

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**“TÜRK TOPLUMUNDA, ENDOTELYAL LİPAZ GEN
POLİMORFİZMİ, İLİŞKİLİ İNFLAMASYON MARKER
DÜZEYLERİ VE ATEROSKLEROZ OLUŞUM RİSKİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI”**

“ALTAY BURAK DALAN”

**DANIŞMAN
“PROF.DR.TURGAY İSBİR”**

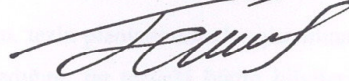
**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI /MOLEKÜLER TIP
PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

10 / 08 / 2010



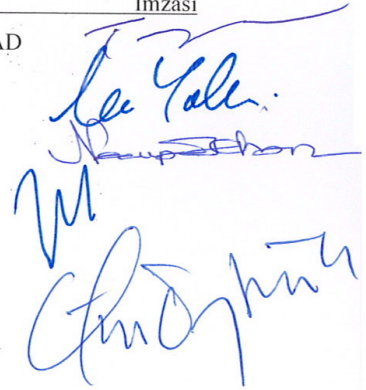
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Moleküler Tıp
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Moleküler Tıp
Tez Sahibi : A. Burak Dalan
Tez Başlığı : Türk toplumunda endotelial lipaz gen polimorfizmi, ilişkili inflamasyon marker düzeyleri ve ateroskleroz oluşum riski arasındaki ilişkinin araştırılması
Sınav Yeri : MOLEKÜLER TIP AD
Sınav Tarihi : 02 / Ağustos / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1. PROF. DR. TURGAY İSBİR, Yeditepe Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD
2. PROF. DR. NEVİN YALMAN, İ.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD
3. PROF. DR. NECİP İLHAN, Fırat Üniv. Tıp Fak. Biyokimya AD
4. DOÇ. DR. BEDİA AĞAÇHAN, İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp AD
5. DOÇ. DR. OĞUZ ÖZTÜRK, İ.Ü. DETAE Moleküler Tıp AD



BEYAN

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



ALTAY BURAK DALAN

İTHAF

Beni bugünlere getiren canım Anne ve Babam' a, sevgili Hocam, kıymetli büyüğüm Prof. Dr. TURGAY İSBİR' e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Kıymetli Hocam Sn. Prof. Dr. Turgay İsbir, Sn. Prof. Dr. Melike Zehra Buğra, Sn. Doç. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan, Sn. Doç.Dr. Bedia Ağaçhan, Sn. Araştırma Görevlisi Dr. Nihat Polat, Sn. Araştırma Görevlisi Dr. Arif Çimen, Sn. Uzman MSc. Özlem Timirci Kahraman, Sn. Araştırma Görevlisi MSc. E.Çiğdem Kaspar, kıymetli kardeşim Sn. Öğretim Görevlisi MSc. Bahar Toptaş, beni her zaman destekleyen eşim Şule Dalan, moral kaynağım sevgili oğlum Mustafa Kemal Dalan, bütün doktora süresince motivasyon kaynaklarım sevgili Annem ve Babam'a minnet ve teşekkürlerimle.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-2008/2640

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN	III
İTHAF	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	XII
ÖZET.....	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Damar Yapısı ve Ateroskleroz Gelişimi ve Patofizyolojisi.....	2
2.2. Ateroskleroz Gelişiminde İmmünoinflamasyon.....	4
2.3. Aterogenezde inflamasyonu (yangıyı) tetikleyen nedenler.....	7
2.3.1. Oksidize Lipoproteinler ve İnflamasyon.....	7
2.3.2. Dislipidemi ve İnflamasyon.....	8
2.3.3. Hipertansiyon ve İnflamasyon.....	8
2.3.4. Diyabet ve İnflamasyon.....	9
2.3.5. Obezite ve İnflamasyon.....	9
2.3.6. Enfeksiyon.....	9
2.4. Ateroskleroz ve sitokinler	10
2.4.1. Sitokinler Ailesi ve Sitokin Sinyal Yolakları	12
2.4.1.1. Sitokinler Ailesi	12
2.4.1.2. Kemokinler ve Yolakları.....	13
2.4.2. Aterosklerozda Sitokin Üretimi.....	16
2.4.3. İnsan Aterosklerotik Plaklarında Sitokin ve Sitokin Reseptörleri.....	17
2.4.4. Sitokinlerin plak gelişimi ve stabilitesi üzerindeki etkileri	18
2.4.4.1. Proinflamatuvar Sitokinler.....	18
2.4.4.1.1. TNF- α	18

