinin dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

B. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmada, gönüllülerden alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu spin kolon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, katı bir faz kullanarak nükleik asitlerin hızlı ve verimli bir şekilde saflaştırılmasını sağlar. Nükleik asitler, silika bazlı bir zardan oluşan katı bir faza bağlanır. Bu

yöntem, hücreleri parçalayan ve hücre proteinlerini bozan kaotropik tuzların varlığında DNA'nın seçici olarak silika bazlı zara bağlanmasını sağlar. Genomik DNA izolasyonu, ticari bir kit (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Katolog No:51106, Qiagen) kullanılarak, kitin içeriğinde yer alan bileşenlerin gerekli hazırlıkları tamamlanıp uygulama protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, genomik DNA izolasyon süreci aşağıda belirtilen basamaklar doğrultusunda tamamlanmıştır.

1. EDTA'lı tüplere alınarak izolasyon için -80° C'de saklanan kan örneklerinden 200 µl, 1,5 ml'lik hacimdeki mikrosantrifüj tüplerine tranfer edilmiş ve kit içeriğinde bulunan qiagen proteaz solüsyonundan 20 ul ilave eklenerek 5 kez karıştırılmıştır.
2. Her bir tüpe 200 µl AL tamponu eklenmiş ve tüpler 10 saniye boyunca vortekslenmiştir.
3. Tüpler, 56 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiş ve kapağındaki damlacıkları gidermek için 1.5 rpm hızında 15 saniye süreyle santrifüj edilmiştir.
4. Her tüpe 200 µl etanol (%99,6) eklenmiş ve 10 saniye boyunca vortekslenmiştir. Ardından, tüplerin kapağındaki damlacıkları gidermek için 1.5 rpm hızında 15 saniye süreyle santrifüj edilmiştir.
5. Her bir karışım, kit içerisinde bulunan 2 ml'lik QIAamp Mini spin column'lara (alt kısmında toplama tüpü, üst kısmında filtreden oluşan kolon tüpler) pipetlenmiş ve 6000xg hızında 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.
6. Santrifüj işlemi sonrası, alt taraftaki toplama tüpü atılmış; kolonlu kısmı yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiş ve 500 µl AW1 tamponu eklenerek 6000xg hızında 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.
7. Santrifüj işlemi sonrası, alt taraftaki toplama tüpü atılmış; kolonlu kısmı yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiş ve 500 µl AW2 tamponu eklenerek 20.000xg hızında 3 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.
8. Santrifüj işlemi sonrası, alt taraftaki toplama tüpü atılmış; kolonlu kısmı yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiş ve 20.000xg hızında 1

dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Bu işlem, AW2 tamponunun ortamdan tamamen uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

9. Santrifüj işlemi sonrası, alt taraftaki toplama tüpü atılmış; kolonlu kısmı 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş ve tüplere 100 µl AE tamponu eklenerek oda sıcaklığında (25 °C) 1 dakika inkübe edilmiş; ardından DNA'nın elde edilmesi için 6000xg hızında 1 dakika boyunca santrifüj edilmiştir.

10. Elde edilen DNA, polimorfizm belirleme analizlerine kadar -20 °C'de saklanmıştır.

C. Floresan Erime Eğrisi Analizi

P2X7 (rs1718119 ve rs2393799) gen polimorfizmlerinin belirlenmesi, Floresan Erime Eğrisi Analizi (FMCA- Fluorescence Melting Curve Analysis) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntem, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilen DNA bölgelerinin erime eğrilerinin analiz edilmesini içerir. Özel primerler kullanılarak hedef bölgeler amplifiye edilmiş ve erime eğrileri analiz edilerek genotipler belirlenmiştir.

FMCA yöntemi, Real-Time PCR tabanlı kitlerde kullanılan yenilikçi bir tekniktir. Genel olarak, hidroliz probe'u olan Taqman probe'unun hibridizasyon probe'u gibi değerlendirilmesi prensibine dayanır. Bu yöntem, hidroliz probe'unun sağladığı yüksek özgüllüğü elde etmeye olanak tanır. FMCA yönteminde PCR işlemi asimetric olmak zorundadır. Böylece probeun bağlanacağı 'kalıp-template' in fazla yapılmasının önü açılmaktadır. Asimetric PCR işlemi hassas ve primer miktarına bağlı olarak çok fazla değişkenlik göstermektedir. Tasarımı yapılan probeular, sense probeuları olduğu için asimetric PCR çalışmasında Reverse primer, Forward primer'e göre fazla olmak zorundadır (Zhang et al., 2022).

D. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-Time PCR)

Real-Time PCR'da FMCA yöntemi ile rs1718119 (G>A) ve rs2393799 (C>T) tek nükleotid polimorfizmlerini tespit etmek üzere primer prob tasarımı yapılmıştır.

rs1718119 SNP

Most severe consequence	missense variant See all predicted consequences
Alleles	G/A/T Ancestral: A Highest population MAF: 0.50
Change tolerance	CADD: A:15.36, T:16.35 GERP: 3.58
Location	Chromosome 12:121177300 (forward strand) VCF: 12 121177300 rs1718119 G A,T
Co-located variants	HGMD-PUBLIC CM098354 ; COSMIC COSV55853284
Evidence status	 gnomAD
HGVS names	This variant has 6 HGVS names - Show
Synonyms	This variant has 9 synonyms - Show
Genotyping chips	This variant has assays on 10 chips - Show
Original source	Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) View in dbSNP
About this variant	This variant has predicted consequences for 1 transcript , has 2504 sample genotypes and is mentioned in 103 citations .

Şekil 9. rs1718119 (G>A) ensembl veri tabanı bilgileri (Ensembl_rs1718119, 2025)

rs1718119 (G>A) Primer ve Prob Dizileri;

rs1718119_F 5' AGAAGGAAGTGACTAACGCAGC 3'

rs1718119_R 5' AGTTACTGGAGTAAGTGTCGAT 3'

rs1718119_P 5' **ROX**-TCCCCAGGCCACTGTGTTCAT-Q2 3'

rs1718119 (G>A) gen dizisindeki yeri

CTCTCCTACTTCGGTCTGGTAAGAGATTCTCTTTTCCATGCTTTAG
GAAAATGGTTTGGAGAAGGAAGTGACTAACGCAGCGCTTGTCTGCAT
TCTCCCCAGGCCGCTGTGTTCATCGACTTCCTCATCGACACTTACTC
CAGTAACTGCTGTCGCTCCCATATTTATCCCTGGTGCAAGTGCTGTCAG
CCCTGTGTGGTCAACGAATACTACTACAGGAAGAAGTGCGAGTCCAT

rs2393799 SNP

Most severe consequence	intergenic variant
Alleles	C/A/T Ancestral: T MAF: 0.44 (T) Highest population MAF: 0.45
Change tolerance	CADD: A:1.044, T:0.987 GERP: -4.51
Location	Chromosome 12:121132209 (forward strand) VCF: 12 121132209 rs2393799 C A,T
Co-located variant	dbSNP rs1278701919 (C/-)
Evidence status	 gnomAD
HGVS names	This variant has 2 HGVS names - Show
Synonyms	This variant has 5 synonyms - Show
Genotyping chips	This variant has assays on: Illumina_HumanOmni5, Illumina_HumanOmni2.5
Original source	Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) View in dbSNP
About this variant	This variant has 2504 sample genotypes and is mentioned in 11 citations .

Şekil 10. rs2393799 (C>T) ensembl veri tabanı bilgileri (Ensembl_rs2393799, 2025)

rs2393799 (C>T) Primer ve Prob Dizileri;

rs2393799_F 5' ACTCCACTTTCCTCGGAATCC 3'

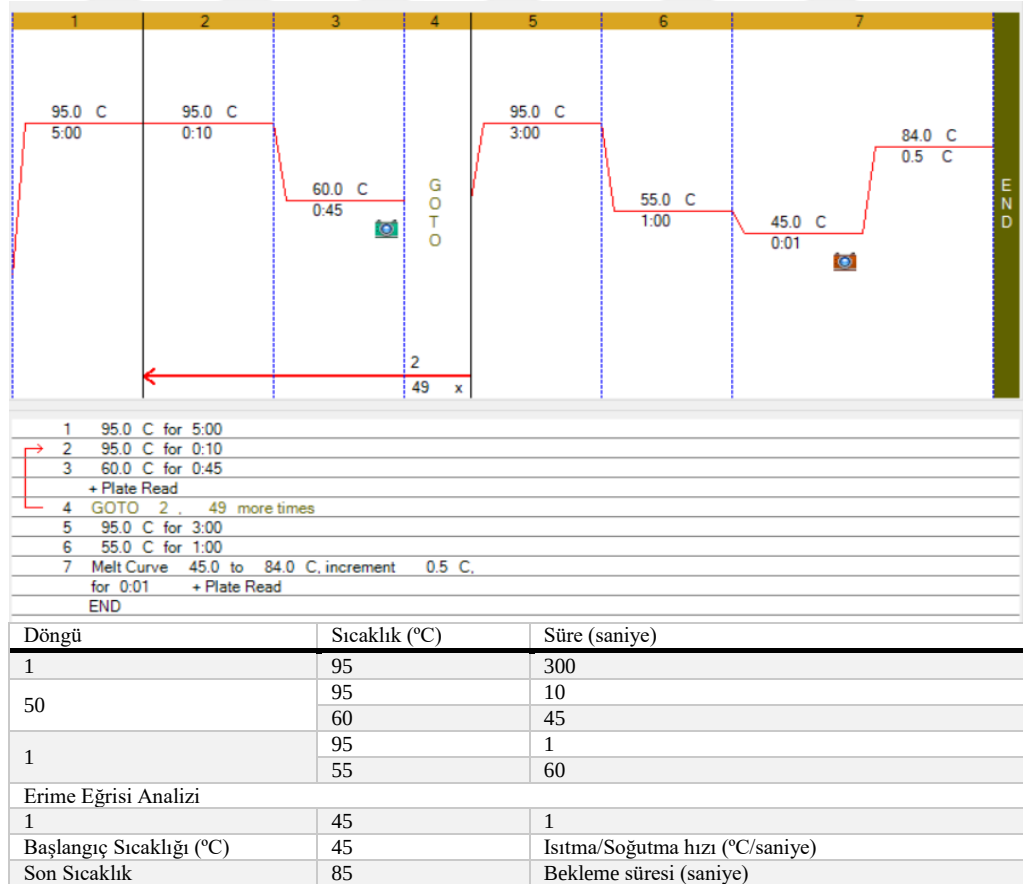
rs2393799_R 5' AATCAGCCAAAGATCACCAG 3'

rs2393799_P 5' **CY5**-TGTCCCTCACTGAATAGGTCAACAAACC -Q2 3'

rs2393799 (C>T) gen dizisindeki yeri

CCTGTTTTGCTTTGAGTCCATCAAAACATGACTTCATTTAGATTTT
 ATCTCAACTCCACTTTCCTCGGAATCCTATAATAAATTGCTGTTTTCC
 TTTGTTTGGTGATGTGCGTAGCTCTTCTGGTGGGTGGTGTCCCTCACTG
 AATAGGTCAACAAACCTAACTTTGTTGGACTGCCACTGTGTCCCTGGT
 GATCTTTGGCTGATTGGTCTAGGTCATAGATCGACCTGCCGGGGTGCA
 GAGGAGGGTGGAGAGTAACTCAGAGGGTCAAGCATGAAAGATCT

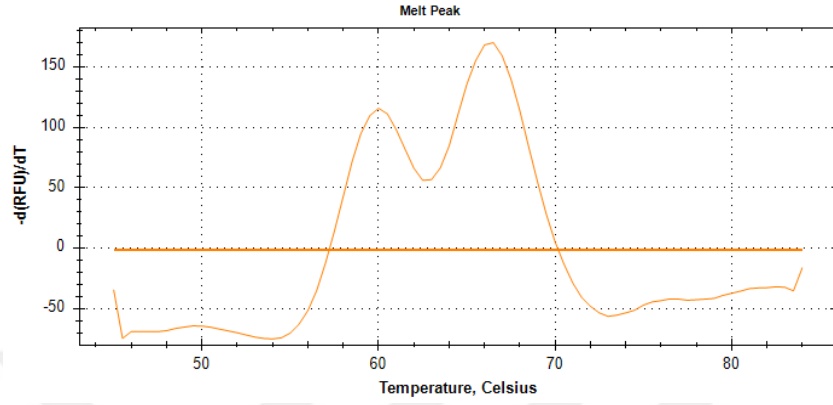
Gene özgü tasarlanan primer-prob setleri kullanılarak her bir kuyucuk için toplam hacmi 20 µl olan bir reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Bu karışım, 2 µl DNA örneği, 10 µl Master Mix (BIO-86105 SensiFAST[™] Probe Direct SuperMix, Biorun), 2 mM konsantrasyonda 4 µl Forward primer, 20 mM konsantrasyonda 2 µl Reverse primer ve 20 mM konsantrasyonda 2 µl Prob içerecek şekilde oluşturulmuştur. Negatif kontrol amacıyla kuyucukların birine distile su eklenmiştir. Hazırlanan reaksiyon karışımları, şeffaf kapaklarla kapatılarak kontaminasyonu önlemek için dikkatlice mühürlenmiştir. Daha sonra tüm kuyucuklar, reaksiyonun gerçekleştirilmesi amacıyla uygun RT-PCR koşullarında okuma yapmak üzere PCR cihazına yerleştirilmiştir (Şekil 11).



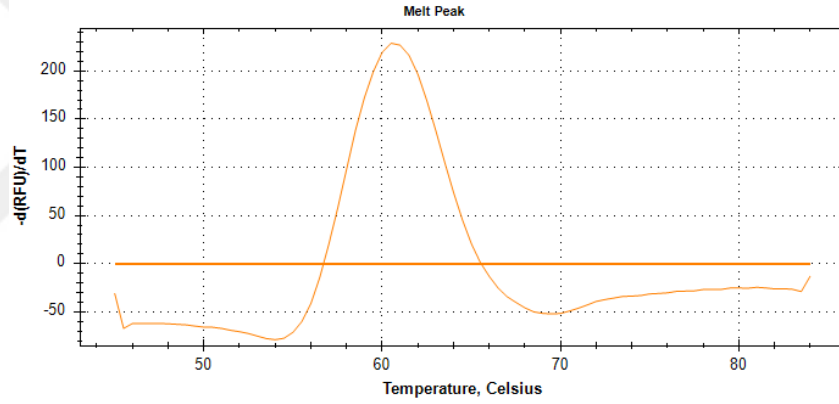
Şekil 11. RT-PCR koşulları

RT-PCR (Biorad, CFX 96) cihazda gerçekleştirilen okuma sonrası homozigot, heterozigot ve yabancı tip (wild type) genotipine özgü sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 12-13).

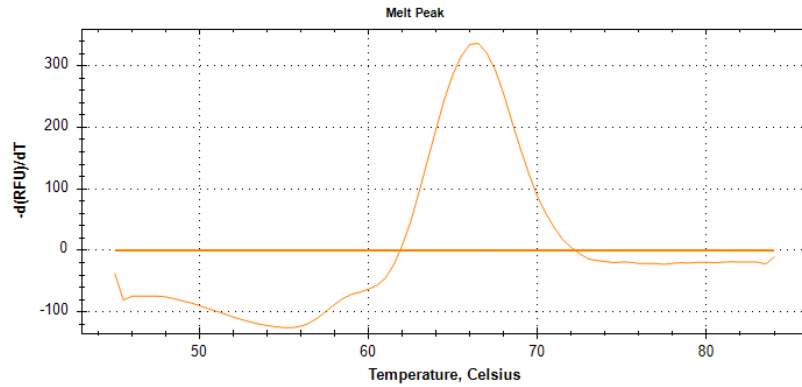
A. Birey 1 Heterozigot (AG)



B. Birey 2 Yabancı Tip (GG) (normal)

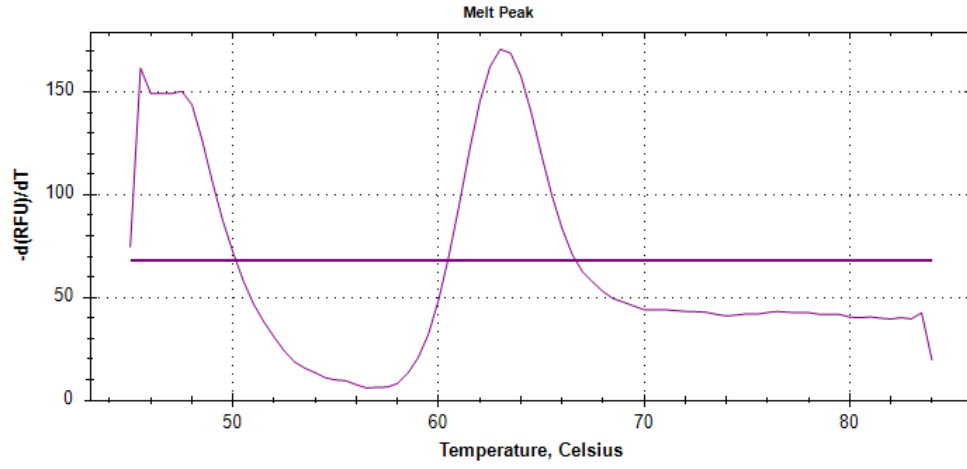


C. Birey 3 Homozigot Mutant (AA)

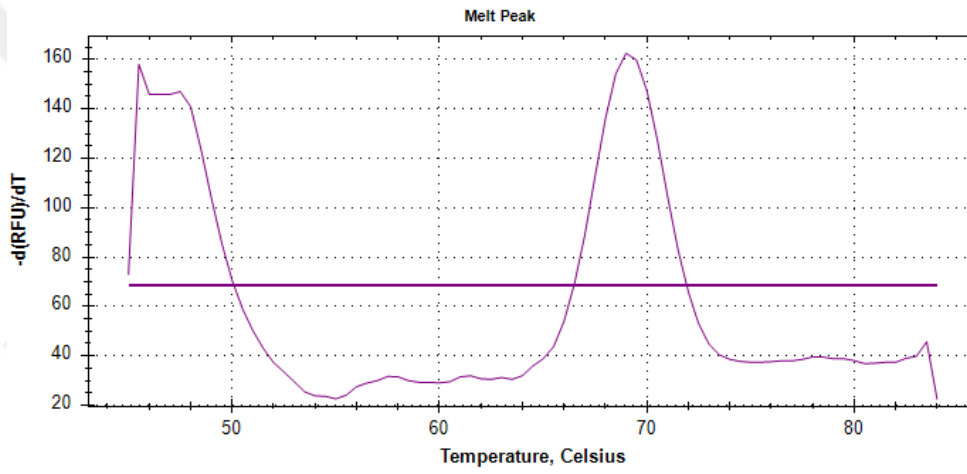


Şekil 12. rs1718119 (G>A) için floresan erime eğrisi analizi sonuçları. (A) heterozigot (AG) birey, (B) Yabancı tip (GG) (normal) birey ve (C) homozigot mutant (AA) birey