2.4.4.1.2. IL-1.....	19
2.4.4.1.3. IL-2.....	19
2.4.4.1.4. IL-6.....	19
2.4.4.1.5. IL-12/IL-18/IFN- γ	20
2.4.4.1.6. CD40/CD40L.....	21
2.4.4.1.7. Osteopontin(OPN).....	22
2.4.5. ATERSOKLEROZDA SİTOKİNLER VE ADAPTİF İMMÜNİTE.....	22
2.4.5.1. DÜZENLEYİCİ T HÜCRELERİ.....	22
2.4.5.2. LİPİDLER VE DOĞAL KATİL T HÜCRELERİNİN MODÜLASYONU.....	24
2.4.6. LİPAZ GEN AİLESİ.....	25
2.4.6.1 ENDOTELYAL LİPAZ GEN YAPISI.....	25
2.4.6.2 ENDOTELYAL LİPAZ VE HDL İLİŞKİSİ.....	26
2.4.6.3 ENDOTELYAL LİPAZ VE İNFLAMASYON MEDİYATÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI.....	31
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	31
3.3. KULLANILAN GEREÇLER.....	32
3.4. ÇÖZELTİLER.....	32
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler.....	32
3.4.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer).....	32
3.4.1.2. 0,5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0).....	33
3.4.1.3. Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi.....	33
3.4.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL).....	33
3.4.1.5.1. Molar Tris Tamponu (stok).....	33
3.4.1.6. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi.....	33
3.4.1.7. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi.....	33
3.4.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml).....	34

3.4.2.Agaroz Jel Elektroforezi'nde Kullanılan Çözeltiler.....	34
3.4.2.1.Etidyum Bromür (10 mg/ml).....	34
3.4.2.2.Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x).....	34
3.4.2.3.50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu.....	34
3.4.2.4.5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu.....	34
3.5.KULLANILAN YÖNTEMLER.....	35
3.5.1.PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU.....	35
3.5.2.DNA Saflık Tayini.....	35
3.6. PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemiyle Polimorfizm Analizi.....	35
3.6.1.PZR'de Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
3.6.1.1.DNA Taq polimeraz enzimi (5U/μl) (Fermentas EPO402).....	36
3.6.1.2 DNA Taq PZR Tamponu (NH ₄) ₂ SO ₄ 'lü (Fermentas EP0402).....	36
3.6.1.3.MgCl ₂ (25mM/ml, Fermentas EP0402).....	36
3.6.1.4.dNTP'ler (100 μmol/ml) (Fermentas R0171).....	36
3.6.2.EL Gen Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması.....	37
3.6.2.1. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması.....	37
3.6.2.2.PZR Ürünlerinin Agaroz Jel'e Yüklenmesi	37
3.6.2.3.PZR Ürünlerinin Kontrolü.....	37
3.6.2.4.EL Polimorfizminin Belirlenmesi İçin PZR Ürünlerinde Restriksiyon Enzim Analizi.....	38
3.6.2.5. Restriksiyon Enzim Kesimi.....	38
3.6.2.6.NdeI Enzimi Kesim Ürünlerinin Kontrolü.....	38
3.6.2.7.NdeI Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	38
3.6.3.ELISA Yönteminin Genel Prensipleri.....	38
3.6.3.1.Serumda IL-1β, IL-6, IL-8,TNF-α ve Endotelial Lipaz Düzeylerinin Tayini.....	40
3.6.4. IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF-α Düzeylerinin (xMAP Teknolojisi ile)	

Tayini.....	40
3.6.5 Lipit Profillerinin Ölçülmesi.....	42
3.6.6.Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	56
KAYNAKLAR.....	66
HAM VERİLER.....	82
FORMLAR.....	136
ETİK KURUL KARARLARI.....	139
ÖZGEÇMİŞ.....	141