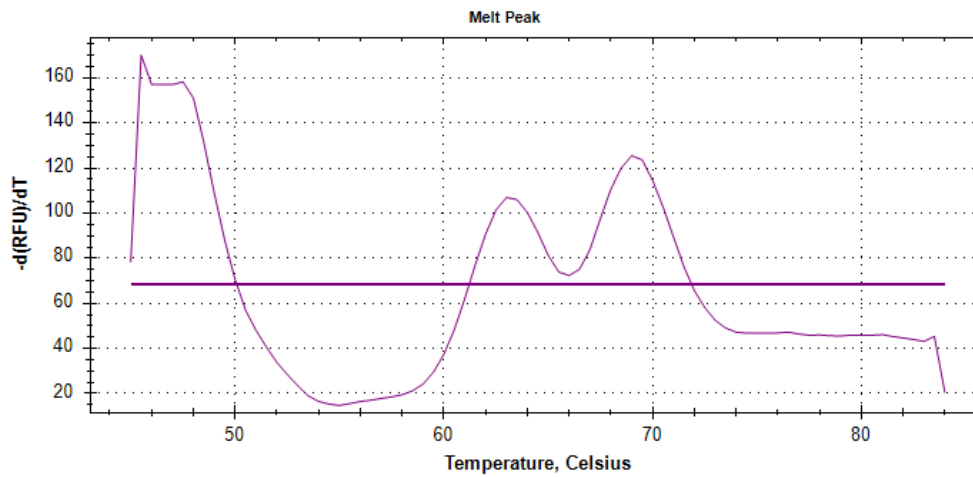
A. Birey 1 Homozigot Mutant (TT)



B. Birey 2 Yabanıl Tip (CC) (normal)



C. Birey 3 Heterozigot (CT)



Şekil 13. rs2393799 (C>T) için floresan erime eğrisi analizi sonuçları. (A) Homozigot mutant (TT) birey, (B) Yabanıl tip (CC) (normal) birey ve (C) Heterozigot (CT) birey

E. İstatistiksel Analiz

Elde edilen genotip verileri istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Ateroskleroz hastalarında, koroner arterlerin en az birinde %70 veya daha fazla darlık oluşturan aterosklerotik plak tespit edilen bireyler ile %70'ten daha düşük darlık bulunan bireylerin genotip dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler için ise kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı Bağımsız Gruplarda t Testi/Mann-Whitney U Testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler, Pearson ki-kare/Fisher Exact Test ile değerlendirilmiştir. Allel dağılımlarının daralma kategorisi (> %70) bakımından risk faktörü olup olmadığı Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmiştir. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

A. Demografik Özellikler ve Biyokimyasal Parametreler

Çalışma gruplarında yer alan bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımları incelenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, damar darlığı %70'in altında olan grupta kadın oranının %43,0 (n=37) ve erkek oranının %57,0 (n=49) olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, damar darlığı %70'in üstünde olan grupta kadın oranı %21,4 (n=31) ve erkek oranı %78,6 (n=114) olarak hesaplanmıştır. Toplamda, kadın oranı %29,4 ve erkek oranı %70,6 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Çizelge 2).

Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,208$). Damar darlığı %70'in altında olan grubun ortalama yaşı $61,64\pm14,91$ yıl, üstünde olan grubun ortalama yaşı ise $64,01\pm11,66$ yıl olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, cinsiyet dağılımında belirgin bir farklılık olduğunu ancak yaş açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Çizelge 2).

Çizelge 2. Bireylerin demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	< %70 (n=86)	>%70 (n=145)	Toplam (n=231)	p-değeri
Cinsiyet (%)				
Kadın	37 (% 43,0)	31 (%21,4)	68 (29,4%)	0,001
Erkek	49 (%57,0)	114 (% 78,6)	163 (70,6%)	
Yaş (yıl) (Ort $\pm$ SS)	$61,64\pm14,91$	$64,01\pm11,66$	$63,68\pm11,15$	0,208

Damar darlığı %70'in altında ve üstünde olan gruplardan elde edilen biyokimyasal parametreler incelendiğinde, bazı anlamlı farklılıklar tespit edilmiş ve tüm değerlere ait veriler Çizelge 3'de sunulmuştur.

Çizelge 3. Gruplar arasında incelenen biyokimya parametreleri

Biyokimya Parametreleri	< %70 (n=86)	>%70 (n=145)	p-değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	185,00 (79-182,01)	169,00 (71-402)	0,029
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dL)	49,25 (21,7-108,9)	41,90 (24,1-96,5)	0,009
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dL)	116,30 (0,0-247,2)	111,00 (0,0-200,4)	0,534
Trigliserit (mg/dL)	138,00 (45,0-516,0)	145,60 (39,0-1180,3)	0,049
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	101,00 (73-1246)	113,00 (63-414)	0,050
Üre (mg/dL)	37,50 (19-224)	37,00 (14-209)	0,899
Kreatinin (mg/dL)	0,91 (0,48-15,33)	0,92 (0,54-8,65)	0,629
Kreatin Kinaz (U/L)	79,00 (14,0-290,0)	82,00 (27,0-1338,0)	0,048
Troponin I (ng/mL)	8,00 (0,0-2494,1)	5,00 (0,0-44170,4)	0,736
Kreatin kinaz MB (CKMB) (ng/mL)	1,250 (0,3-32,6)	1,500 (0,3-317,5)	0,226
Na mmol/L	138,00 (133-144)	138,00 (120-146)	0,654
K mmol/L	4,20 (3,1-6,7)	4,20 (3,4-6,7)	0,500
Ca mg/dL	8,95 (7,5-10,7)	9,20 (7,3-11,5)	0,005
ALT U/L	18,00 (7-500)	19,00 (0-106)	0,325
AST U/L	19,50 (7-295)	20,00 (9-153)	0,741
CRP mg/L	4,00 (0,1-229,2)	1,80 (0,1-125,3)	0,002
Lökosit (WBC) (K/μl)	7,53 (2,03-32,16)	7,34 (2,70-21,96)	0,911
Eritrosit (RBC) (M/μl)	4,5150 (2,17-7,26)	4,7500 (2,70-6,60)	0,014
Hemoglobin (g/dl)	12,75 (7,0-17,4)	13,9 (7,9-18,7)	0,000
Hemotokrit (%)	39,60 (20,3-51,6)	42,10 (25,6-55,1)	0,001
Platelet (PLT) (B/mm ³)	239,50 (52-734)	244,00 (82-530)	0,319
Nötrofil (NEU) (K/μl)	4,945 (0,46-30,39)	4,760 (1,35-17,64)	0,291
Lenfosit (LYM) (K/μl)	1,70 (0,30-4,31)	2,04 (0,39-6,53)	0,007
Monosit (MONO) (K/μl)	0,495 (0,23-1,42)	0,460 (0,13-1,69)	0,747
Eozonofil (EOS) (K/μl)	0,15 (0,0-0,63)	0,17 (0,0-2,43)	0,079
Bazofil (BASO) (K/μl)	0,03 (0,0-0,11)	0,04 (0,0-0,16)	0,002
NLO	2,89 (0,61-43,41)	2,30 (0,60-9,43)	0,013
PLO	127,83 (49,71-616,81)	121,3 (44,50-666,67)	0,258
LMO	3,45 (0,67-9,62)	4,09 (1,22-9,58)	0,008
NMO	10,155 (0,58-29,22)	9,220 (2,37-37,85)	0,172
MLO	0,29 (0,10-1,49)	0,24 (0,10-0,82)	0,008
Nötrofil (NEU) (%)	65,81 ± 12,68	62,67 ± 9,06	0,046
Lenfosit (LYM) (%)	24,33 ± 10,62	27,31 ± 8,43	0,028
Monosit (MONO) (%)	6,80 (3,20-39,40)	6,60 (2,10-12,50)	0,929
Eozonofil (EOS) (%)	1,80 (0,0-7,0)	2,20 (0,10-24,00)	0,077
Bazofil (BASO) (%)	0,40 (0,0-1,80)	0,50 (0,0-1,90)	0,017
PCT (%)	0,26(0,058-0,757)	0,26 (0,089-0,490)	0,519
RDW (%)	14,25 (11,90-22,20)	13,60 (12,00-22,70)	0,002
MPV fl	10,80 (8,40-14,00)	10,50 (7,90-15,30)	0,130
PDW fl	16,20 (10,90-18,30)	16,20 (1,64-17,40)	0,473
MCV fl	88,85 (62,10-113,00)	89,90 (56,00-102,70)	0,327
MCH pg	29,05 (19,30-36,60)	29,50 (17,20-33,80)	0,021
MCHC g/dL	32,40 (29,40-35,50)	32,90 (28,30-38,00)	0,004

Total Kolesterol:0-200 mg/dL; HDL:40-60 mg/dL; LDL:60-130 mg/dL; Trigliserit:0-150 mg/dL; Açlık Kan Şekeri:70-110 mg/dL; Üre:15-40 mg/dL; Kreatinin:0,6-1,3 mg/dL; Kreatin Kinaz:29-168 U/L; Troponin I:0-22,6 ng/mL; Kreatin kinazMB (CKMB):0,0-3,1 ng/mL; Na:135-150 mmol/L; K:3,5-5,5 mmol/L; Ca: 8,4-10,2 mg/dL; ALT:0-55 U/L; AST:0-38 U/L; CRP:0-5 mg/L; WBC:3,8-11,0 K/ul; RBC:3,9-5,08 M/ul; HGB:12,0-15,0 g/dL; HCT: 36,0-46,0; % PLT:186-353 B/mm³; NEUT:2,0-5,35 K/ul; LYM:1,20-3,40 K/ul; MON:0,15-0,72 K/ul; EOS:0,02-0,50 K/ul; BASO:0,01-0,30 K/ul; Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO); Platelet/Lenfosit Oranı (PLO); Lenfosit/Monosit Oranı (LMO); Nötrofil/Monosit Oranı (NMO); Monosit/Lenfosit Oranı (MLO).NEUT%:40,0-59,0; LYM%:15,5-33,5; MON%:3,60-5,90; EOS%:0,80-4,90; BASO%:0,01-1,05; PCT%:0,1-0,41; RDW%: 11,3-14,8; MPV 7,0-11,0 fl; PDW:10,0-19,0 fl; MCV:78,0-94 fl; MCH:27-31,5 pg; MCHC: 32-36 g/dL.

A. Genotip Dağılımları

Çalışmamızda, P2X7 (rs1718119 ve rs2393799) gen polimorfizmlerinin Türk ateroskleroz hastalarında damar darlığı %70'in altında ve üstünde olan gruplar arasındaki dağılımları analiz edilmiştir. rs1718119 polimorfizmi için genotip dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,654). Bununla birlikte, heterozigot AG genotipinin, hem %70'in altında olan grupta (%47,7), hem de %70'in üstünde olan grupta (%49,7) en yaygın genotip olduğu belirlenmiştir. Heterozigot AG genotipi %49,7 oranıyla %70'in üstünde olan grupta daha yüksek bir oranla temsil edilmiştir. Yabanıl tip (wild type) GG genotipi, %70'in altında olan grupta %39,5, %70'in üstünde olan grupta ise %41,4 oranında bulunmuştur. Homozigot mutant AA genotipi ise %70'in altında olan grupta %12,8, %70'in üstünde olan grupta %9 oranında tespit edilerek her iki grupta da en düşük sıklığa sahip olmuştur (Çizelge 4).

Dominat modelde, yani yabanıl tip GG genotipine sahip bireylere kıyasla, heterozigot (AG) ve homozigot mutant (AA) genotiplerine sahip bireyler, damar darlığı %70'in altında olan grupta %60,5 ile daha yüksek bir dağılım göstermiştir. Resesif modelde ise, yani homozigot mutant (AA) genotipine sahip bireylere kıyasla, heterozigot (AG) ve yabanıl tip GG genotiplerine sahip bireyler, damar

darlığı %70'in üstünde olan grupta %91 oranıyla en yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Çizelge 4).

Allel dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, G alleli damar darlığı %70'in üstünde olan grupta %66,2 oranında bulunmuş, A alleli ise damar darlığı %70'in altında olan grupta %36,6 oranıyla daha yüksek bir sıklık göstermiştir (Çizelge 4).

Benzer şekilde, rs2393799 polimorfizmi için de genotip dağılımları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,339$). Bununla birlikte, yabancı tip CC genotipinin, hem %70'in altında olan grupta (%62,8), hem de %70'in üstünde olan grupta (%63,4) en yaygın genotip olduğu belirlenmiştir. Yabancı tip CC genotipi, %63,4 oranıyla %70'in üstünde olan grupta biraz daha yüksek bir oranla temsil edilmiştir. Heterozigot CT genotipi, %70'in altında olan grupta %32,6, %70'in üstünde olan grupta ise %35,2 oranında bulunmuştur. Homozigot mutant TT genotipi ise %70'in altında olan grupta %4,7, %70'in üstünde olan grupta %1,4 oranında tespit edilerek her iki grupta da en düşük sıklığa sahip olmuştur (Çizelge 4).

Dominant modelde, yani yabancı tip CC genotipine sahip bireylere kıyasla, heterozigot (CT) ve homozigot mutant (TT) genotiplerine sahip bireyler, damar darlığı %70'in altında olan grupta %37,2 ile daha yüksek bir dağılım göstermiştir. Resesif modelde ise, yani homozigot mutant (TT) genotipine sahip bireylere kıyasla, heterozigot (CT) ve yabancı tip CC genotiplerine sahip bireyler, damar darlığı %70'in üstünde olan grupta %98,6 oranıyla en yüksek düzeyde tespit edilmiştir (Çizelge 4).

Allel dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, Bununla birlikte, C alleli damar darlığı %70'in üstünde olan grupta %81 oranında bulunmuş, T alleli ise damar darlığı %70'in altında olan grupta %20,9 oranıyla daha yüksek bir sıklık göstermiştir (Çizelge 4).

Çizelge 4. Damar darlığına göre genotiplerin dağılımı

Genotipler	< %70 (n=86)	>%70 (n=145)	p-değeri
rs1718119			0,654
Yabanıl Tip (GG)	34 (39,5%)	60 (41,4%)	
Heterozigot (AG)	41 (47,7%)	72 (49,7%)	
Homozigot Mutant (AA)	11 (12,8%)	13 (9,0%)	
GG	34 (39,5%)	60 (41,4%)	0,783
AG+AA	52 (60,5%)	85 (58,6%)	
AA	11 (12,8%)	13 (9,0%)	0,357
AG+GG	75 (87,2%)	132 (91,0%)	
G	109 (63,4%)	192 (66,2%)	0,536
A	63 (36,6%)	98 (33,8%)	
rs2393799			0,339
Yabanıl Tip (CC)	54 (62,8%)	92 (63,4%)	
Heterozigot (CT)	28 (32,6%)	51 (35,2%)	
Homozigot Mutant (TT)	4 (4,7%)	2 (1,4%)	
CC	54 (62,8%)	92 (63,4%)	0,920
CT+TT	32 (37,2%)	53 (36,6%)	
TT	4 (4,7%)	2 (1,4%)	0,199
CT+CC	82 (95,3%)	143 (98,6%)	
C	136 (79,1%)	235 (81,0%)	0,608
T	36 (20,9%)	55 (19,0%)	

Türk ateroskleroz hastalarında, damar darlığı %70'in altında ve üstünde olan gruplardaki bireylerin taşıdığı rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerine ait genotip kombinasyonlarının hastalığın ilerleme riskiyle ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Gruplar arasında kombinasyon genotiplerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Çizelge 5).

rs2393799 polimorfizminin yabanıl tip (CC) genotipine sahip bireylerin rs1718119 yabanıl tip (GG), heterozigot (AG) ve homozigot mutant (AA) genotipleriyle kombinasyonları incelendiğinde en yaygın kombinasyonun, %70'in üstünde damar darlığı olan bireylerde yabanıl tip (CC) + yabanıl tip (GG) kombinasyonu olduğu ve bu kombinasyonun %57,6 oranında görüldüğü belirlenmiştir (p=0,519). rs2393799 polimorfizminin heterozigot (CT) genotipine sahip bireyler arasında en sık görülen kombinasyon, rs1718119 polimorfizminin heterozigot (AG) genotipiyle kombinasyonu olmuş ve bu kombinasyon %68,6 oranında tespit edilmiştir. Bu, rs2393799 polimorfizmi heterozigot olan bireylerde rs1718119'un heterozigot genotipine sahip olma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir (p=0,197). rs2393799'un homozigot mutant (TT)

genotipine sahip bireylerin rs1718119 polimorfizmi ile kombinasyonlarının sayısının çalışma grubu içerisinde az olduğu gözlenmiştir. Bu bireylerde, rs1718119'un homozigot mutant (AA) genotipiyle kombinasyonu %50 oranında görülmüş, ancak toplam birey sayısı oldukça düşük olduğu için bu kombinasyon istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p=1,000$). rs2393799 polimorfizmine sahip bireylerin rs1718119 genotipleriyle kombinasyonlarının dağılımında, yabancı tip (CC) genotipinin diğer genotiplere kıyasla daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Ancak, bu kombinasyonların damar darlığının %70'in üstünde olmasıyla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır (Çizelge 5).