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 3.1. EL polimorfizmine ait amplifikasyon koşulları
- Tablo 3.2. Ndel enzimi için kesim protokolü
- Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait biyokimyasal ve demografik özellikler
- Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında lipid sınır değerlerinin dağılımı
- Tablo 4.3. Hasta grubunda kardiyovasküler risk faktörleri ve özelliklerinin frekansları
- Tablo 4.4. Hasta gruplarında damarların durumunun aterosklerotik plak belirteci ile karşılaştırılması
- Tablo 4.5. Çalışma gruplarına ait inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri
- Tablo 4.6. Hasta bireylerde yaşın inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkisi
- Tablo 4.7. Hasta grubunda endotelial lipaz düzeyi ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki
- Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları EL-584 C/T polimorfizmine ait genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması
- Tablo 4.9. Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerlerinin genotiplere göre dağılımı
- Tablo 4.10. Endotelial Lipaz düzeyi 95mg/dl'in altında ve üstünde olan bireylerin EL-584C/T genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerleri
- Tablo 4.11. Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid değerleri ile karşılaştırılması
- Tablo 4.12. Çalışma grubunda inflamasyon belirteçleri ve lipid ortanca değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 4.13. Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin aterosklerotik plak belirteci ile karşılaştırılması
- Tablo 5.1. Değişik popülasyonlarda plazma lipid(mg/dl) düzeylerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Musküler Arter Yapısı

Şekil 2.2. Aterosklerozda lezyon oluşum Teorisinin şematik görünümü

Şekil 2.3. Yağlı çizgilenmenin sebep olduğu klinik etkisiyle gösteren model

Şekil 2.4. Lipoprotein metabolizmasında proteinlere genel bakış

Şekil 2.5. Diyetetik çoklu doymamış yağ asitlerinin olası etkileşimleri

Şekil 3.1.A. EL genotiplerinin %2lik agaroz jeldeki görünümü

Şekil 3.1.B. EL genotiplerinin kesim sonrası verdiği bantların şematik görünümü

Şekil 4.1. EL düzeyinin ortanca cinsinde gösterimi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

EL	: Endotelyal Lipaz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LIPG	: Endotelyal Lipazı Kodlayan Gen
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
IL-1 β	: İnterlökin 1-beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
VCAM-I	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
ICAM	: İnterselüler adhezyon molekülü
MCP-I	: Monosit kemotaktik faktör-I
NKT	: Doğal Katil T Hücreleri
CCR2-CCR5	: Kemokin reseptör-2 , Kemokin reseptör-5
CXCR3	: Kemokin reseptör-3
CXCR1	: Kemokin reseptör-1
MIF	: Makrofaj migrasyon inhibitor faktör
CXCL16	: Kemokin ligand-16
CXCL10	: Kemokin ligand-10
CCR-10	: C-C kemokin reseptör tip 10
CCR -7	: C-C kemokin reseptör tip 7
CCR -12	: C-C kemokin reseptör tip 12
PDGF	: Platelet türevli büyüme faktörü
ApoE	: Apolipoprotein E
GITR	: Glukokortikoid etkilenmiş TNF bağlantılı protein
Th3	: Yardımcı T hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
EPA	: Eikosapentaneoik asit
DH	: Dehidroaskorbik asit

RFLP	: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
NdeI	: Restriksiyon enzimi
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
MAP	: Map kinaz
LAD	: Sol Azalmış Arteriyor
CX	: Circumflex
RCA	: Sağ Koroner Arter
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
TEKHARF	: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
CRP	: C-reaktif protein
C	: Sitidin
T	: Timidin
AS	: Ateroskleroz
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
APC	: Antijen Sunan Hücreler
ICGs	: İnterkromatin granül
Treg	: Düzenleyici T hücreleri
PLTP	: Fosfolipid transfer protein

ÖZET

DALAN, A.B. (2010). Türk Toplumunda, Endotel Lipaz Gen Polimorfizm İlişkili İnflamasyon Marker Düzeyleri ve Ateroskleroz Oluşum Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) bir çok toplumda ölüm nedenlerinin başında yer alan genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu kompleks bir hastalıktır. Çalışmamızda koroner arter ateroskleroz gelişiminde endotelial lipaz geninin polimorfizmi ile inflamasyon belirteçleri (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) ve endotelial lipaz düzeylerinin birarada incelenerek ortaya koyulması ve daha önce Türk toplumunda çalışılmamış olan bu ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında HDL ortanca değerleri arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). İnflamasyon belirteçleri kendi aralarında değerlendirildiğinde 47 yaş üstü hasta bireylerde CRP ve TNF- α arasında $r = 0.398$, IL-1 β ve IL-6 arasında $r = 0.373$, IL-1 β ve TNF- α arasında $r = 0.573$, IL-6 VE IL-8 arasında $r = 0.706$, TNF- α ve IL-8 arasında $r = 0.302$ pozitif bir ilişki gözlenmiştir. EL için ortanca değeri hasta grubunda 101.32 mg/dl iken, kontrol grubunda 107.01 mg/dl olarak gösterilmiştir, ancak istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). EL ortanca değeri 95 mg/dl üzerinde olan bireylerde EL ve IL-8 düzeyleri arasında negatif bir ilişki ($r = -0.298$; $p = 0.049$) saptanmıştır. EL -584 C/T genotipine ait frekanslar hasta grubunda CC 45 (%42.1), TC 61 (%51.7), TT 1 (%1) iken, kontrol grubunda CC 45 (%59.2), TC 29 (%38.2), TT 2 (%2.6) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda TC genotipinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0.036$).