Çizelge 5. Genotip kombinasyonlarının gruplara göre dağılımları

Genotiplerin Kombinasyonu rs1718119, n(%) + rs2393799, n(%)	< %70 (n=86)	>%70 (n=145)	Toplam (n=231)	p-değeri
Yabancı tip (GG)+ Yabancı tip (CC)	26 (48,1%)	53 (57,6%)	79 (54,1%)	0,519
Heterozigot (AG)+ Yabancı tip (CC)	26 (48,1%)	36 (39,1%)	62 (42,5%)	
Homozigot Mutant (AA)+ Yabancı tip (CC)	2 (3,7%)	3 (3,3%)	5 (3,4%)	
Yabancı tip (GG)+ Heterozigot (CT)	8 (28,6%)	7 (13,7%)	15 (19,0%)	0,197
Heterozigot (AG)+ Heterozigot (CT)	14 (50,0%)	35 (68,6%)	49 (62,0%)	
Homozigot Mutant (AA)+ Heterozigot (CT)	6 (21,4%)	9 (17,6%)	15 (19,0%)	
Yabancı tip (GG)+ Homozigot Mutant (TT)	-	-	-	1,000
Heterozigot (AG)+ Homozigot Mutant (TT)	1 (25,0%)	1 (50,0%)	2 (33,3%)	
Homozigot Mutant (AA)+ Homozigot Mutant (TT)	3 (75,0%)	1 (50,0%)	4 (66,7%)	

Bu çalışmada, rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerine ait kombinasyon genotiplerin %70 üstünde damar darlığı için risk faktörü olup olmadığı tekli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir (Çizelge 5). Analizlerde, referans kategori olarak " Yabancı tip (GG) + Yabancı tip (CC)" genotip kombinasyonu seçilmiş ve diğer genotip kombinasyonları bu kategori ile karşılaştırılmıştır. Genotip kombinasyonlarının odds oranlarına (OR) göre yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda, herhangi bir genotip kombinasyonunun %70 üstünde darlık için risk faktörü olmadığı görülmüştür (Çizelge 6).

Çizelge 6. Genotip kombinasyonlarının yabanıl (wild) tipe göre kat dağılımları

Genotiplerin Kombinasyonu rs1718119, n(%) + rs2393799, n(%)	Odds Oranı (95% Güven Aralığı)	p-değeri
Yabanıl tip (GG)+ Yabanıl tip (CC)	Ref	
Heterozigot (AG)+ Yabanıl tip (CC)	0,679 (0,341-1,353)	0,271
Homozigot Mutant (AA)+ Yabanıl tip (CC)	0,736 (0,116-4,679)	0,745
Yabanıl tip (GG)+ Heterozigot (CT)	0,429 (0,140-1,313)	0,138
Heterozigot (AG)+ Heterozigot (CT)	1,226 (0,564-2,668)	0,607
Homozigot Mutant (AA)+ Heterozigot (CT)	0,736 (0,237-2,288)	0,596
Yabanıl tip (GG)+ Homozigot Mutant (TT)	-	-
Heterozigot (AG)+ Homozigot Mutant (TT)	0,491 (0,029-8,158)	0,620
Homozigot Mutant (AA)+ Homozigot Mutant (TT)	0,164 (0,016-1,650)	0,125

Damar darlığının %70'in altında ve %70'in üstünde olma durumuna göre bireylerde rs1718119 ve rs2393799 gen polimorfizmlerinin biyokimyasal parametreler üstündeki etkileri değerlendirilmiştir (Çizelge 7, Çizelge 8, Çizelge 9, Çizelge 10). rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmleri için bireyler yabanıl tip (GG veya CC), heterozigot (AG veya CT) ve homozigot mutant (AA veya TT) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada, genetik varyasyonların dağılımlarına göre kan lipid profili, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve hematolojik parametreler incelenmiştir (Çizelge 7, Çizelge 8, Çizelge 9, Çizelge 10).

rs1718119 genotipine sahip ve damar darlığı %70'in altında olan bireylerden oluşan grupta (n=86), total kolesterol düzeyleri yabanıl tip (GG) bireylerde 181,5 mg/dL, heterozigot (AG) bireylerde 198,0 mg/dL ve homozigot mutant (AA) bireylerde 185,0 mg/dL olarak ölçülmüştür. HDL seviyeleri incelendiğinde homozigot mutant bireylerde (44,0 mg/dL) daha düşük bir ortalama değer saptanmış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,211). LDL seviyelerinde de benzer bir eğilim gözlemlenmiş, homozigot mutant bireylerde 121,2 mg/dL ile diğer gruplardan daha yüksek bir değer kaydedilmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,155). Trigliserit seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, en düşük değer homozigot mutant bireylerde saptanmıştır (125,0 mg/dL, p=0,568) (Çizelge 7). Bu grupta açlık kan şekeri seviyeleri karşılaştırıldığında, heterozigot bireylerde 105,0 mg/dL ile en yüksek değer kaydedilmiş, homozigot mutant bireylerde ise 100,0 mg/dL olarak ölçülmüştür. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,483). Karaciğer enzimleri (ALT ve AST) açısından da gruplar arasında belirgin bir farklılık

bulunmazken, ALT seviyelerinin homozigot mutant bireylerde daha yüksek olduğu (26,0 U/L) gözlemlenmiştir (Çizelge 7). Aynı grupta böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilme yapıldığında, üre seviyeleri yabanıl tip bireylerde 39,0 mg/dL, heterozigot bireylerde 38,0 mg/dL ve homozigot mutant bireylerde 30,0 mg/dL olarak belirlenmiştir. Kreatinin seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çizelge 7’de gösterilen diğer parametreler açısından da genotiplere göre istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir.

rs1718119 genotipine sahip ve damar darlığı %70’in üstünde olan bireylerden oluşan grupta (n=145), total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olup, tüm genotip gruplarında benzer seviyeler görülmüştür (p=0,906) (Çizelge 8). LDL seviyeleri heterozigot bireylerde daha düşük (109,45 mg/dL) olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Açlık kan şekeri seviyeleri açısından da genotipler arasında belirgin bir fark gözlemlenmemiştir (Çizelge 8). Bu grupta eritrosit (RBC), hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde genotiplere bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yabanıl tip bireylerde eritrosit sayısı 4,87 milyon/ μ L, heterozigot bireylerde 4,52 milyon/ μ L, homozigot mutant bireylerde ise 4,60 milyon/ μ L olarak belirlenmiştir (p=0,020) (Çizelge 8). Benzer şekilde hemoglobin seviyeleri yabanıl tip bireylerde daha yüksek bulunmuş (14,7 g/dL), heterozigot bireylerde 13,5 g/dL, homozigot mutant bireylerde ise 13,0 g/dL olarak saptanmıştır (p=0,019) (Çizelge 8). Hematokrit değerlerinde de genotipler arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiş olup, yabanıl tip bireylerde en yüksek (44,2%) ve homozigot mutant bireylerde en düşük (39,8%) değer kaydedilmiştir (p=0,029) (Çizelge 8). Diğer parametreler açısından genotiplere göre istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 8).

Çizelge 7. Damar darlığı %70 altında olan grupta rs1718119 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler

Biyokimya Parametreleri	rs1718119 < %70 (n=86)			
	Yabanıl tip (GG) n=34	Heterozigot (AG) n=41	Homozigot Mutant (AA) n=11	p- değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	181,50 (90,00-18201,00)	198,00 (94,00-1823,00)	185,00 (79,00-1825,00)	0,421
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dL)	48,70 (26,20-108,90)	49,50 (21,70-89,40)	44,00 (23,40-75,40)	0,211
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dL)	115,35 (0,00-164,60)	118,20 (44,60-247,20)	121,20 (47,20-196,00)	0,155
Trigliserit (mg/dL)	137,10 (45,00-516,00)	143,10 (50,00-491,50)	125,00 (50,00-172,40)	0,568
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	101,00 (82,00-1246,00)	105,00 (73,00-295,00)	100,00 (80,00-182,00)	0,483
Üre (mg/dL)	39,00 (19,00-224,00)	38,00 (21,00-204,00)	30,00 (24,00-49,00)	0,273
Kreatinin (mg/dL)	0,89 (0,60-15,53)	0,92 (0,48- 14,87)	0,83 (0,62-1,40)	0,501
Kreatin Kinaz (U/L)	81,50 (34,00-282,00)	79,00 (14,00-290,00)	79,00 (14,00-290,00)	0,725
Troponin I (ng/mL)	6,45 (1,10-572,00)	10,60 (0,00-2494,10)	3,50 (0,90-107,60)	0,952
Kreatin kinaz MB (CKMB) (ng/mL)	1,40 (0,40-7,50)	1,30 (0,30-32,60)	1,00 (0,40-7,60)	0,633
Na mmol/L	138,50 (133,00-144,00)	139,00 (133,00-143,00)	137,00 (133,00-141,00)	0,655
K mmol/L	4,10 (3,10-6,70)	4,20 (3,30-6,40)	4,20 (3,70-4,90)	0,954
Ca mg/dL	9,10 (7,50-10,10)	8,90 (7,60-10,70)	8,90 (7,60-9,50)	0,556
ALT U/L	18,00 (7,00-55,00)	17,00 (7,00-500,00)	26,00 (12,00-43,00)	0,296
AST U/L	19,00 (7,00-42,00)	20,00 (9,00-295,00)	25,00 (15,00-50,00)	0,284
CRP mg/L	3,10 (0,10-223,00)	5,60 (0,10-229,20)	5,30 (0,10-31,90)	0,553
Lökosit (WBC) (K/μl)	7,77 (3,09-14,58)	7,49 (2,03-32,16)	7,28 (3,48-14,54)	0,598
Eritrosit (RBC) (M/μl)	4,50 (2,17-7,26)	4,50 (2,64-6,04)	4,53 (3,21-5,27)	0,925
Hemoglobin (g/dl)	12,60 (7,00-17,40)	12,90 (7,70-16,50)	12,60 (10,00-15,00)	0,952
Hemotokrit (%)	39,10 (20,30-51,60)	40,30 (24,00-50,60)	39,40 (31,60-46,40)	0,796
Platelet (PLT) (B/mm ³)	235,50 (85,00-369,00)	256,00 (72,00-734,00)	234,00 (52,00-331,00)	0,746
Nötrofil (NEU) (K/μl)	5,09 (1,88-11,86)	4,84 (0,46-30,39)	4,79 (2,00-9,32)	0,922
Lenfosit (LYM) (K/μl)	1,61 (0,30-3,43)	1,93 (0,65-4,31)	1,63 (0,58-3,65)	0,765
Monosit (MONO) (K/μl)	0,44 (0,23-1,00)	0,50 (0,27-1,21)	0,47 (0,26-1,42)	0,128
Eozonofil (EOS) (K/μl)	0,16 (0,00-0,63)	0,15 (0,00-0,55)	0,15 (0,04-0,32)	0,883
Bazofil (BASO) (K/μl)	0,03 (0,01-0,08)	0,03 (0,00-0,11)	0,03 (0,02-0,04)	0,981
NLO	3,08 (1,06-8,41)	2,56 (0,61-43,41)	2,71 (1,19-7,67)	0,766
PLO	131,95 (49,71-356,63)	122,67 (57,51-616,81)	119,05 (65,00-365,33)	0,540
LMO	3,41 (0,91-9,62)	3,83 (0,67-8,89)	2,54 (1,07-6,46)	0,663
NMO	10,58 (5,78-20,81)	9,78 (0,58-29,22)	7,69 (6,37-18,00)	0,195
MLO	0,29 (0,10-1,10)	0,26 (0,11-1,49)	0,39 (0,15-0,93)	0,667
Nötrofil (NEU) (%)	66,05 (48,40-82,70)	65,40 (22,70-94,50)	64,20 (49,60-79,00)	0,850
Lenfosit (LYM) (%)	23,45 (9,70-46,00)	25,60 (2,20-44,40)	23,60 (10,30-41,80)	0,833
Monosit (MONO) (%)	6,75 (3,80-10,60)	6,80 (3,20-39,40)	6,90 (4,40-11,10)	0,405
Eozonofil (EOS) (%)	2,00 (0,00-6,40)	1,60 (0,00-7,00)	1,70 (0,50-4,40)	0,714
Bazofil (BASO) (%)	0,40 (0,10-1,00)	0,40 (0,00-1,80)	0,50 (0,20-0,70)	0,713
PCT (%)	0,26 (0,09-0,43)	0,25 (0,07-0,75)	0,25 (0,05-0,34)	0,447
RDW (%)	14,35 (11,90-19,90)	14,00 (12,60-22,20)	14,60 (13,20-20,40)	0,620
MPV fl	10,85 (9,10-13,40)	10,70 (8,40-14,00)	11,10 (8,70-13,80)	0,829
PDW fl	16,20 (12,80-16,90)	16,20 (10,90-18,30)	16,10 (15,60-16,60)	0,681
MCV fl	87,95 (62,10-97,50)	91,00 (66,20-113,00)	88,80 (78,80-99,40)	0,194
MCH pg	28,70 (19,30-32,70)	29,30 (19,50-36,60)	29,10 (24,90-33,40)	0,892
MCHC g/dL	32,55 (30,60-35,50)	32,10 (29,40-34,30)	32,40 (30,00-33,80)	0,168

*(a), (b), (a,b) : Farklı harf indisleri, gruplar arasında farklılık olduğunu gösterir.

Total Kolesterol:0-200 mg/dL; HDL:40-60 mg/dL; LDL:60-130 mg/dL; Trigliserit:0-150 mg/dL; Açlık Kan Şekeri:70-110 mg/dL; Üre:15-40 mg/dL; Kreatinin:0,6-1,3 mg/dL; Kreatin Kinaz:29-168 U/L; Troponin I:0-22,6 ng/mL; Kreatin kinazMB (CKMB):0,0-3,1 ng/mL; Na:135-150 mmol/L; K:3,5-5,5 mmol/L; Ca: 8,4-10,2 mg/dL; ALT:0-55 U/L; AST:0-38 U/L; CRP:0-5 mg/L; WBC:3,8-11,0 K/ul; RBC:3,9-5,08 M/ul; HGB:12,0-15,0 g/dL; HCT: 36,0-46,0; % PLT:186-353 B/mm³; NEUT:2,0-5,35 K/ul; LYM:1,20-3,40 K/ul; MON:0,15-0,72 K/ul; EOS:0,02-0,50 K/ul; BASO:0,01-0,30 K/ul; Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO); Platelet/Lenfosit Oranı (PLO); Lenfosit/Monosit Oranı (LMO); Nötrofil/Monosit Oranı (NMO); Monosit/Lenfosit Oranı (MLO).NEUT%:40,0-59,0; LYM%:15,5-33,5; MON%:3,60-5,90; EOS%:0,80-4,90; BASO%:0,01-1,05; PCT%:0,1-0,41; RDW%: 11,3-14,8; MPV 7,0-11,0 fl; PDW:10,0-19,0 fl; MCV:78,0-94 fl; MCH:27-31,5 pg; MCHC: 32-36 g/dL.

Çizelge 8. Damar darlığı %70 üstünde olan grupta rs1718119 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler

Biyokimya Parametreleri	rs1718119 > %70 (n=145)			p-değeri
	Yabanıl tip (GG) n=60	Heterozigot (AG) n=72	Homozigot Mutant (AA) n=13	
Total Kolesterol (mg/dL)	169,00 (109,00-402,00)	168,50 (71,00-346,00)	168,00 (110,00-230,00)	0,906
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)(mg/dL)	40,35 (27,70-96,50)	44,20 (24,10-75,50)	40,20 (33,30-56,50)	0,254
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)(mg/dL)	113,55 (63,90-193,60)	109,45 (0,00-200,40)	110,50 (64,30-156,80)	0,848
Trigliserit (mg/dL)	150,35 (59,00-1180,30)	143,85 (39,00-877,00)	145,60 (75,00-271,00)	0,894
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	107,50 (72,00-353,00)	116,00 (63,00-414,00)	117,00 (77,00-235,00)	0,911
Üre (mg/dL)	35,00 (18,00-198,00)	37,00 (19,00-209,00)	33,00 (14,00-102,00)	0,885
Kreatinin (mg/dL)	0,95 (0,54-5,42)	0,88 (0,62-8,65)	0,89 (0,62-2,53)	0,221
Kreatin Kinaz (U/L)	73,50 (29,00-1338,00)	91,50 (29,00-838,00)	116,00 (27,00-908,00)	0,165
Troponin I (ng/mL)	4,30 (0,00-22589,20)	5,40 (0,30-44170,40)	7,20 (0,60-42221,20)	0,182
Kreatin kinaz MB (CKMB) (ng/mL)	1,30 (0,40-317,50)	1,50 (0,30-85,30)	2,10 (0,80-172,00)	0,294
Na mmol/L	138,00 (131,00-143,00)	137,50 (120,00-146,00)	138,00 (135,00-142,00)	0,637
K mmol/L	4,20 (3,40-6,20)	4,10 (3,50-6,70)	4,40 (3,90-5,30)	0,082
Ca mg/dL	9,30 (7,80-10,00)	9,20 (7,30-11,50)	9,00 (8,60-9,60)	0,291
ALT U/L	19,00 (9,00-64,00)	19,50 (7,00-106,00)	18,00 (0,00-37,00)	0,692
AST U/L	20,00 (11,00-98,00)	21,00 (10,00-145,00)	20,00 (9,00-153,00)	0,879
CRP mg/L	1,10 (0,10-81,70)	2,35 (0,10-125,30)	0,60 (0,10-64,60)	0,261
Lökosit (WBC) (K/μl)	7,50 (2,70-17,47)	7,10 (3,25-21,96)	7,71 (5,74-12,17)	0,474
Eritrosit (RBC) (M/μl)	4,87 (2,70-6,60) ^a	4,52 (2,73-5,96) ^b	4,60 (3,91-5,06) ^{a,b}	0,020
Hemoglobin (g/dl)	14,70 (8,50-18,70) ^a	13,50 (7,90-16,90) ^b	13,00 (8,00-16,00) ^{a,b}	0,019
Hemotokrit (%)	44,20 (25,90-55,10) ^a	41,10 (25,60-52,70) ^b	39,80 (28,40-46,70) ^{a,b}	0,029
Platelet (PLT) (B/mm ³)	226,00 (91,00-461,00)	252,00 (82,00-530,00)	245,00 (143,00-340,00)	0,104
Nötrofil (NEU) (K/μl)	4,86 (1,76-14,05)	4,60 (1,35-17,64)	4,89 (3,18-9,11)	0,546
Lenfosit (LYM) (K/μl)	2,00 (0,49-6,53)	1,97 (0,39-5,15)	2,20 (1,21-4,18)	0,539
Monosit (MONO) (K/μl)	0,52 (0,13-1,00)	0,45 (0,13-1,69)	0,45 (0,34-0,94)	0,788
Eozonofil (EOS) (K/μl)	0,19 (0,00-2,43) ^{a,b}	0,15 (0,01-0,73) ^a	0,25 (0,02-0,69) ^b	0,031
Bazofil (BASO) (K/μl)	0,04 (0,00-0,10)	0,04 (0,00-0,16)	0,03 (0,02-0,08)	0,336
NLO	2,25 (0,61-9,43)	2,30 (0,60-7,28)	2,39 (1,23-4,40)	0,917
PLO	111,14 (48,72-435,80)	127,23 (45,51-666,67)	105,99 (44,50-248,18)	0,202
LMO	4,29 (1,31-8,50)	3,94 (1,22-9,58)	4,75 (2,20-7,13)	0,552
NMO	9,13 (4,81-37,85)	9,09 (2,37-21,06)	9,58 (7,07-15,32)	0,429
MLO	0,24 (0,12-0,76)	0,25 (0,10-0,82)	0,21 (0,14-0,45)	0,549
Nötrofil (NEU) (%)	62,40 (34,50-82,80)	62,60 (41,60-82,70)	63,50 (49,30-74,80)	0,960
Lenfosit (LYM) (%)	26,90 (8,80-55,90)	26,95 (10,80-49,60)	26,60 (17,00-39,90)	0,924
Monosit (MONO) (%)	6,70 (2,10-11,40)	6,50 (3,50-12,50)	5,60 (4,20-7,80)	0,395
Eozonofil (EOS) (%)	2,20 (0,10-24,00)	2,20 (0,10-11,00)	2,20 (0,10-11,00)	0,091
Bazofil (BASO) (%)	0,50 (0,00-1,80)	0,50 (0,00-1,80)	0,50 (0,00-1,90)	0,146
PCT (%)	0,24 (0,10-0,43)	0,24 (0,10-0,43)	0,26 (0,09-0,49)	0,181
RDW (%)	13,50 (12,00-20,70)	13,50 (12,00-20,70)	13,80 (12,00-22,70)	0,731
MPV fl	10,75 (8,20-13,70)	10,40 (7,90-15,30)	10,80 (9,70-12,10)	0,149
PDW fl	16,15 (1,64-16,70)	16,10 (8,10-17,40)	16,40 (15,90-16,70)	0,059
MCV fl	90,35 (56,00-102,70)	89,60 (69,30-101,30)	89,20 (72,70-95,40)	0,862
MCH pg	29,85 (17,20-33,60)	29,50 (21,00-33,80)	28,90 (20,60-32,70)	0,394
MCHC g/dL	33,20 (30,40-38,00)	32,80 (29,90-36,20)	32,60 (28,30-34,20)	0,155

* (a), (b), (a,b) : Farklı harf indisleri, gruplar arasında farklılık olduğunu gösterir.

Total Kolesterol:0-200 mg/dL; HDL:40-60 mg/dL; LDL:60-130 mg/dL; Trigliserit:0-150 mg/dL; Açlık Kan Şekeri:70-110 mg/dL; Üre:15-40 mg/dL; Kreatinin:0,6-1,3 mg/dL; Kreatin Kinaz:29-168 U/L; Troponin I:0-22,6 ng/mL; Kreatin kinazMB (CKMB):0,0-3,1 ng/mL; Na:135-150 mmol/L; K:3,5-5,5 mmol/L; Ca: 8,4-10,2 mg/dL; ALT:0-55 U/L; AST:0-38 U/L; CRP:0-5 mg/L; WBC:3,8-11,0 K/ul; RBC:3,9-5,08 M/ul; HGB:12,0-15,0 g/dL; HCT: 36,0-46,0; % PLT:186-353 B/mm³; NEUT:2,0-5,35 K/ul; LYM:1,20-3,40 K/ul; MON:0,15-0,72 K/ul; EOS:0,02-0,50 K/ul; BASO:0,01-0,30 K/ul; Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO); Platelet/Lenfosit Oranı (PLO); Lenfosit/Monosit Oranı (LMO); Nötrofil/Monosit Oranı (NMO); Monosit/Lenfosit Oranı (MLO).NEUT%:40,0-59,0; LYM%:15,5-33,5; MON%:3,60-5,90; EOS%:0,80-4,90; BASO%:0,01-1,05; PCT%:0,1-0,41; RDW%: 11,3-14,8; MPV 7,0-11,0 fl; PDW:10,0-19,0 fl; MCV:78,0-94 fl; MCH:27-31,5 pg; MCHC: 32-36 g/dL.

rs2393799 genotipine sahip ve damar darlığı %70'in altında olan bireylerden oluşan grupta (n=86), LDL seviyeleri açısından genotipler arasında anlamlı bir fark bulunmamış olsa da, homozigot mutant bireylerde LDL düzeyi en düşük olarak belirlenmiştir (95,95 mg/dL) (Çizelge 9). Triglicerit seviyeleri yabanıl tip bireylerde 126,3 mg/dL, heterozigot bireylerde 143,2 mg/dL ve homozigot mutant bireylerde 96,0 mg/dL olarak ölçülmüş olup, homozigot mutant bireylerin daha düşük triglicerit seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 9). Hematolojik parametrelerden platelet (PLT) sayısı açısından genotipler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,012) (Çizelge 9). Homozigot mutant bireylerde platelet sayısı önemli ölçüde düşük bulunmuştur (155,5 B/mm³) (Çizelge 9). Çizelge 9'da gösterilen diğer parametreler açısından da genotiplere göre istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir.

rs2393799 genotipine sahip ve damar darlığı %70'in üstünde olan bireylerden oluşan grupta (n=145), LDL seviyeleri genotipler arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,015). Heterozigot bireylerde LDL düzeyi en yüksek bulunurken (122,0 mg/dL), homozigot mutant bireylerde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (100,8 mg/dL) (Çizelge 10). Kreatin kinaz (CK) seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,044). Yabanıl tip bireylerde CK seviyesi 77,0 U/L iken, heterozigot bireylerde 90,0 U/L, homozigot mutant bireylerde ise 31,5 U/L olarak ölçülmüştür (Çizelge 10). Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p=0,015 ve p=0,017) (Çizelge 10). Homozigot mutant bireylerde hemoglobin seviyesi en düşük (11,6 g/dL), yabanıl tip bireylerde ise en yüksek (14,35 g/dL) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, hematokrit düzeyleri de homozigot mutant bireylerde daha düşük bulunmuştur (Çizelge 10). Diğer parametreler açısından genotiplere göre istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 10).

Çizelge 9. Damar darlığı %70 altında olan grupta rs2393799 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler

Biyokimya Parametreleri	rs2393799 < %70 (n=86) Yabanıl tip (CC) n=54	Heterozigot (CT) n=28	Homozigot Mutant (TT) n=4	p- değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	195,00 (90,00-18201,00)	182,00 (79,00-18199,00)	193,00 (110,00-1815,00)	0,757
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dL)	49,70 (21,70-108,90)	44,90 (23,40-80,40)	44,45 (30,40-58,20)	0,202
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dL)	116,40 (0,00-247,20)	116,30 (47,20-196,00)	95,95 (71,10-174,80)	0,899
Trigliserit (mg/dL)	126,30 (45,00-516,00)	143,20 (50,00-491,50)	96,00 (61,00-143,10)	0,084
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	101,00 (79,00-1246,00)	102,00 (73,00-309,00)	103,50 (93,00-107,00)	0,821
Üre (mg/dL)	37,50 (19,00-224,00)	36,00 (22,00-154,00)	44,50 (24,00-45,00)	0,906
Kreatinin (mg/dL)	0,92 (0,48-15,33)	0,8650 (0,62-14,87)	0,95 (0,74-1,40)	0,805
Kreatin Kinaz (U/L)	84,00 (22,00-282,00)	68,00 (14,00-290,00)	76,50 (63,00-94,00)	0,630
Troponin I (ng/mL)	8,00 (0,00-1914,7)	8,55 (0,70-2494,10)	4,70 (0,90-43,60)	0,655
Kreatin kinaz MB (CKMB) (ng/mL)	1,45 (0,30-7,50)	1,10 (0,40-32,60)	0,75 (0,40-7,6)	0,460
Na mmol/L	138,50 (133,00-144,00)	138,00 (133,00-143,00)	139,00 (135,00-143,00)	0,616
K mmol/L	4,10 (3,10-6,70)	4,35 (3,30-6,40)	4,00 (3,70-4,40)	0,192
Ca mg/dL	9,05 (7,50-10,70)	8,90 (7,60-10,40)	8,55 (7,80-9,20)	0,350
ALT U/L	18,00 (7,00-500,00)	17,50 (7,00-54,00)	24,00 (9,00-43,00)	0,812
AST U/L	20,00 (7,00-295,00)	19,00 (9,00-59,00)	32,50 (12,00-50,00)	0,336
CRP mg/L	1,80 (0,10-229,20)	7,40 (0,10-212,90)	2,90 (0,20-31,90)	0,259
Lökosit (WBC) (K/μl)	7,35 (3,09-32,16)	7,95 (2,03-15,79)	5,57 (4,03-6,90)	0,074
Eritrosit (RBC) (M/μl)	4,47 (2,17-6,19)	4,69 (2,64-7,26)	4,01 (3,21-4,85)	0,073
Hemoglobin (g/dl)	12,70 (7,0-17,40)	13,30 (8,40-16,50)	11,35 (10,0-14,30)	0,427
Hemotokrit (%)	39,60 (20,30-51,60)	40,30 (24,70-50,60)	34,25 (31,60-43,20)	0,346
Platelet (PLT) (B/mm ³)	234,00 (72,00-436,00) ^{a,b}	272,00 (52,00-734,00) ^a	155,50 (67,00-200,00) ^b	0,012
Nötrofil (NEU) (K/μl)	4,84 (1,88-30,39)	5,52 (0,46-14,22)	3,10 (2,00-4,42)	0,072
Lenfosit (LYM) (K/μl)	1,61 (0,30-3,88)	1,82 (0,65-4,31)	1,65 (0,58-2,64)	0,828
Monosit (MONO) (K/μl)	0,47 (0,23-1,42)	0,53 (0,25-1,14)	0,57 (0,26-0,67)	0,630
Eozonofil (EOS) (K/μl)	0,11 (0,00-0,59)	0,22 (0,00-0,63)	0,12 (0,04- 0,41)	0,117
Bazofil (BASO) (K/μl)	0,03 (0,00-0,08)	0,02 (0,03-0,01)	0,03 (0,02-0,11)	0,487
NLO	3,13 (1,06-43,41)	2,67 (0,61-21,88)	1,95 (0,95-6,38)	0,559
PLO	129,76 (49,71-425,71)	127,83 (57,51-616,81)	96,10 (70,45-119,05)	0,243
LMO	3,47 (0,67-9,62)	3,40 (0,83-8,45)	3,45 (1,07-6,46)	0,998
NMO	10,29 (5,78-29,22) ^a	10,19 (0,58-20,42) ^a	6,73 (4,25-7,69) ^b	0,037
MLO	0,29 (0,10-1,49)	0,30 (0,12-1,20)	0,32 (0,10-1,49)	0,997
Nötrofil (NEU) (%)	66,35 (46,70-94,50)	64,95 (22,70-90,10)	56,90 (40,10-75,50)	0,394
Lenfosit (LYM) (%)	23,45 (2,20-46,00)	24,65 (4,10-44,40)	32,70 (11,90-42,20)	0,650
Monosit (MONO) (%)	6,95 (3,20-10,60)	6,50 (4,00-39,40)	9,55 (6,40-11,10)	0,068
Eozonofil (EOS) (%)	1,60 (0,00-6,40)	2,35 (0,00-7,00)	2,00 (0,80-6,50)	0,280
Bazofil (BASO) (%)	0,40 (0,00-1,00)	0,40 (0,10-1,30)	0,60 (0,20-1,80)	0,458
PCT (%)	0,26 (0,08-0,44) ^{a,b}	0,28 (0,06-0,76) ^a	0,17 (0,09-0,20) ^b	0,011
RDW (%)	14,10 (12,50-22,20)	14,45 (11,90-20,40)	13,65 (13,30-18,10)	0,316
MPV fl	10,85 (8,40-14,00)	10,70 (8,70-13,00)	11,55 (9,00-13,80)	0,863
PDW fl	16,20 (10,90-17,00)	16,10 (12,40-18,30)	16,25 (12,70-16,40)	0,799
MCV fl	89,80 (62,10-113,00)	87,80 (66,20-100,90)	90,25 (78,80-99,40)	0,126
MCH pg	29,15 (19,30-36,60)	28,40 (19,50-31,90)	29,70 (25,00-33,40)	0,122
MCHC g/dL	32,50 (29,90-35,50)	32,10 (29,40-35,20)	32,90 (31,80-33,60)	0,488

*(a), (b), (a,b) : Farklı harf indisleri, gruplar arasında farklılık olduğunu gösterir.

Total Kolesterol:0-200 mg/dL; HDL:40-60 mg/dL; LDL:60-130 mg/dL; Trigliserit:0-150 mg/dL; Açlık Kan Şekeri:70-110 mg/dL; Üre:15-40 mg/dL; Kreatinin:0,6-1,3 mg/dL; Kreatin Kinaz:29-168 U/L; Troponin I:0-22,6 ng/mL; Kreatin kinazMB (CKMB):0,0-3,1 ng/mL; Na:135-150 mmol/L; K:3,5-5,5 mmol/L; Ca: 8,4-10,2 mg/dL; ALT:0-55 U/L; AST:0-38 U/L; CRP:0-5 mg/L; WBC:3,8-11,0 K/μl; RBC:3,9-5,08 M/μl; HGB:12,0-15,0 g/dL; HCT: 36,0-46,0; % PLT:186-353 B/mm³; NEUT:2,0-5,35 K/μl; LYM:1,20-3,40 K/μl; MON:0,15-0,72 K/μl; EOS:0,02-0,50 K/μl; BASO:0,01-0,30 K/μl; Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO); Platelet/Lenfosit Oranı (PLO); Lenfosit/Monosit Oranı (LMO); Nötrofil/Monosit Oranı (NMO); Monosit/Lenfosit Oranı (MLO).NEUT%:40,0-59,0; LYM%:15,5-33,5; MON%:3,60-5,90; EOS%:0,80-4,90; BASO%:0,01-1,05; PCT%:0,1-0,41; RDW%: 11,3-14,8; MPV 7,0-11,0 fl; PDW:10,0-19,0 fl; MCV:78,0-94 fl; MCH:27-31,5 pg; MCHC: 32-36 g/dL.

Çizelge 10. Damar darlığı %70 üstünde olan grupta rs2393799 genotip dağılımlara göre biyokimyasal parametreler