Bulgularımız halkımızda koroner arter hastalığının inflamasyon belirteçleri lipid profilleri ve endotelial lipaz polimorfizminin inflamasyon ateroskleroza etkin bir görev aldığına ilişkin ipuçlarının mevcut olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : EL, Ateroskleroz, Sitokinler, Lipid profilleri, LIPG

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-2008/2640

ABSTRACT

DALAN, A.B. Investigation Of Endothelial Lipase Gene (LIPG) polymorphism, Related Inflammation Marker Levels and Risk of Atherosclerosis Development in the Turkish Population. İstanbul University Health Sciences Institute, Department Of Molecular Medicine. İstanbul.2010

Atherosclerotic coroner artery disease (CAD) is a complex disease, which is the leading cause of mortality in many populations and is caused by various genetic and environmental factors. In motive of our study was to investigate the endothelial lipase gene polymorphism, inflammation marker (IL-1 β ,TNF- α ,IL-6,IL-8) and endothelial lipase levels in the development of coronary artery atherosclerotic disease and to find out any possible relationship among these parameters, which was not previously studied in the Turkish population.

In the patient and control groups the HDL median vaules have been found to be statistically significant ($p<0.05$). In the patient group among individuals above 47 years of age when the inflammation markers have been evaluated among each other positive relationship was found between CRP and TNF- α ($r=0.3989$, IL-1 β and IL-6 ($r=0.3739$, IL-1 β and TNF- α ($r=0.573$), IL-6 and IL-8 ($r=0.706$), TNF- α and IL-8 ($r=0.302$). The EL median levels were found out 101.32 mg/dl in the control group and 107.01 mg/dl in the patient group; however the rise was not statistically significant ($p>0.05$). In individuals whose EL median levels are above 95mg/dl a negative relation was detected between EL and IL-8 levels ($r=-0.298$; $p= 0.049$). The frequencies EL - 584 C/T genotypes were detected as CC 45 (%42.1),TC 61 (%51.7),TT 1 (%1) in the patient group and as CC 45 (%59.2), TC 29 (%38.2), TT 2 (% 2.6) in the control group. There TC genotype was found to be statistically significantly higher in the patient proup ($p=0.036$).

Our findings suggest that lipid profiles, endothelial lipase gene polymorphism and inflammation take effective roles in the atherothrombogenesis in the Turkish population.

Key Words: EL, Atherosclerosis, Cytokines, Lipid profiles, LIPG

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. T-2008/2640

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz büyük ve orta ölçekteki arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir patolojik süreç olarak tanımlanmaktadır. Lipidler, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar, (köpük hücreleri), enflamasyona uğramış düz kas hücreleri, lökositleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelerek ilerleyici (progresif) arteriyel darlık ve tıkanmalarla kendini gösterdiği gibi bu plaklar yer yer nekrotik ve/veya kalsifiye bölgeleri içerdiği gösterilmiştir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Endotelial Lipaz (EL) polimorfizmi ve miyokard infarktüsü arasında, HDL kolesterol düzeyinden bağımsız bir ilişki olabileceğini göstermektedir (2). Öte yandan, yapılan çeşitli araştırmalar sonucu Endotelial Lipaz'ı kodlayan LIPG geninin farklı allelleri olduğunu göstermektedir. LIPG geninin yüksek HDL kolesterol düzeyleri ile bağlantılı olduğunu gösteren çok sayıda genetik varyantları tanımlanmıştır. Tanımlanan 17 genetik varyant arasında, ekzon 3'de 584. pozisyonda yer alan C/T, tek nükleotid polimorfizminin treoninden izolösin'e dönüşmesine yol açtığı ve bu yüzden farklı intravasküler EL aktivitesine neden olabileceği savı ileri sürülmüştür (1,2).