Biyokimya Parametreleri	rs2393799 > %70 (n=145) Yabanıl tip (CC) n=92	Heterozigot (CT) n=51	Homozigot Mutant (TT) n=2	p- değeri
Total Kolesterol (mg/dL)	163,00 (71,00-402,00)	183,00 (93,00-346,00)	163,00 (146,00-180,00)	0,055
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dL)	42,80 (24,10-96,50)	41,40 (26,90-73,40)	51,75 (46,80-56,70)	0,294
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dL)	105,25 (0,00-200,40) ^a	122,00 (47,80-199,30) ^b	100,80 (86,60-115,00) ^{a,b}	0,015
Trigliserit (mg/dL)	130,50 (46,00-1180,30)	154,00 (39,00-877,00)	127,80 (110,00-145,60)	0,510
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	115,00 (63,00-358,00)	113,00 (77,00-414,00)	104,00 (102,00-106,00)	0,849
Üre (mg/dL)	38,00 (23,00-209,00)	35,00 (14,00-133,00)	41,50 (32,00-51,00)	0,637
Kreatinin (mg/dL)	0,92 (0,54-8,65)	0,94 (0,54-2,53)	0,68 (0,67-0,68)	0,165
Kreatin Kinaz (U/L)	77,00 (29,00-1338,00) ^{a,b}	90,00 (29,00-908,00) ^a	31,50 (27,00-36,00) ^b	0,044
Troponin I (ng/mL)	4,70 (0,00-25582,60)	5,50 (0,30-44170,40)	11,00 (7,20-14,80)	0,270
Kreatin kinaz MB (CKMB) (ng/mL)	1,50 (0,30-317,50)	1,50 (0,30-172,00)	0,75 (0,70-0,80)	0,206
Na mmol/L	138,00 (120,00-146,00)	137,00 (130,00-142,00)	140,00 (140,00-140,00)	0,095
K mmol/L	4,20 (3,40-6,70)	4,20 (3,60-5,90)	4,05 (3,90-4,20)	0,753
Ca mg/dL	9,30 (7,30-10,20)	9,10 (8,30-11,50)	9,30 (9,30-9,30)	0,370
ALT U/L	20,00 (9,00-106,00)	18,00 (0,00-57,00)	9,50 (8,00-11,00)	0,075
AST U/L	20,00 (11,00-103,00)	21,00 (9,0-153,0)	15,00 (15,00-15,00)	0,155
CRP mg/L	1,55 (0,10-88,10)	2,20 (0,10-125,30)	20,50 (3,8-37,2)	0,272
Lökosit (WBC) (K/μl)	7,25 (3,25-17,85)	7,39 (2,70-21,96)	8,21 (8,08-8,35)	0,838
Eritosit (RBC) (M/μl)	4,80 (2,73-6,60)	4,60 (2,70-5,96)	4,07 (4,00-4,15)	0,092
Hemoglobin (g/dl)	14,35 (8,20-18,70) ^a	13,40 (7,90-16,90) ^b	11,60 (11,10-12,10) ^{a,b}	0,015
Hematokrit (%)	43,20 (25,60-55,10) ^a	41,20 (25,90-50,80) ^b	34,90 (32,80-37,00) ^{a,b}	0,017
Platelet (PLT) (B/mm ³)	238,50 (115,00-461,00)	252,00 (82,00-530,00)	307,00 (297,00-317,00)	0,257
Nötrofil (NEU) (K/μl)	4,70 (1,35-14,05)	4,78 (1,76-17,64)	5,33 (4,71-5,95)	0,800
Lenfosit (LYM) (K/μl)	2,04 (0,39-6,53)	2,01 (0,49-4,45)	2,11 (1,58-2,64)	0,992
Monosit (MONO) (K/μl)	0,46 (0,13-1,14)	0,46 (0,21-1,69)	0,59 (0,39-0,79)	0,572
Eozonofil (EOS) (K/μl)	0,19 (0,00-2,43)	0,15 (0,01-0,50)	0,14 (0,14-0,14)	0,348
Bazofil (BASO) (K/μl)	0,04 (0,00-0,10)	0,04 (0,00-0,16)	0,05 (0,02-0,07)	0,940
NLO	2,20 (0,60-9,43)	2,35 (0,84-6,84)	2,78 (1,78-3,77)	0,944
PLO	116,45 (45,51-666,67)	137,43 (44,50-416,48)	154,02 (120,08-187,97)	0,544
LMO	4,21 (1,22-9,58)	3,67 (1,43-9,14)	3,70 (3,34-4,05)	0,532
NMO	9,45 (2,37-37,85)	9,08 (4,33-21,06)	10,61 (5,96-15,26)	0,218
MLO	0,24 (0,10-0,82)	0,27 (0,11-0,70)	0,28 (0,25-0,30)	0,496
Nötrofil (NEU) (%)	62,50 (34,50-82,80)	62,40 (41,60-80,20)	65,00 (56,40-73,60)	0,920
Lenfosit (LYM) (%)	27,50 (8,80-55,90)	26,50 (11,80-49,60)	25,55 (19,50-31,60)	0,937
Monosit (MONO) (%)	6,30 (2,10-11,40)	7,00 (3,50-12,50)	7,20 (4,90-9,50)	0,123
Eozonofil (EOS) (%)	2,30 (0,10-24,00)	2,10 (0,10-7,00)	1,75 (1,70-1,80)	0,530
Bazofil (BASO) (%)	0,50 (0,00-1,80)	0,50 (0,00-1,90)	0,50 (0,20-0,80)	0,623
PCT (%)	0,25 (0,13-0,49)	0,26 (0,08-0,48)	0,32 (0,31-0,33)	0,269
RDW (%)	13,50 (12,00-21,60)	13,8 (12,00-22,70)	13,5 (13,20-13,80)	0,597
MPV fl	10,55 (8,20-14,10)	10,40 (7,90-15,30)	10,50 (9,80-11,20)	0,892
PDW fl	16,20 (1,64-17,40)	16,30 (8,10-17,20)	12,95 (9,60-16,30)	0,506
MCV fl	90,20 (56,00-102,70)	89,70 (69,30-100,90)	85,60 (82,00-89,20)	0,325
MCH pg	29,80 (17,20-33,60)	29,20 (20,60-33,80)	28,45 (27,80-29,10)	0,246
MCHC g/dL	33,00 (29,90-38,00)	32,80 (28,30-35,40)	33,20 (32,60-33,80)	0,273

*(a), (b), (a,b) : Farklı harf indisleri, gruplar arasında farklılık olduğunu gösterir.

Total Kolesterol:0-200 mg/dL; HDL:40-60 mg/dL; LDL:60-130 mg/dL; Trigliserit:0-150 mg/dL; Açlık Kan Şekeri:70-110 mg/dL; Üre:15-40 mg/dL; Kreatinin:0,6-1,3 mg/dL; Kreatin Kinaz:29-168 U/L; Troponin I:0-22,6 ng/mL; Kreatin kinazMB (CKMB):0,0-3,1 ng/mL; Na:135-150 mmol/L; K:3,5-5,5 mmol/L; Ca: 8,4-10,2 mg/dL; ALT:0-55 U/L; AST:0-38 U/L; CRP:0-5 mg/L; WBC:3,8-11,0 K/ul; RBC:3,9-5,08 M/ul; HGB:12,0-15,0 g/dL; HCT: 36,0-46,0; % PLT:186-353 B/mm³; NEUT:2,0-5,35 K/ul; LYM:1,20-3,40 K/ul; MON:0,15-0,72 K/ul; EOS:0,02-0,50 K/ul; BASO:0,01-0,30 K/ul; Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO); Platelet/Lenfosit Oranı (PLO); Lenfosit/Monosit Oranı (LMO); Nötrofil/Monosit Oranı (NMO); Monosit/Lenfosit Oranı (MLO).NEUT%:40,0-59,0; LYM%:15,5-33,5; MON%:3,60-5,90; EOS%:0,80-4,90; BASO%:0,01-1,05; PCT%:0,1-0,41; RDW%: 11,3-14,8; MPV 7,0-11,0 fl; PDW:10,0-19,0 fl; MCV:78,0-94 fl; MCH:27-31,5 pg; MCHC: 32-36 g/dL.

V.TARTIŞMA

Bu çalışma P2X7 gen polimorfizmlerinin ateroskleroz ilerleme düzeyi ile ilişkili olabileceği fikrinden yola çıkılarak pürinerjik sistemin aterosklerozun gelişimindeki rolünü incelemek üzere planlanmıştır. Aterosklerozun kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu göz önüne alındığında, pürinerjik sistemin bu hastalığın patogenezindeki rolü önemlidir. P2X7, pürinerjik bir reseptör olarak ATP gibi pürin bileşiklerine bağlanarak aktive olmaktadır. Bu aktivasyon, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemektedir.

Bu çalışmada, Türk ateroskleroz hastalarında P2X7 gen polimorfizmleri ile hastalığın ilerlemesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Türk ateroskleroz popülasyonunda P2X7 reseptör genine ait rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerinin damar darlığı %70'in altında ve üstünde olan bireylerdeki dağılımı ve bu genetik varyasyonların hastalığın ilerleme riski üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, her iki polimorfizmin de damar darlığı ilerleme riski üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde Türk popülasyonunda ya da başka bir popülasyonda ateroskleroz ile pürinerjik sistemin arasındaki olası ilişkinin tek nükleotid polimorfizmleri açısından incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerinin başka hastalıklarda araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar bu polimorfizmlerin farklı hastalıklarda hem koruyucu hem de risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Literatürdeki bazı çalışmalar, bizim çalışma sonucumuzu destekler şekilde, bu polimorfizmlerin çeşitli hastalıklarla ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Kolombiya popülasyonunda yapılan bir çalışmada, P2RX7 rs1718119 ile *Toxoplasma gondii* adlı parazitin neden olduğu bir göz enfeksiyonu olan oküler toksoplazmozis arasındaki ilişkileri araştırılmıştır. Çalışmada 64 hasta ve 64 sağlıklı gönüllü incelenmiş, P2RX7 genindeki rs1718119 genotip dağılımları ve allel frekansları arasında bir ilişki bulunamamıştır (Naranjo-Galvis et al.,

2023). İran popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, P2X7 reseptör genetik polimorfizmleri ve ekspresyonunun romatoid artrit duyarlılığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada 160 hasta ve 160 sağlıklı kontrol grubunda değerlendirme yapılmış, rs1718119'un romatoid artrit duyarlılığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (Bahari et al., 2021). Çin popülasyonunda 400 osteoporoz hastası ve 400 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada, rs1718119 polimorfizminin osteoporoz riski ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir (Xu et al., 2017).

Bu çalışmaların yanı sıra, literatürdeki bazı çalışmalar rs1718119 polimorfizminin belirli hastalıklarda anlamlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. P2X7R rs1718119 ile gut patogenezi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, 270 gut hastası ve son 5 yılda gut atağı öyküsü olmayan 70 hiperürisemik hastada genotipleme yapılmıştır. rs1718119 polimorfizminin A alelinin gut hastalığı için risk faktörü olduğunu ve AG ile AA genotiplerinin bu hastalık riskini artırdığını bildirmiştir (Li et al., 2023). Cüzzam hastalığı ile P2X7R rs1718119 polimorfizminin ilişkisini araştıran çalışmada, 16 cüzzam vakası ve 16 sağlıklı kontrol incelenmiştir. rs1718119 polimorfizminin A alelinin koruyucu bir etkisi olduğu bulunmuş, AA ve AG genotiplerinin cüzzama karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (Souza et al., 2021). P2X7R rs1718119 polimorfizmi ile multiple skleroz hastalığının şiddeti arasındaki olası ilişkileri değerlendirmek üzere 128 MS hastası ve 189 sağlıklı kontrol incelenmiş ve rs1718119 polimorfizminin MS hastalarında hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu rapor edilmiştir (Guerini et al., 2022). Çinli postmenopozal kadınlardan oluşan bir popülasyonda, pürinerjik P2X7 reseptör genindeki rs1718119 tek nükleotid polimorfizminin obezite ve aşırı kilo ile ilişkisi araştırılmış, 180 obez kadın, 179 kilolu kadın ve 204 kontrol grubunda yapılan değerlendirme sonucunda obezite ile rs1718119 polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit edilmiştir (Liu et al., 2018). Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, P2X7 reseptörü (P2X7R) ve östrojen reseptörü- α (ER- α) genlerinin postmenopozal kadınlarda osteoporoz yatkınlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 350 osteoporoz hastası ve 246 sağlıklı kontrol grubu incelenmiş, rs1718119 polimorfizminin osteoporoz riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (H. Wang et al., 2018). Çin Han popülasyonunda yapılan çalışmada, 323 hepatoselüler karsinoma hastası ve 323 sağlıklı kontrol incelenmiş ve rs1718119 polimorfizminin

hepatoselüler karsinoma riskinin azalmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Duan et al., 2016).

Çalışmamızda rs2393799 polimorfizminin damar darlığı ilerlemesi ile anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur. Literatürdeki bazı çalışmalar bu bulguyu desteklemektedir. Çin popülasyonunda 400 osteoporoz hastası ve 400 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada, P2X7R rs2393799 polimorfizminin osteoporoz riski ile anlamlı bir ilişkisinin gözlenmediği bildirilmiştir (Xu et al., 2017). Çin Han popülasyonunda, 323 hepatoselüler karsinoma hastası ve 323 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada, hepatoselüler karsinoma duyarlılığı ile P2X7 genindeki rs2393799 polimorfizminin ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (Duan et al., 2016). Çinli postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada, 180 obez kadın, 179 kilolu kadın ve 204 kontrol grubunda rs2393799 polimorfizmi ile obezite arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. (Liu et al., 2018).

Ancak bazı çalışmalarda rs2393799 polimorfizminin belirli hastalıklarla ilişkili olduğu görülmektedir. İran popülasyonunda tüberküloz hastalarında yapılan çalışmada rs2393799 polimorfizminin hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir (Bahari et al., 2013). Aynı çalışma grubunun yaptığı araştırmada, benzer şekilde, romatoid artrit hastalarında rs2393799 polimorfizminin risk artırıcı bir faktör olduğunu rapor edilmiştir (Bahari et al., 2021).

Bu çalışmada, rs1718119 ve rs2393799 gen polimorfizmlerinin biyokimyasal parametreler ve damar darlığı ilerleme düzeyi ile ilişkisi de incelenmiştir. Özellikle lipid profili, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve hematolojik parametreler açısından genetik varyasyonların etkileri değerlendirilmiştir. Bulgularımız, belirli genotiplerin bazı biyokimyasal ve hematolojik değişkenler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

rs1718119 polimorfizminin damar darlığı %70'in altında olan bireylerde biyokimyasal parametreler ve damar darlığı ilerleme düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Damar darlığı %70'in üstünde olan bireylerde ise sadece eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yabancı tip bireylerde eritrosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri daha yüksek iken, homozigot mutant bireylerde bu değerler

anlamli olarak daha dūřūktūr. Benzer řekilde, hematokrit seviyeleri de homozigot mutant bireylerde belirgin řekilde azalmıřtır. Bu sonuřlar, rs1718119 polimorfizminin eritrosit ūretimi veya oksijen tařıma kapasitesi ūzerinde etkili olabileceđini dūřūndūrmektedir. Ancak, bu hipotezin dođrulanması iēin ileriēalıřmalar gerekmektedir. Bilindiđi ūzere, dūřūk eritrosit ve hemogloblin seviyeleri, vaskūler oksijen tařınımında azalmaya ve endotelyal disfonksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Bu durum, aterosklerozun ilerleyiřini hızlandırabilir ve damar tıkanıklıđını tetikleyebilir (Kōse et al., 2024; B. Li et al., 2019; Revin et al., 2017; Tarbell et al., 2020). Őzellikle homozigot mutant (AA) bireylerde eritrosit sayısının ve hemogloblin seviyelerinin anlamli olarak dūřūk olması, bu genotipin ateroskleroz geliřimine duyarlılıđı artırabileceđini dūřūndūrmektedir. Homozigot mutant bireylerde oksijen tařınım kapasitesinin azalması, damar duvarındaki oksidatif stresi artırarak inflamatuvar yanıtı řiddetlendirebilir ve bōylece aterosklerotik plak oluřumunu hızlandırabilir.

Trombositler (PLT), pıhtı oluřumunu sađlayarak kanamayı ūnlemekte, inflamasyonu teřvik eden mediyatōrler salgılayarak ateroskleroz geliřiminde rol oynamakta ve lōkositler ile endotelyal hūcrelerle etkileřime girerek onarım sūreēlerini dūzenlemektedir (Brener, 2021; Lebas et al., 2019; Poznyak, A. V., Orekhova, V. A., Sukhorukov, V.N., Melnichenko, A. A., Pleshko, E. M. and Orekhov, 2024). rs2393799 polimorfizminin %70'in altındaki bireylerde trombosit sayısı genotipler arasında anlamli farklılık bulunmuřtur. Homozigot mutant (TT) bireylerde trombosit seviyelerinin belirgin řekilde dūřūk olması, bu gen polimorfizminin trombosit ūretimi ve dolařımdaki stabilitesi ile iliřkili olabileceđini dūřūndūrmektedir.

Nōtrofiller, endotelyal hūcrelere zarar veren ve plak instabilitesini artıran inflamatuvar mediyatōrleri serbest bırakarak aterogene z sūrecine katkıda bulunmaktadır. Monositler, ūzellikle makrofajlara farklılařtıklarında, inflamasyonun ēōzūlmesi ve plak stabilizasyonu aēısından kritik bir rol oynamaktadır. Dūřūk nōtrofil/monosit oranı (NMO), proinflamatuvar ve antiinflamatuvar bađıřıklık tepkileri arasındaki dengeyi yansıtarak ateroskleroz iēin potansiyel bir biyobelirteē olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu oran, daha stabil bir aterosklerotik duruma geēiři gōsterebilir; ēūnkū nōtrofiller inflamasyonu tetikleyerek plak instabilitesine katkıda bulunurken, monositler

doku onarımı ve inflamasyonun çözülmesinde rol oynamaktadır (Geng and Li, 2024; Marin et al., 2021). Nötrofil/monosit oranı (NMO) açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. TT homozigot bireylerde bu oranın daha düşük olması, inflamatuvar yanıtın genotipe bağlı olarak değişebileceğini akla getirmektedir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) seviyelerinin yüksek olması aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesiyle doğrudan ilişkili olmakta ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (İbrahim et al., 2023). rs2393799 polimorfizminin damar darlığı %70'in üstünde olan bireylerde LDL seviyeleri genotiplere bağlı olarak değişiklik göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Özellikle heterozigot bireylerde LDL seviyelerinin daha yüksek olması, rs2393799 polimorfizminin lipid metabolizması üzerinde potansiyel bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Kreatin kinaz (CK) seviyelerinin TT homozigot bireylerde belirgin şekilde düşük olmasıdır. Kreatin kinaz, kas dokusunun bütünlüğü ve stres yanıtı açısından önemli bir belirteçtir (Brancaccio et al., 2010; Kumar et al., 2019). Kreatin kinaz seviyelerinin düşük olması, TT genotipinin kas metabolizması üzerinde koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde de anlamlı farklılıklar bulunmuş ve homozigot mutant bireylerde en düşük seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, rs2393799 polimorfizminin eritropoez sürecine ve damar darlığının oksijen taşıma kapasitesi üzerindeki etkilerine dair ipuçları sunmaktadır.

Bu sonuçlar, rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerinin belirli biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerinde potansiyel etkileri olabileceğini ve bu genetik varyasyonların damar darlığının ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmaya dahil edilen bireylerin klinik öyküleri ve yaşam tarzı faktörleri (diyet, fiziksel aktivite, sigara kullanımı gibi) detaylı olarak değerlendirilememiştir. İkinci olarak, örneklem büyüklüğü belirli alt gruplarda istatistiksel gücü sınırlandırabilir. Bu nedenle, daha büyük örneklem gruplarında yapılacak ileri çalışmalar, genetik varyasyonların biyokimyasal parametreler ve damar darlığı üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilecektir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız rs1718119 ve rs2393799 polimorfizmlerinin Türk ateroskleroz popülasyonunda damar darlığının ilerleme düzeyi açısından anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ancak literatürde bu polimorfizmlerin farklı popülasyonlarda ve farklı hastalıklarda çeşitli etkiler gösterebildiği görülmektedir. Bu genetik varyasyonların hastalık spesifik etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş kapsamlı, popülasyonlar arası karşılaştırmalı ve fonksiyonel analizler içeren çalışmalar gereklidir. Özellikle, rs1718119 polimorfizminin bazı hastalıklarda koruyucu, bazılarında ise risk artırıcı etkiler göstermesi, genetik varyasyonların kompleks biyolojik süreçlerdeki rollerinin daha derinlemesine incelenmesini gerektiği göstermektedir.

Çalışmamız P2X7 geninin ateroskleroz üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Ancak, bu çalışmanın sınırlamaları da mevcuttur. Bu nedenle, bu bulguların doğruluğunu ve geçerliliğini artırmak amacıyla daha büyük ölçekli çalışmalar yapılması önerilmektedir. Ayrıca, P2X7 gen polimorfizmlerinin ateroskleroz ve ilerleme düzeyine etkilerini daha iyi anlamak için moleküler düzeyde mekanizmaların araştırılması gerekmektedir. Genetik testlerin klinik pratiğe entegrasyonunu kolaylaştırmak ve bireysel risk değerlendirmelerini iyileştirmek için genetik varyantların biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Son olarak, bu çalışma, genetik faktörlerin ateroskleroz ve ilerleme düzeyi üzerindeki etkilerini anlamak ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını geliştirmek için önemli bir adım atılmış olduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmaların, bu genetik varyantların klinik uygulamalardaki rolünü daha iyi aydınlatacağı ve aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı umulmaktadır.

VII. KAYNAKÇA

KİTAPLAR

ADAMHASAN, F. (2024). Ateroskleroz ve Fizyopatolojisi. In Yusuf Kenan Haspolat; Zuhale Arıtürk Atılğan (Ed.), **Damar Sertliğine Karşı Yeni Yaklaşımlar** (pp. 1–7). Orient Yayınları.

BRENER, S. J. (2021). Platelets and arterial disease—initiation, progression, and destabilization of atherosclerotic vascular disease. In **Dual Antiplatelet Therapy for Coronary and Peripheral Arterial Disease** (pp. 1–13). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820536-5.00009-4>

Von Kügelgen, I. ve Harden, T. K. (2011). **Molecular Pharmacology, Physiology, and Structure of the P2Y Receptors** (pp. 373–415). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385526-8.00012-6>

MAKALELER

ABBRACCHIO, M. P., BOEYNAEMS, J.-M., BARNARD, E. A., BOYER, J. L., KENNEDY, C., MİRAS-PORTUGAL, M. T., KİNG, B. F., GACHET, C., JACOBSON, K. A., WEİSMAN, G. A. ve BURNSTOCK, G. (2003). Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y₁₄ receptor) adds diversity to the P2Y receptor family. **Trends in Pharmacological Sciences**, 24(2), 52–55. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(02\)00038-X](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(02)00038-X)

ABBRACCHIO, M. P. ve BURNSTOCK, G. (1994). Purinoceptors: Are there families of P2X and P2Y purinoceptors? **Pharmacology & Therapeutics**, 64(3), 445–475. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)00048-4](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)00048-4)

ABBRACCHIO, M. P., BURNSTOCK, G., BOEYNAEMS, J.-M., BARNARD, E. A., BOYER, J. L., KENNEDY, C., KNİGHT, G. E.,

- FUMAGALLÌ, M., GACHET, C., JACOBSON, K. A. ve WEİSMAN, G. A. (2006). International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G Protein-Coupled Nucleotide Receptors: From Molecular Mechanisms and Pathophysiology to Therapy. **Pharmacological Reviews**, 58(3), 281–341. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.3>
- AGGIÒ, A., GRASSÌ, D., ONORÌ, E., D’ALESSANDRO, A., MASEDU, F., VALENTÌ, M. ve Ferri, C. (2013). Endothelium/nitric oxide mechanism mediates vasorelaxation and counteracts vasoconstriction induced by low concentration of flavanols. **European Journal of Nutrition**, 52(1), 263–272. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0320-x>
- ALLAM, A. H., ALÌ, M. A. M., WANN, L. S., THOMPSON, R. C., SUTHERLAND, M. L., SUTHERLAND, J. D., FROHLICH, B., MICHALIK, D. E., ZINK, A. ve LOMBARDÌ, G. P. (2014). Atherosclerosis in ancient and modern Egyptians: the Horus study. **Global Heart**, 9(2), 197–202.
- ALLAM, A. H., THOMPSON, R. C., WANN, L. S., MIYAMOTO, M. I., NUR EL-DİN, A. EL-H., EL-MAKSUD, G. A., AL-TOHAMY SOLİMAN, M., BADR, I., EL-RAHMAN AMER, H. A., SUTHERLAND, M. L., SUTHERLAND, J. D. ve THOMAS, G. S. (2011). Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies. **JACC: Cardiovascular Imaging**, 4(4), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.02.002>
- ALLEMAİLEM, K. S., ALMATROUDİ, A., ALRUMAİHİ, F., MAKKİ ALMANSOUR, N., ALDAKHEEL, F. M., RATHER, R. A., AFROZE, D. ve RAH, B. (2021). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in prostate cancer: its implications in diagnostics and therapeutics. **American Journal of Translational Research**, 13(4), 3868–3889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34017579>
- AL-MASHHADİ, R. H., AL-MASHHADİ, A. L., NASR, Z. P., MORTENSEN, M. B., LEWİS, E. A., CAMAFEİTA, E., RAVLO, K., AL-MASHHADİ, Z., KJÆR, D. W., PALMFELDT, J., BİE, P., JENSEN,

- J. M., NØRGAARD, B. L., FALK, E., VÁZQUEZ, J. ve BENTZON, J. F. (2021). Local Pressure Drives Low-Density Lipoprotein Accumulation and Coronary Atherosclerosis in Hypertensive Minipigs. **Journal of the American College of Cardiology**, 77(5), 575–589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.059>
- ANTONIOLÌ, L., BLANDÌZZI, C., PACHER, P. ve HASKÓ, G. (2019). The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **Pharmacological Reviews**, 71(3), 345–382. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014878>
- ARCHER, S. L., HUANG, J. M., HAMPL, V., NELSON, D. P., SHULTZ, P. J. ve WEIR, E. K. (1994). Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 91(16), 7583–7587. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7583>
- BADIMON, L., PADRÓ, T. ve VILAHUR, G. (2012). Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, 1(1), 60–74. <https://doi.org/10.1177/2048872612441582>
- BAEYENS, N., BANDYOPADHYAY, C., COON, B. G., YUN, S. ve SCHWARTZ, M. A. (2016). Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. **Journal of Clinical Investigation**, 126(3), 821–828. <https://doi.org/10.1172/JCI83083>
- BAHARİ, G., HASHEMİ, M., TAHERİ, M., NADERİ, M., MOAZENİ-ROODİ, A., KOUHPAYEH, H. R. ve ESKANDARİ-NASAB, E. (2013). Association of P2X7 gene polymorphisms with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. **Genetics and Molecular Research**, 12(1), 160–166. <https://doi.org/10.4238/2013.January.24.8>
- BAHARİ, G., TABASİ, F., HASHEMİ, M., ZAKERİ, Z. ve TAHERİ, M. (2021). Association of P2X7 receptor genetic polymorphisms and expression with rheumatoid arthritis susceptibility in a sample of the Iranian

- population: a case-control study. **Clinical Rheumatology**, 40(8), 3115–3126. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05645-3>
- BENNETT, M. R., SÎNHA, S. ve OWENS, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. **Circulation Research**, 118(4), 692–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
- BENTZON, J. F., OTSUKA, F., VÎRMANÎ, R. ve FALK, E. (2014). Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. **Circulation Research**, 114(12), 1852–1866. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- BÎROS, E., KARAN, M. ve GOLLEDGE, J. (2008). Genetic Variation and Atherosclerosis. **Current Genomics**, 9(1), 29–42. <https://doi.org/10.2174/138920208783884856>
- BRANCACCÎO, P., LÎPPI, G. ve MAFFULLÎ, N. (2010). Biochemical markers of muscular damage. **Cclm**, 48(6), 757–767. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.179>
- BURNSTOCK, G. (1976). Purinergic receptors. **Journal of Theoretical Biology**, 62(2), 491–503. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(76\)90133-8](https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90133-8)
- BURNSTOCK, G. (2006). Pathophysiology and Therapeutic Potential of Purinergic Signaling. **Pharmacological Reviews**, 58(1), 58–86. <https://doi.org/10.1124/pr.58.1.5>
- BURNSTOCK, G. (2016). Purinergic Signalling and Endothelium. **Current Vascular Pharmacology**, 14(2), 130–145. <https://doi.org/10.2174/1570161114666151202204948>
- BURNSTOCK, G. (2018a). Purine and purinergic receptors. **Brain and Neuroscience Advances**, 2. <https://doi.org/10.1177/2398212818817494>
- BURNSTOCK, G. (2018b). The therapeutic potential of purinergic signalling. **Biochemical Pharmacology**, 151, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.016>
- BURNSTOCK, G. ve KENNEDY, C. (1985). Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoreceptor? **General Pharmacology: The**

Vascular System, 16(5), 433–440. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(85\)90001-1](https://doi.org/10.1016/0306-3623(85)90001-1)

BURNSTOCK, G. ve RALEVIĆ, V. (2014). Purinergic Signaling and Blood Vessels in Health and Disease. **Pharmacological Reviews**, 66(1), 102–192. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008029>

CALZAFERRI, F., RUÍZ-RUIZ, C., DE DÍEGO, A. M. G., DE PASCUAL, R., MÉNDEZ-LÓPEZ, I., CANO-ABAD, M. F., MANEU, V., DE LOS RÍOS, C., GANDÍA, L. ve GARCÍA, A. G. (2020). The purinergic P2X7 receptor as a potential drug target to combat neuroinflammation in neurodegenerative diseases. **Medicinal Research Reviews**, 40(6), 2427–2465. <https://doi.org/10.1002/med.21710>

CAMEJO, G., HURT-CAMEJO, E., WIKLUND, O. ve BONDJERS, G. (1998). Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. **Atherosclerosis**, 139(2), 205–222. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(98\)00107-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(98)00107-5)

CHAMIÉ, D., WANG, Z., BEZERRA, H., ROLLINS, A. M. ve COSTA, M. A. (2011). Optical Coherence Tomography and Fibrous Cap Characterization. **Current Cardiovascular Imaging Reports**, 4(4), 276–283. <https://doi.org/10.1007/s12410-011-9090-8>

CHATTERJEE, S. (2018). Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways. **Frontiers in Physiology**, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00524>

CHEN, J., YE, Z., WANG, X., CHANG, J., YANG, M., ZHONG, H., HONG, F. ve YANG, S. (2018). Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 97, 423–428. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.122>

CHIAO, C.-W., TOSTES, R. C. ve WEBB, R. C. (2008). P2X 7 Receptor Activation Amplifies Lipopolysaccharide-Induced Vascular Hyporeactivity via Interleukin-1 β Release. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 326(3), 864–870. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.135350>

- CHONG, B., JAYABASKARAN, J., JAUHARI, S. M., CHAN, S. P., GOH, R., KUEH, M. T. W., LI, H., CHIN, Y. H., KONG, G., ANAND, V. V., WANG, J.-W., MUTHIAH, M., JAIN, V., MEHTA, A., LIM, S. L., FOO, R., FIGTREE, G. A., NICHOLLS, S. J., MAMAS, M. A. ve CHAN, M. Y. (2024). Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. **European Journal of Preventive Cardiology**. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>
- CIMMINO, G., LOFFREDO, F. S., DE ROSA, G. ve CIRILLO, P. (2023). Colchicine in Athero-Thrombosis: Molecular Mechanisms and Clinical Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, 24(3), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms24032483>
- COLPO, A. (2005). LDL Cholesterol:" Bad" Cholesterol or Bad Science? **Journal of American Physicians and Surgeons**, 10(3), 83–89. <http://www.preventcare.com/resources/articles/Bombshells/colpo.pdf>
<http://www.jpands.org/vol10no3/colpo.pdf>
- COMINACINI, L., PASINI, A. F., GARBIN, U., DAVOLI, A., TOSETTI, M. L., CAMPAGNOLA, M., RIGONI, A., PASTORINO, A. M., LO CASCIO, V. ve SAWAMURA, T. (2000). Oxidized Low Density Lipoprotein (ox-LDL) Binding to ox-LDL Receptor-1 in Endothelial Cells Induces the Activation of NF- κ B through an Increased Production of Intracellular Reactive Oxygen Species. **Journal of Biological Chemistry**, 275(17), 12633–12638. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.17.12633>
- COOKE, J. P. ve TSAO, P. S. (1994). Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? **Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology**, 14(5), 653–655. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.5.653>
- CORONADO, F., MELVIN, S. C., BELL, R. A. ve ZHAO, G. (2022). Global Responses to Prevent, Manage, and Control Cardiovascular Diseases. **Preventing Chronic Disease**, 19, 220347. <https://doi.org/10.5888/pcd19.220347>
- COSTA, V., CASAMASSIMI, A. ve CICCODICOLA, A. (2010). Nutritional genomics era: opportunities toward a genome-tailored nutritional

regimen. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, 21(6), 457–467.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.10.012>

COSTA-JUNIOR, H. M., MARQUES-DA-SILVA, C., VIEIRA, F. S., MONÇÃO-RIBEIRO, L. C. ve COUTINHO-SILVA, R. (2011). Lipid metabolism modulation by the P2X7 receptor in the immune system and during the course of infection: new insights into the old view. **Purinergic Signalling**, 7(4), 381–392.
<https://doi.org/10.1007/s11302-011-9255-6>

D'AGOSTINO SR, R. B., VASAN, R. S., PENCINA, M. J., WOLF, P. A., COBAIN, M., MASSARO, J. M. ve KANNEL, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, 117(6), 743–753.

DAHDAH, A., JAGGERS, R. M., SREEJIT, G., JOHNSON, J., KANURI, B., MURPHY, A. J. ve NAGAREDDY, P. R. (2022). Immunological Insights into Cigarette Smoking-Induced Cardiovascular Disease Risk. **Cells**, 11(20), 3190. <https://doi.org/10.3390/cells11203190>

DAVEZAC, M., BUSCATO, M., ZAHREDDINE, R., LACOLLEY, P., HENRION, D., LENFANT, F., ARNAL, J.-F. ve FONTAINE, C. (2021). Estrogen receptor and vascular aging. **Frontiers in Aging**, 2, 727380.

DE LIMA, A. C., CHAVES, L. M., PRESTES, S. N., MÂNICA, A. ve CARDOSO, A. M. (2022). The purinergic signalling and inflammation in the pathogenesis and progression of diabetes: key factors and therapeutic targets. **Inflammation Research**, 71(7–8), 759–770. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01587-x>

DENG, N., ZHOU, H., FAN, H. ve YUAN, Y. (2017). Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. **Oncotarget**, 8(66), 110635–110649. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22372>

DUAN, S., YU, J., HAN, Z., CHENG, Z. ve LIANG, P. (2016). Association Between P2RX7 Gene and Hepatocellular Carcinoma Susceptibility: A Case-Control Study in a Chinese Han Population. **Medical Science Monitor**, 22, 1916–1923. <https://doi.org/10.12659/MSM.895763>

- DUEWELL, P., KONO, H., RAYNER, K. J., SÎROÏS, C. M., VLADÎMER, G., BAUERNFEÏND, F. G., ABELA, G. S., FRANCHÎ, L., NUÑEZ, G., SCHNURR, M., ESPEVÎK, T., LIEN, E., FÎTZGERALD, K. A., ROCK, K. L., MOORE, K. J., WRÎGHT, S. D., HORNING, V. ve LATZ, E. (2010). NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. **Nature**, 464(7293), 1357–1361. <https://doi.org/10.1038/nature08938>
- ELTZSCHÎG, H. K., ECKLE, T., MAGER, A., KÜPER, N., KARCHER, C., WEÏSSMÜLLER, T., BOENGLER, K., SCHULZ, R., ROBSON, S. C. ve COLGAN, S. P. (2006). ATP Release From Activated Neutrophils Occurs via Connexin 43 and Modulates Adenosine-Dependent Endothelial Cell Function. **Circulation Research**, 99(10), 1100–1108. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000250174.31269.70>
- ESCALANTE, C., MORA, S. ve BOLAÑOS, L. (2017). Hormone replacement therapy reduces lipid oxidation directly at the arterial wall: A possible link to estrogens' cardioprotective effect through atherosclerosis prevention. **Journal of Mid-Life Health**, 8(1), 11. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.201967>
- EUN, S. Y., PARK, S. W., LEE, J. H., CHANG, K. C. ve KÎM, H. J. (2014). P2Y2R activation by nucleotides released from oxLDL-treated endothelial cells (ECs) mediates the interaction between ECs and immune cells through RAGE expression and reactive oxygen species production. **Free Radical Biology and Medicine**, 69, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.022>
- FAN, J. ve WATANABE, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. **Pathology International**, 72(3), 151–160. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
- FAXON, D. P., FUSTER, V., LIBBY, P., BECKMAN, J. A., HÎATT, W. R., THOMPSON, R. W., TOPPER, J. N., ANNEX, B. H., RUNDBACK, J. H., FABUNMÎ, R. P., ROBERTSON, R. M. ve LOSCALZO, J. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference. **Circulation**,

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF>

- FRANCO, M., BAUTISTA-PÉREZ, R. ve PÉREZ-MÉNDEZ, O. (2015). Purinergic receptors in tubulointerstitial inflammatory cells: a pathophysiological mechanism of salt-sensitive hypertension. **Acta Physiologica**, 214(1), 75–87. <https://doi.org/10.1111/apha.12471>
- FULLER, S. J., STOKES, L., SKARRATT, K. K., GU, B. J. ve WILEY, J. S. (2009). Genetics of the P2X7 receptor and human disease. **Purinergic Signalling**, 5(2), 257–262. <https://doi.org/10.1007/s11302-009-9136-4>
- GAFF, J., ESTÍASARÍ, R., DÍAFİRÍ, D., HALSTROM, S., KAMERMAN, P. ve PRICE, P. (2021). Neurocognitive outcomes in indonesians living with HIV are influenced by polymorphisms in the gene encoding purinergic P2X receptor 7. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, 13, 100220. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100220>
- GAO, Z., CHEN, Z., SUN, A. ve DENG, X. (2019). Gender differences in cardiovascular disease. **Medicine in Novel Technology and Devices**, 4, 100025.
- GENG, S. ve Lİ, L. (2024). Abstract 2082: Neutrophil Programming In Atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 44(Suppl_1). https://doi.org/10.1161/atvb.44.suppl_1.2082
- GİDLÖF, O., SMİTH, J. G., MELANDER, O., LÖVKVİST, H., HEDBLAD, B., ENGSTRÖM, G., NİLSSON, P., CARLSON, J., BERGLUND, G., OLSSON, S., JOOD, K., JERN, C., NORRVİNG, B., LİNDGREN, A. ve ERLİNGE, D. (2012). A common missense variant in the ATP receptor P2X7 is associated with reduced risk of cardiovascular events. **Plos One**, 7(5), e37491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037491>
- GUERİNİ, F. R., AGLİARDİ, C., BOLOGNESİ, E., ZANZOTTERA, M., CAPUTO, D., PASANİSİ, M. B., ROVARİS, M. ve CLERİCİ, M. (2022). Two Single Nucleotide Polymorphisms in the Purinergic Receptor P2X7 Gene Are Associated with Disease Severity in