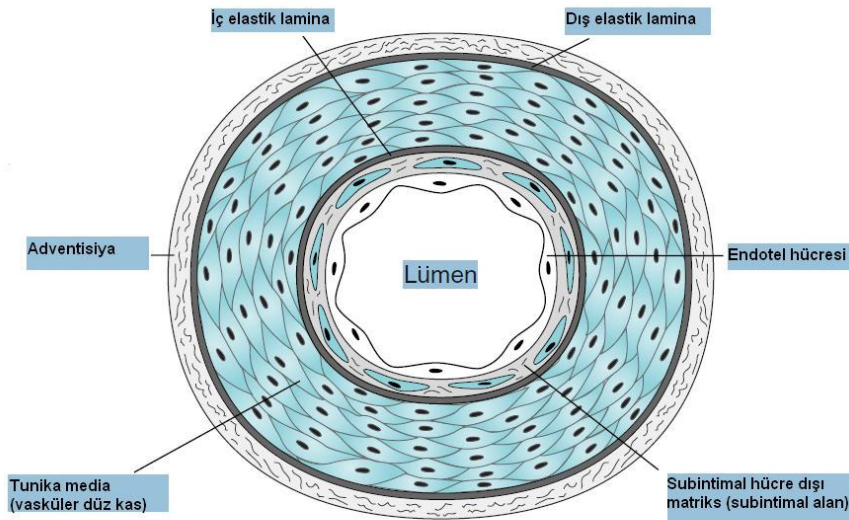
Plazma lipidlerinin patolojik metabolizması, damar endotelinde gelişen lokal inflamasyon ateroskleroz gelişimi için büyük risk faktörleri olduğundan lipoprotein sentezi ve metabolizmasında görevli genler ateroskleroz ve sonuç olarak KKH'a yatkınlıktaki mükemmel aday genlerdir. Bu neden ile gerek lipoproteinlerin metabolizmasında son derece önemli bir protein olan EL'yi kodlayan LIPG geninin fonksiyonel varyantlarının ve öte yandan gerek EL protein ekspresyonu ve gerek ise lokal inflamasyon ile ilgili olabilecek (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) inflamasyon belirteçlerinin, ateroskleroz için potansiyel risk faktörleri olarak incelenmeleri önem teşkil etmektedir (1-3).

Çalışmamızda ateroskleroz gelişiminde LIPG geninin polimorfizmi ile inflamasyon belirteçleri (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8) ve endotelial lipaz düzeylerinin birarada incelenmesi ve daha önce Türk toplumunda araştırılmamış olan bu ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DAMAR YAPISI VE ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Arterler kanın vücuda dağılmasını sağlayan dinamik yapılardır; kan basıncını ve dolaşımını düzenlemek üzere kasılıp gevşeyebilirler. Arterler yapısal olarak üç farklı katmandan oluşmaktadır. En dış katman olan adventisya altında kalan diğer iki tabakanın yapısal olarak koruyuculuğunu üstlenmektedir. Adventisyanın hemen altında dış elastik lamina bulunur ve bu tabaka sinir lifleri ve mast hücrelerinin yer aldığı gösterilmiştir. Tunika media olarak tanımlanan orta tabakası ise elastik vasküler düz kas hücrelerinden (VDKH) oluşmuştur ve kalp atışlarına yada belirli çevresel etkiler altında damarın kasılıp gevşemesinden sorumludur ve intimadan iç elastik lamina ile ayrılmıştır. Tunika media, içindeki hücreler arası alan elastin ve kollajenden yöünden oldukça zengindir. Damar lümenine en yakın yerleşmiş olan intima endotelyum olarak ta isimlendirilir ve tek katlı bir endotel hücre tabakasından oluşur. Endotelyumun hemen arkasında ise özelleşmiş hücrelerden oluşan subintimal hücre dışı yatak yer almaktadır. Endotelyumun yaşamsal fonksiyonu kanda bulunan ve toksik olan kimyasalların düz kas hücrelerinin bulunduğu tunika media'ya geçmesini engellemektir. Bunun yanı sıra endotel vasıtasıyla tunika media'ya geçen bazı moleküller damarın kasılıp gevşemesini düzenlemektedir. (Şekil 2.1) (4, 5).