- Multiple Sclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, 23(23), 15381. <https://doi.org/10.3390/ijms232315381>
- GUHA, S., BALTAZAR, G. C., COFFEY, E. E., TU, L., LIM, J. C., BECKEL, J. M., PATEL, S., EYSTEINSSON, T., LU, W., O'BRIEN-JENKINS, A., LATIES, A. M. ve MITCHELL, C. H. (2013). Lysosomal alkalization, lipid oxidation, and reduced phagosome clearance triggered by activation of the P2X7 receptor. **The FASEB Journal**, 27(11), 4500–4509. <https://doi.org/10.1096/fj.13-236166>
- HARRISON, D. G. (1997). Endothelial Function and Oxidant Stress. **Clinical Cardiology**, 20(S2). <https://doi.org/10.1002/j.1932-8737.1997.tb00007.x>
- HATTORI, M. ve GOUAUX, E. (2012). Molecular mechanism of ATP binding and ion channel activation in P2X receptors. **Nature**, 485(7397), 207–212. <https://doi.org/10.1038/nature11010>
- IBRAHİM, S., DE GOEIJ, J., REESKAMP, L., PLANKEN, R. N., HOVINGH, G. K., MIN, J., EARLS, J., KNAAPEN, P., WIEGMAN, A., STROES, E. ve NURMOHAMED, N. (2023). Lifetime exposure to high LDL cholesterol in familial hypercholesterolemia causes coronary atherosclerosis in young adults: The cheetah trial. **Atherosclerosis**, 379, S54. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.831>
- IDZKO, M., FERRARİ, D. ve ELTZSCHİG, H. K. (2014). Nucleotide signalling during inflammation. *Nature*, 509(7500), 310–317. <https://doi.org/10.1038/nature13085>
- İNCE, S. VE SOYOCAK, A. (2024). Pürinerjik Sinyal Sistemi ve Diyabet. **Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi**, 7(3), 125–134.
- JACOBSON, K. A., BALASUBRAMANIAN, R., DEFLORIAN, F. ve GAO, Z.-G. (2012). G protein-coupled adenosine (P1) and P2Y receptors: ligand design and receptor interactions. **Purinergic Signalling**, 8(3), 419–436. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9294-7>

- JAIN, S. ve JACOBSON, K. A. (2021). Purinergic signaling in diabetes and metabolism. **Biochemical Pharmacology**, 187, 114393. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114393>
- JEBARİ-BENSLAÏMAN, S., GALÍCIA-GARCÍA, U., LARREA-SEBAL, A., OLAETXEA, J. R., ALLOZA, I., VANDENBROECK, K., BENÍTO-VÍCENTE, A. ve MARTÍN, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- KACZMAREK-HÁJEK, K., LÖRINCZI, É., HAUSMANN, R. ve NÍCKE, A. (2012). Molecular and functional properties of P2X receptors—recent progress and persisting challenges. **Purinergic Signalling**, 8(3), 375–417. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9314-7>
- KANNEL, W. B. (1971). Serum Cholesterol, Lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart Disease. **Annals of Internal Medicine**, 74(1), 1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-74-1-1>
- KATSUDA, S., BOYD, H. C., FLIGNER, C., ROSS, R. ve GOWN, A. M. (1992). Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. **The American Journal of Pathology**, 140(4), 907–914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1562051>
- KEELE, K. D. (1973). Leonardo da Vinci's Views on Arteriosclerosis. **Medical History**, 17(3), 304–308. <https://doi.org/10.1017/S0025727300018780>
- KIĘLBOWSKI, K., BAKIŃOWSKA, E. ve PAWLÍK, A. (2023). The Potential Role of Connexins in the Pathogenesis of Atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, 24(3), 2600. <https://doi.org/10.3390/ijms24032600>
- KIRII, H., NIWA, T., YAMADA, Y., WADA, H., SAITO, K., IWAKURA, Y., ASANO, M., MORIWAKI, H. ve SEISHIMA, M. (2003). Lack of Interleukin-1 β Decreases the Severity of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 23(4), 656–660. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3>

- KOHNO, M., YOKOKAWA, K., YASUNARI, K., MINAMI, M., KANO, H., HANEHİRA, T. ve YOSHİKAWA, J. (1998). Induction by Lysophosphatidylcholine, a Major Phospholipid Component of Atherogenic Lipoproteins, of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration. **Circulation**, 98(4), 353–359. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.4.353>
- KONSTANTİNOV, I. E., MEJEVOİ, N. ve ANİCHKOV, N. M. (2006). Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. **Texas Heart Institute Journal**, 33(4), 417–423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215962>
- KÖSE, F., BAHTİYAR, N., CİNEMRE, F. B. ve AYDEMİR, B. (2024). Hastalıkların Fizyopatolojisinde Eritrosit Deformabilitesinin Önemi. **İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi**, 21(21), 1262–1272. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1313165>
- KUMAR, V., KANSAL, R., KANOJİA, R., VAİPHEİ, K. ve DHİLLON, M. (2019). Can we use creatine kinase muscle type as a potential marker for muscle viability in mangled extremities? A preliminary evaluation of its applicability and a literature review. **Journal of Musculoskeletal Surgery and Research**, 3(3), 254. https://doi.org/10.4103/jmsr.jmsr_41_19
- LEBAS, H., YAHİAOUI, K., MARTOS, R. ve BOULAF TALİ, Y. (2019). Platelets Are at the Nexus of Vascular Diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00132>
- LEDENT, C., VAUGEOİS, J.-M., SCHİFFMANN, S. N., PEDRAZZİNİ, T., YACOUBİ, M. EL, VANDERHAEGHEN, J.-J., COSTENTİN, J., HEATH, J. K., VASSART, G. ve PARMENTİER, M. (1997). Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor. **Nature**, 388(6643), 674–678. <https://doi.org/10.1038/41771>
- LEONARDUZZİ, G., GAMBA, P., GARGİULO, S., BİASİ, F. ve POLİ, G. (2012). Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-

- derived products in the progression of atherosclerosis. **Free Radical Biology and Medicine**, 52(1), 19–34. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.031>
- LEY, K., LAUDANNA, C., CYBULSKY, M. I. ve NOURSHARGH, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. **Nature Reviews Immunology**, 7(9), 678–689. <https://doi.org/10.1038/nri2156>
- Lİ, B., LU, X., MOEİNİ, M., SAKADŽIĆ, S., THORİN, E. ve LESAGE, F. (2019). Atherosclerosis is associated with a decrease in cerebral microvascular blood flow and tissue oxygenation. **Plos One**, 14(8), e0221547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221547>
- Lİ, M.-Y., FANG, X., MA, Y., PAN, X.-Y., DAI, X.-J., Lİ, X.-M., Lİ, X.-L., WANG, Y.-P., TAO, J.-H. ve Lİ, X.-P. (2023). The functional change of the P2X7R containing the Ala348 to Thr polymorphism is associated with the pathogenesis of gout. **Scientific Reports**, 13(1), 5603. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32365-2>
- LİBBY, P. (2001). Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. **Circulation**, 104(3), 365–372. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.3.365>
- LİBBY, P. (2013). Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. **New England Journal of Medicine**, 368(21), 2004–2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1216063>
- LİBBY, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), 524–533.
- LİBBY, P., BURİNG, J. E., BADİMON, L., HANSSON, G. K., DEANFIELD, J., BİTTENCOURT, M. S., TOKGÖZOĞLU, L. ve LEWİS, E. F. (2019). Atherosclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- LİBBY, P., OKAMOTO, Y., ROCHA, V. Z. ve FOLCO, E. (2010). Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. **Circulation Journal**, 74(2), 213–220. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0706>

- LİBBY, P., RİDKER, P. M. ve HANSSON, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature**, 473(7347), 317–325. <https://doi.org/10.1038/nature10146>
- LİBERT, F., PARMENTİER, M., LEFORT, A., DİNSART, C., VAN SANDE, J., MAENHAUT, C., SİMONS, M.-J., DUMONT, J. E. ve VASSART, G. (1989). Selective Amplification And Cloning Of Four New Members Of The G Protein-coupled Receptor Family. **Science**, 244(4904), 569–572. <https://doi.org/10.1126/science.2541503>
- LİU, X., RAO, S., GONG, C., Lİ, T., DİNG, L., WANG, S., ZHONG, P., WANG, J., ZHAO, J., ZHOU, Y., XİONG, C., TU, Y., LİANG, S. ve XU, H. (2018). Purinergic P2X7 receptor functional genetic polymorphisms are associated with the susceptibility to obesity in Chinese postmenopausal women. **Menopause**, 25(3), 329–335. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000991>
- LOHMAN, A. W., LESKOV, I. L., BUTCHER, J. T., JOHNSTONE, S. R., STOKES, T. A., BEGANDT, D., DELALİO, L. J., BEST, A. K., PENUELA, S., LEİTINGER, N., RAVİCHANDRAN, K. S., STOKES, K. Y. ve ISAKSON, B. E. (2015). Pannexin 1 channels regulate leukocyte emigration through the venous endothelium during acute inflammation. **Nature Communications**, 6(1), 7965. <https://doi.org/10.1038/ncomms8965>
- LOMBARDİ, M., MANTİONE, M. E., BACCELLİERİ, D., FERRARA, D., CASTELLANO, R., CHİESA, R., ALFİERİ, O. ve FOGLİENİ, C. (2017). P2X7 receptor antagonism modulates IL-1 β and MMP9 in human atherosclerotic vessels. **Scientific Reports**, 7(1), 4872. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05137-y>
- LOUIS, S. F. ve ZAHRAKKA, P. (2010). Vascular smooth muscle cell motility: From migration to invasion. **Experimental and Clinical Cardiology**, 15(4), e75-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264073>
- LUCA, A. C., DAVID, S. G., DAVID, A. G., ȚARCĂ, V., PĂDUREȚ, I.-A., MÎNDRU, D. E., ROȘU, S. T., ROȘU, E. V., ADUMÎTRĂCHIOAIEI, H., BERNIC, J., COJOCARU, E. ve

- ȚARCĂ, E. (2023). Atherosclerosis from Newborn to Adult—Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors. **Life**, 13(10), 2056. <https://doi.org/10.3390/life13102056>
- LUSÍS, A. J. (2000). Atherosclerosis. **Nature**, 407(6801), 233–241. <https://doi.org/10.1038/35025203>
- LUSÍS, A. J. (2012). Genetics of atherosclerosis. **Trends in Genetics**, 28(6), 267–275.
- MACKMAN, N., TILLEY, R. E. ve KEY, N. S. (2007). Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 27(8), 1687–1693. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141911>
- MARIN, B. S., CESEN, F., LAURINAVICIUS, A. G., SANTOS, R. D. ve BITTENCOURT, M. S. (2021). Razão Neutrófilo-Linfócito e Aterosclerose da Aorta Abdominal entre Indivíduos Assintomáticos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. <https://doi.org/10.36660/abc.20201163>
- MARTÍN, S. S., ADAY, A. W., ALLEN, N. B., ALMARZOOQ, Z. I., ANDERSON, C. A. M., ARORA, P., AVERY, C. L., BAKER-SMITH, C. M., BANSAL, N., BEATON, A. Z., COMMODORE-MENSAH, Y., CURRIE, M. E., ELKIND, M. S. V., FAN, W., GENEROSO, G., GIBBS, B. B., HEARD, D. G., HIREMATH, S., JOHANSEN, M. C. ve PALANIAPPAN, L. P. (2025). 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. **Circulation**. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001303>
- MARX, N., SUKHOVA, G. K., COLLINS, T., LIBBY, P. ve PLUTZKY, J. (1999). PPAR α Activators Inhibit Cytokine-Induced Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression in Human Endothelial Cells. **Circulation**, 99(24), 3125–3131. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.24.3125>
- MAYERL, C., LUKASSER, M., SEDIVY, R., NIEDEREGGER, H., SEILER, R. ve WICK, G. (2006). Atherosclerosis research from past to present—

- on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. **Virchows Archiv**, 449(1), 96–103.
<https://doi.org/10.1007/s00428-006-0176-7>
- MAZENGENYA, P. ve BHIKHA, R. (2018). A critical appraisal of 11th century treatise by Ibn Sina (Avicenna) on the anatomy of the vascular system: Comparison with modern anatomic descriptions. **Morphologie**, 102(337), 61–68.
<https://doi.org/10.1016/j.morpho.2018.03.001>
- MEİLİANA, A. ve WIJAYA, A. (2023). The Changing Face of Atherosclerosis. **The Indonesian Biomedical Journal**, 15(3), 194–221.
<https://doi.org/10.18585/inabj.v15i3.2347>
- MELAKU, L. ve DABİ, A. (2021). The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. **Bulletin of the National Research Centre**, 45(1), 225.
<https://doi.org/10.1186/s42269-021-00685-w>
- MİCHAEL MUNRO, J., VAN DER WALT, J. D., MUNRO, C. S., CHALMERS, J. A. C. ve COX, E. L. (1987). An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks. **Human Pathology**, 18(4), 375–380.
[https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(87\)80168-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(87)80168-5)
- MİNELLİ, S., MİNELLİ, P. ve MONTİNARİ, M. R. (2020). Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, Volume 13, 621–633.
<https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>
- MİSTAFA, O., HÖGBERG, J. ve STENİUS, U. (2008). Statins and ATP regulate nuclear pAkt via the P2X7 purinergic receptor in epithelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 365(1), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.148>
- NABİ, A., ITRAT, M. ve KHAN, T. N. (2024). Cardio Protective Approach of Unani Dietotherapy with Special Reference to Avicenna's Risaala Adwiyah Al Qalbiyah. **Current Traditional Medicine**, 10(1).
<https://doi.org/10.2174/2215083809666230125093516>

- NARANJO-GALVÍS, C. A., MCLEOD, R., GÓMEZ-MARÍN, J. E., DE-LA-TORRE, A., ROCHA-ROA, C., CARDONA, N. ve SEPÚLVEDA-ARÍAS, J. C. (2023). Genetic Variations in the Purinergic P2X7 Receptor Are Associated with the Immune Response to Ocular Toxoplasmosis in Colombia. **Microorganisms**, 11(10), 2508. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102508>
- NEDKOFF, L., BRİFFA, T., ZEMEDİKUN, D., HERRİNGTON, S. ve WRİGHTE, F. L. (2023). Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Clinical Therapeutics**, 45(11), 1087–1091. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.020>
- NORTH, R. A. (2002). Molecular Physiology of P2X Receptors. **Physiological Reviews**, 82(4), 1013–1067. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2002>
- OLVERA LOPEZ, E., BALLARD, B. D. ve JAN, A. (2025). Cardiovascular Disease. **In StatPearls**. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240514>
- ORİOLİ, E., DE MARCHİ, E., GİULIANİ, A. L. ve ADİNOLFİ, E. (2017). P2X7 Receptor Orchestrates Multiple Signalling Pathways Triggering Inflammation, Autophagy and Metabolic/Trophic Responses. **Current Medicinal Chemistry**, 24(21). <https://doi.org/10.2174/0929867324666170303161659>
- OSAKİ, T. ve ICHİNOSE, A. (2014). [Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation]. *Nihon Rinsho*. **Japanese Journal of Clinical Medicine**, 72(7), 1206–1211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25163309>
- PAPASTAVROU, G., KARAMANOU, M. ve ANDROUTSOS, G. (2018). The Arabo-Islamic contribution to the evolution of cardiology. **Archives of the Balkan Medical Union**, 53(2), 268–271. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.2.14>
- PARRAVİCİNİ, C., RANGHİNO, G., ABBRACCHİO, M. P. ve FANTUCCİ, P. (2008). GPR17: Molecular modeling and dynamics studies of the 3-D structure and purinergic ligand binding features in comparison with

- P2Y receptors. **BMC Bioinformatics**, 9(1), 263.
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-263>
- PATÍAL, S., SHARMA, A., RAJ, K. ve SHUKLA, G. (2024). Atherosclerosis: Progression, risk factors, diagnosis, treatment, probiotics and synbiotics as a new prophylactic hope. *The Microbe*, 5, 100212.
<https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100212>
- PISCOPIELLO, M., SESSA, M., ANZALONE, N., CASTELLANO, R., MAISANO, F., FERRERO, E., CHIESA, R., ALFIERÌ, O., COMÌ, G., FERRERO, M. E. ve FOGLIENÌ, C. (2013). P2X7 receptor is expressed in human vessels and might play a role in atherosclerosis. **International Journal of Cardiology**, 168(3), 2863–2866.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.084>
- POZNYAK, A., GRECHKO, A. V., POGGIO, P., MYASOEDOVA, V. A., ALFIERÌ, V. ve OREKHOV, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(5), 1835.
<https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- POZNYAK, A. V., OREKHOVA, V. A., SUKHORUKOV, V.N., MELNICHENKO, A. A., PLESHKO, E. M. ve OREKHOV, A. N. (2024). Platelet Implication in Atherosclerosis Pathogenesis. **Journal of Angiotherapy**, 8(1). <https://doi.org/10.25163/angiotherapy.819385>
- POZNYAK, A. V, SADYKHOV, N. K., KARTUESOV, A. G., BORISOV, E. E., MELNICHENKO, A. A., GRECHKO, A. V. ve OREKHOV, A. N. (2022). Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, 9, 959285.
- PUCHAŁOWICZ, K., TARNOWSKI, M., BARANOWSKA-BOSIACKA, I., CHLUBEK, D. ve DZIEDZIEJKO, V. (2014). P2X and P2Y Receptors—Role in the Pathophysiology of the **Nervous System**. **International Journal of Molecular Sciences**, 15(12), 23672–23704.
<https://doi.org/10.3390/ijms151223672>