Şekil 2.1 Musküler Arter Yapısı (4)

Ateroskleroz Oluşumu

Ateroskleroz kronik kalp hastalıklarının temelini oluşturan patolojik bir durum olup Ross tarafından ortaya atılan hipoteze göre endotelin zedelenmesi sonucu oluşan bölgesel inflamasyondur (6–8).

Plak Oluşumu ve Endoteiyal Bozulma

Aterosklerotik lezyonun gelişmesinde yağlı tabakanın oluşması patolojik durumun ilk basamağıdır ve bu tabakanın oluşumu damar lümenine doğru hafifçe kabarmış sarı-beyaz lineer çizgiler şeklinde gözlenmektedir (9). Söz konusu yağlı tabaka, vasküler endotel hücrelerini bozma potansiyeline sahip olduğu bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesi veya klamidya, herpes virusü kaynaklı enfeksiyonların lezyon bölgelerinde belirli bir miktara ulaşması halinde aterosklerozis gelişmeye başlar. Endotelyumun bozulması ile nitrik oksit (NO) üretiminde azalması ile lipid ve inflamasyon hücreleri arter cidarına yerleşirler (10, 11).

Köpük Hücre oluşumu

Endotelyumdaki geçirgenliğin artmasıyla tunika intimada biriken lipidleri fagosite etmek üzere göç eden monositler vasküler hücreler tarafından salgılanan kemoatraktif sitokinlerin (örneğin, kemokin makrofaj kemoatraktif protein I) ve etkisi altında subintimal bölgeye girebilme özelliğine sahiptirler. Lipid birikimin olduğu bölgeye gelen monosit hücreleri, monosit koloni oluşturuç faktör (M-CFR) ve sitokinlerin etkileşerek farklılaşır ve köpük hücre makrofajlarına dönüşürler (12).

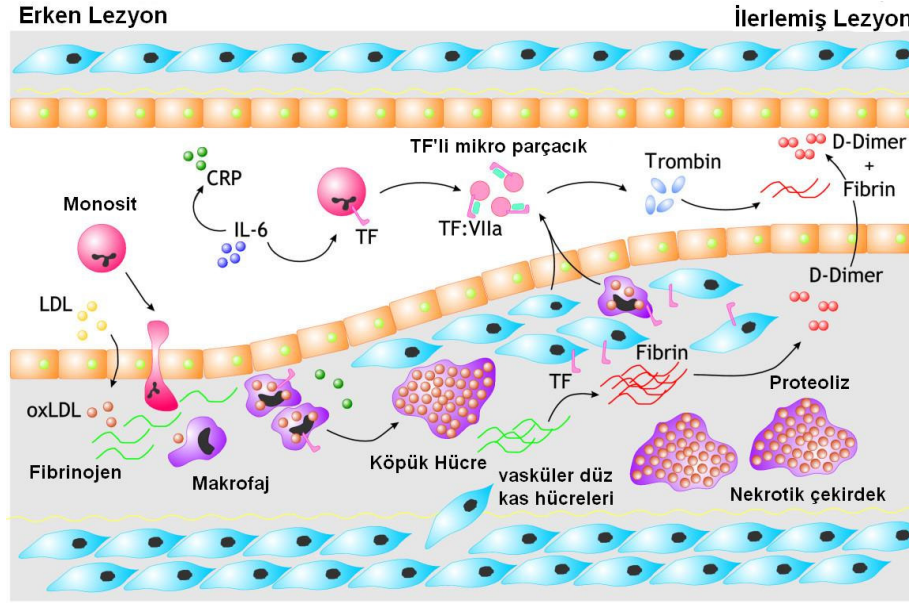
Vasküler Düz Kas Hücre Göçü ve Çoğalması

Yağlı tabakanın aterosklerotik plaklar oluşturmaları kompleks bir mekanizma gerçekleşmektedir. Vasküler düz kas hücreleri koruyucu bir tabaka oluşturmak üzere tunica media'dan intimaya göç ederler. Nekrotik odak bölgelerinde makrofaj kökenli sitokinler bir taraftan düz kas hücrelerinin çoğalmasını indükleyerek kolajen yapımını uyarırken, diğer taraftan lökositleri aterom plağa çekmek için IL-1 ve TNF- α 'yı üretirler. Vasküler düz kas hücreleri bulundukları bu noktada çoğalarak fibröz tıkaç oluşur. Oluşan bu başlık vasküler lümen içine doğru ilerleyerek damar lümenini kısmen kapatır (13, 14).