- RAFIEIAN-KOPAEI, M., SETORKI, M., DOUDI, M., BARADARAN, A. ve NASRI, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. **International Journal of Preventive Medicine**, 5(8), 927.
- RALEVIC, V. ve BURNSTOCK, G. (1998). Receptors for purines and pyrimidines. **Pharmacological Reviews**, 50(3), 413–492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755289>
- RESHKIN, S. J., GUERRA, L., BAGORDA, A., DEBELLIS, L., CARDONE, R., LI, A. H., JACOBSON, K. A. ve CASAVOLA, V. (2000). Activation of A 3 Adenosine Receptor Induces Calcium Entry and Chloride Secretion in A 6 Cells. **Journal of Membrane Biology**, 178(2), 103–113. <https://doi.org/10.1007/s002320010018>
- REVIN, V. V., USHAKOVA, A. A., GROMOVA, N. V., BALKOVA, L. A., REVINA, E. S., STOLYAROVA, V. V., STOLBOVA, T. A., SOLOMADIN, I. N., TYCHKOV, A. YU., REVINA, N. V. ve IMAROVA, O. G. (2017). Study of Erythrocyte Indices, Erythrocyte Morphometric Indicators, and Oxygen-Binding Properties of Hemoglobin Hematoporphyrin Patients with Cardiovascular Diseases. **Advances in Hematology**, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/8964587>
- ROSS, R. (1986). The Pathogenesis of Atherosclerosis — An Update. **New England Journal of Medicine**, 314(8), 488–500. <https://doi.org/10.1056/NEJM198602203140806>
- ROSS, R. (1999). Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, 340(2), 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- RUSSO, T. A., BANUTH, A. M. M., NADER, H. B. ve DREYFUSS, J. L. (2020). Altered shear stress on endothelial cells leads to remodeling of extracellular matrix and induction of angiogenesis. **Plos One**, 15(11), e0241040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241040>
- SAKAKURA, K., NAKANO, M., OTSUKA, F., LADICH, E., KOLODGIIE, F. D. ve VIRMANI, R. (2013). Pathophysiology of Atherosclerosis

- Plaque Progression. **Heart, Lung and Circulation**, 22(6), 399–411.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- SANTOS, V. P. DOS, POZZAN, G., CASTELLÍ JÚNIOR, V. ve CAFFARO, R. A. (2021). Arteriosclerose, aterosclerose, arteriolosclerose e esclerose calcificante da média de Monckeberg: qual a diferença? **Jornal Vascular Brasileiro**, 20. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200211>
- SATHANOORÍ, R., ROSÍ, F., GU, B. J., WILEY, J. S., MÜLLER, C. E., OLDE, B. ve ERLİNGE, D. (2015). Shear stress modulates endothelial KLF2 through activation of P2X4. **Purinergic Signalling**, 11(1), 139–153.
<https://doi.org/10.1007/s11302-014-9442-3>
- SATHANOORÍ, R., SWÄRD, K., OLDE, B. ve ERLİNGE, D. (2015). The ATP Receptors P2X7 and P2X4 Modulate High Glucose and Palmitate-Induced Inflammatory Responses in Endothelial Cells. **Plos One**, 10(5), e0125111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125111>
- SAVAŞ TETİK, S. ve TANRIVERDİ, B. (2016). Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. **Marmara Pharmaceutical Journal**, 21(24530), 1–9. <https://doi.org/10.12991/marupj.259875>
- SAVİO, L. E. B., DE ANDRADE MELLO, P., DA SİLVA, C. G. ve COUTINHO-SILVA, R. (2018). The P2X7 Receptor in Inflammatory Diseases: Angel or Demon? **Frontiers in Pharmacology**, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00052>
- SCHAPER, W. ve ITO, W. D. (1996). Molecular Mechanisms of Coronary Collateral Vessel Growth. **Circulation Research**, 79(5), 911–919.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.79.5.911>
- SHAMSİ, M., ZOLFAGHARİ, M. R. ve FARNİA, P. (2016). Association of IFN- γ and P2X7 Receptor Gene Polymorphisms in Susceptibility to Tuberculosis Among Iranian Patients. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, 63(1), 93–101.
<https://doi.org/10.1556/030.63.2016.1.7>
- SHARİQUE, Z; HAMİDUDDİN; MALİK, A.H., A. ve H. A. (2013). Clinical Evaluation of Anti-Hyperlipidaemic activity of a Unani formulation

containing Ritha (*Sapindus trifoliatus* Linn), Methi (*Trigonella foenumgraecum* Linn) and Bartang (*Plantago major* Linn). **Hippocratic Journal of Unani Medicine**, 8(2), 9–21.

SHÍ, X.-X., ZHENG, K.-C., SHAN, P.-R., ZHANG, L., WU, S.-J. ve HUANG, Z.-Q. (2021). Elevated circulating level of P2X7 receptor is related to severity of coronary artery stenosis and prognosis of acute myocardial infarction. **Cardiology Journal**, 28(3), 453–459. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0074>

SÍASOS, G., SARA, J. D., ZAROMYTÍDOU, M., PARK, K. H., COSKUN, A. U., LERMAN, L. O., OÍKONOMOU, E., MAYNARD, C. C., FOTÍADÍS, D., STEFANOU, K., PAPAFAKLÍS, M., MÍCHALÍS, L., FELDMAN, C., LERMAN, A. ve STONE, P. H. (2018). Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, 71(19), 2092–2102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.073>

SONG, S. ve OVBIÁGELE, B. (2009). Management of risk factors for accelerated atherosclerosis. **Current Treatment Options in Neurology**, 11(6), 460–472. <https://doi.org/10.1007/s11940-009-0050-4>

SOUZA, R. DA C., LOUVAÍN DE SOUZA, T., FERREÍRA, C. DOS S., NASCIMENTO, L. S., NAHN, E. P. ve PEIXOTO-RANGEL, A. L. (2021). Associations Between the Purinergic Receptor P2X7 and Leprosy Disease. **Frontiers in Genetics**, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.730991>

STACHON, P., HEIDENREICH, A., MERZ, J., HILGENDORF, I., WOLF, D., WILLECKE, F., VON GARLEN, S., ALBRECHT, P., HÄRDTNER, C., EHRAT, N., HOPPE, N., REINÖHL, J., VON ZUR MÜHLEN, C., BODE, C., IDZKO, M. ve ZÍRLÍK, A. (2017). P2X 7 Deficiency Blocks Lesional Inflammasome Activity and Ameliorates Atherosclerosis in Mice. **Circulation**, 135(25), 2524–2533. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027400>

- STARY, H. C. (1987). Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. **Atherosclerosis**, 64(2–3), 91–108. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(87\)90234-6](https://doi.org/10.1016/0021-9150(87)90234-6)
- STARY, H. C. (1989). Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. **Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)**, 9(1 Suppl), I19-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912430>
- STARY, H. C. (2000). Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 20(5), 1177–1178. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1177>
- STARY, H. C., CHANDLER, A. B., DİNSMORE, R. E., FUSTER, V., GLAGOV, S., INSULL, W., ROSENFELD, M. E., SCHWARTZ, C. J., WAGNER, W. D. ve WİSSLER, R. W. (1995). A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. **Circulation**, 92(5), 1355–1374. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355>
- STARY, H. C., CHANDLER, A. B., GLAGOV, S., GUYTON, J. R., INSULL, W., ROSENFELD, M. E., SCHAFFER, S. A., SCHWARTZ, C. J., WAGNER, W. D. ve WİSSLER, R. W. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Circulation**, 89(5), 2462–2478. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2462>
- TAHERİ, M., SARANİ, H., MOAZENİ-ROODİ, A., NADERİ, M. ve HASHEMİ, M. (2019). Association between P2X7 Polymorphisms and Susceptibility to Tuberculosis: An Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. **Medicina**, 55(6), 298. <https://doi.org/10.3390/medicina55060298>
- TARBELL, J., MAHMOUD, M., CORTİ, A., CARDOSO, L. ve CARO, C. (2020). The role of oxygen transport in atherosclerosis and vascular

disease. **Journal of The Royal Society Interface**, 17(165), 20190732.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0732>

TODD, J. N., POON, W., LYSENKO, V., GROOP, L., NICHOLS, B., WILMOT, M., ROBSON, S., ENJOJI, K., HERMAN, M. A., HU, C., ZHANG, R., JIA, W., MA, R., FLOREZ, J. C. ve FRIEDMAN, D. J. (2015). Variation in Glucose Homeostasis Traits Associated With P2RX7 Polymorphisms in Mice and Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 100(5), E688–E696.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-4160>

TRENT, R. J. (2012). DNA Genetic Testing. In *Molecular Medicine* (pp. 81–115). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381451-7.00003-7>

TUCKER, W.D., ARORA Y. ve MAHAJAN, K. (2023). **Anatomy, Blood Vessels**. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).

VAN DER WAL, A. C., BECKER, A. E., VAN DER LOOS, C. M. ve DAS, P. K. (1994). Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. **Circulation**, 89(1), 36–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.36>

Van Galen, P. J. M., Stiles, G. L., Michaels, G. ve Jacobson, K. A. (1992). Adenosine A 1 and A 2 receptors: Structure–function relationships. **Medicinal Research Reviews**, 12(5), 423–471.
<https://doi.org/10.1002/med.2610120502>

VARLEY, I., GREEVES, J. P., SALE, C., FRIEDMAN, E., MORAN, D. S., YANOVICH, R., WILSON, P. J., GARTLAND, A., HUGHES, D. C., STELLINGWERFF, T., RANSON, C., FRASER, W. D. ve GALLAGHER, J. A. (2016). Functional polymorphisms in the P2X7 receptor gene are associated with stress fracture injury. **Purinergic Signalling**, 12(1), 103–113. <https://doi.org/10.1007/s11302-016-9495-6>

- VERGALLO, R. ve CREA, F. (2020). Atherosclerotic Plaque Healing. **New England Journal of Medicine**, 383(9), 846–857. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000317>
- VİRMANİ, R., KOLODĞİE, F. D., BURKE, A. P., FARB, A. ve SCHWARTZ, S. M. (2000). Lessons From Sudden Coronary Death. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 20(5), 1262–1275. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
- WANG, D., WANG, Z., ZHANG, L. ve WANG, Y. (2017). Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. **Mediators of Inflammation**, 2017, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/8135934>
- WANG, H., GONG, C., LİU, X., RAO, S., Lİ, T., HE, L., NİE, Y., WANG, S., ZHONG, P., XUE, Y., WANG, J., ZHAO, J., ZHOU, Y., DİNG, L., TU, Y., YANG, Y., XİONG, C., LİANG, S. ve XU, H. (2018). Genetic interaction of purinergic P2X7 receptor and ER- α polymorphisms in susceptibility to osteoporosis in Chinese postmenopausal women. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, 36(4), 488–497. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0862-3>
- WANG, L., KARLSSON, L., MOSES, S., HULTGÅRDH-NİLSSON, A., ANDERSSON, M., BORNA, C., GUDBJARTSSON, T., JERN, S. ve ERLİNGE, D. (2002). P2 Receptor Expression Profiles in Human Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 40(6), 841–853. <https://doi.org/10.1097/00005344-200212000-00005>
- WATSON, M. G., BYRNE, H. M., MACASKİLL, C. ve MYERSCOUGH, M. R. (2018). A two-phase model of early fibrous cap formation in atherosclerosis. **Journal of Theoretical Biology**, 456, 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.08.010>
- WESSELİUS, A., BOURS, M. J. L., HENRİKSEN, Z., SYBERG, S., PETERSEN, S., SCHWARZ, P., JØRGENSEN, N. R., VAN HELDEN, S. ve DAGNELİE, P. C. (2013). Association of P2X7 receptor polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis risk in a cohort of Dutch fracture patients. **Osteoporosis**

International, 24(4), 1235–1246. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2059-x>

WİHLBORG, A., MALMSJÖ, M., EYJOLFSSON, A., GUSTAFSSON, R., JACOBSON, K. ve ERLİNGE, D. (2003). Extracellular nucleotides induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor. **British Journal of Pharmacology**, 138(8), 1451–1458. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705186>

WU, X.-M., ZHANG, N., Lİ, J.-S., YANG, Z.-H., HUANG, X.-L. ve YANG, X.-F. (2023). Purinergic receptors mediate endothelial dysfunction and participate in atherosclerosis. **Purinergic Signalling**, 19(1), 265–272. <https://doi.org/10.1007/s11302-021-09839-x>

XU, H., GONG, C., HE, L., RAO, S., LİU, X., NİE, Y., LİU, C., Lİ, T., DİNG, L., TU, Y., YANG, Y., HU, F., FAN, Y., WANG, H., WANG, S., XİONG, C., ZHONG, P., TANG, L. ve LİANG, S. (2017). Purinergic P2X7 receptor functional genetic polymorphisms are associated with the susceptibility to osteoporosis in Chinese postmenopausal women. **Purinergic Signalling**, 13(3), 339–346. <https://doi.org/10.1007/s11302-017-9566-3>

YANG, X., Lİ, Y., Lİ, Y., REN, X., ZHANG, X., HU, D., GAO, Y., XİNG, Y. ve SHANG, H. (2017). Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. **Frontiers in Physiology**, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>

ZENGİN, H. (2013). Ateroskleroz patogenezi. **Journal of Experimental and Clinical Medicine**, 29(s3), S101–S106. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29.s3.002>

ZHANG, L., LİU, D., Lİ, B., XİE, J., LİU, J. ve ZHANG, Z. (2022). Single nucleotide polymorphism genotyping of ALDH2 gene based on asymmetric PCR and fluorescent probe-mediated melting curves. **Analytical Biochemistry**, 642, 114509.

ZHOU, J., ZHOU, Z., LİU, X., YİN, H.-Y., TANG, Y. ve CAO, X. (2021). P2X7 Receptor–Mediated Inflammation in Cardiovascular Disease.

ZHOU, Q. Y., Lİ, C., OLAH, M. E., JOHNSON, R. A., STİLES, G. L. ve CİVELLİ, O. (1992). Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor: the A3 adenosine receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 89(16), 7432–7436. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.16.7432>

ZHOU, R., DANG, X., SPRAGUE, R. S., MUSTAFA, S. J. ve ZHOU, Z. (2020). Alteration of purinergic signaling in diabetes: Focus on vascular function. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, 140, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.02.004>

ZHU, X., GUO, W., REN, G., HE, X., HU, Q., ZHANG, Y., KANG, L., YUAN, D. ve JİN, T. (2016). P2X7R Gene Polymorphisms are Associated with Increased Risk of Pulmonary Tuberculosis in the Tibetan Chinese Population. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 95(5), 1016–1020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0056>

ELEKTRONİK KAYNAKLAR

URL-1 ‘Ensembl_rs1718119’ (2025), https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=12:121176800-121177800;v=rs1718119;vdb=variation;vf=760492874, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

URL-2 ‘Ensembl_rs2393799’ (2025), https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=12:121131709-121132709;v=rs2393799;vdb=variation;vf=760521040, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

TUIK. (2023). ‘Birinci Basamak Sağlık Hizmeti Kronik Hastalık İzlemi Eğitimi 2023’, ‘Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022’, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Death-and-Causes-of-Death-Statistics-2022-49679>, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

WHO. (2020). ‘World Health Organization, Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019’. Geneva, <https://www.who.int/data/global-health-estimates>, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

WHO. (2021a). ‘World Health Organization, Global Health Estimates: Leading causes of death’,<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

WHO. (2021b). ‘World Health Organization, The top 10 causes of death’,<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, (Erişim Tarihi: Ocak 2025.)

EKLER

EK 1: Etik Kurul Raporu



T.C.
İSTİNYE ÜNİVERSİTESİ
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Araştırmanın Başlığı: P2X7 Gen Polimorfizimleri ile Ateroskleroz Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması					
Proje Danışmanı: Doç.Dr.Ahu SOYOCAK					
Sorumlu Araştırmacı: Süleyman İNCE					
Yardımcı Araştırmacı: Doç. Dr. Ahu SOYOCAK Doç.Dr.Emrah ERMİŞ Dr.Öğr.Üyesi Funda Seher ÖZALP ATEŞ					
Toplantı Tarihi:	08.08.2023	Toplantı Sayısı:	2023/07	Protokol No:	23-179

SONUÇ

☒ Uygun
☐ Düzeltme gereklidir
☐ Görevsizdir, Gerekçe, Görüş, Tavsiye ve Açıklamalar:

Başvuruda bulunduğunuz başvuru dosyası ve ilgili belgeleri İstinye Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir.


Prof. Dr. Semra ŞARDAŞ
Etik Kurul Başkanı

EK:2 Kurum İzin Formu



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞINA

Tarih : 25.05.2023

Süleyman İNCE isimli araştırmacının 'P2X7 Gen Polimorfizmleri ile Ateroskleroz Hastalığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması' adlı araştırmasını Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD bünyesinde yapması uygundur.



Prof. Dr. Özgün ENVER

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Süleyman İNCE

ÖĞRENİM DURUMU:

Lisans: Ondokuzmayıs Üniversitesi – Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji (2003-2008)

MESLEKİ DENEYİM:

2024 / Devam : Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Klinik Araştırma (Site Koordinatör)

2014 / 2024 : İstanbul Aydın Üniversitesi (Biyolog)

2012 / 2014 : Avrasya Hastanesi (Biyolog)

2010 / 2012 : Medicana Hastanesi (Biyolog)

AKADEMİK YAYIN:

İnce, S., ve Soyocak, A. (2024). Pürinerjik Sinyal Sistemi ve Diyabet. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi, 7(3), 125-134

SERTİFİKALAR:

2021-2024 : Lider İlk Yardım Eğitim Merkezi, İlk Yardımcı Belgesi

2018-2019 : Yıldız Teknik Üniversitesi, Formasyon Belgesi

2017 : Biopac System Inc. BSL Software Fizyoloji Eğitim Belgesi

2016 : VWR International Laboratuvar Teknolojileri Ltd. Şti. Spektrofotometre UV-1600 PC Cihazı Sertifikası

2015 : Biomerieux, Vitek MS Bakteri İdentifikasyon Cihazı Eğitim Sertifikası

2015 : Kaplan Uluslararası Medikal Sağlık İnş. Taah. San. Ve Tic. , Eğitim Sertifikası

2015 : Biorad, Jel Santrifügasyon Yöntem Cihazı Sertifikası