Plak Yırtılması ve Tromboz

Köpük hücreleri ile düz kas hücreleri ürettikleri çeşitli sitokinler ve matriks metalloproteinazlar vasıtasıyla üstlerini örten endotelin şeklini bozar ve endotel hücreleri

arasında mikroskopik ayrılmalara neden olurlar. Endotel hücrelerindeki bu ayrılma hücre dışı yatağın kanla temas etmesini sağlayarak trombositlerin yapışıp kümelenecekleri noktalar oluştururlar (Şekil 2.2) (15). Ateromun ülserleşmesi tromboz için uygun bir ortam sağlar ve aktive olmuş trombositler sitokinleri salgılar. Fibroz başlıktaki inceltme yırtılınca kadar ilerler ve plak içeriğinin dolaşımında bulunan prokoagülasyon elemanları ile fiziki temasa geçmesine neden olarak akut pıhtının sağlanır (4, 15–17).



Şekil 2.2 Aterosklerozda lezyon oluşum teorisinin şematik görünümü (15)

2.2 ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE İMMÜNOİNFLAMASYON

Temel bilimlerdeki son gelişmeler bu hastalığın ilk başlangıçtan ileri evrelere ve aterosklerozun trombotik komplikasyonların görüldüğü son safhalara kadar her aşamasının gelişiminde immune-yanğının önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (4, 11, 15–18).

Ateroskleroz, hem doğal ve hem de adaptif immune-inflammatuar mekanizmaların katılımı ile gelişen arter duvarının kronik bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon aterosklerozun her aşamasında önemli sorumluluklar yüklenmektedir. Endotelin aktive olarak kemokinleri ve adhezyon moleküllerini salgılamaya başladığı ve bu sürecin sonucunda monositlerin/lenfositlerin toplanarak subendotheliuma infiltrasyonu ile gelişen erken yağ çizgilerinin oluşumu aşamasında dahi inflamasyonun rolü olabileceği izlenimini vermektedir (4, 15–17).

Ayrıca plak içindeki aktive hücreler ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkarak fibröz başlığın zayıflayarak yırtılmasına ve trombüs oluşumuna neden olmaktadır. Buna bağlı olarak gözlenen olumsuz klinik vasküler olaylar silsilesinin başlamasında inflamasyonun görev aldığı gösterilmiştir (4, 15–17).

Aterosklerotik süreçte yer alan hücreler sitokin olarak da isimlendirilen bazı çözünür faktörleri salgıladıkları gibi, bu faktörler tarafından da aktive edilebilme özelliğine sahiptirler. Ateroskleroz mekanizmalarını anlamada önemli son gelişmeler, aterosklerozda immüno-inflamatuar yanıtın, düzenleyici yollar tarafından modüle edildiğini işaret etmektedir (10). Bu düzenleyici yollarda İnterlökin-10 ve transforming büyüme faktörü β (TGF- β) gibi anti-inflamatuar sitokinlerin de kritik bir rol oynadığını gösteren kanıtlar araştırmacılar tarafından açıklanmıştır (17, 19).

Ateroskleroz gelişimi içinde erken safhada beliren lezyon aterosklerotik yağlı çizgi oluşumudur. Bu yağlı çizgi alanı makrofajların lipid damlacıkları tarafından şişmiş tiplerini (köpük hücreleri), lenfositleri ve düz kas hücrelerinin bulunduğu intimal kalınlaşma alanını içermektedir. Plaklar subendotelial bölgede düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) birikimi bir sonucu olarak gelişirler ve bu gelişimin lökositlerin damar cidarından içeri göç etmesi (diapedezisi), makrofajlardan köpük hücrelerinin oluşumu ve düz kas hücre proliferasyonunu takip ettiği yapılan araştırmalar sonucunda gösterilmiştir (17, 18, 20).

Çalışmalar aterotrombotik hastalığı olan hastalarda plak oluşumunun bütün damarlar boyunca yaygın olmasının ve genelde birden fazla vasküler yatağı etkilemesinin muhtemel olduğunu göstermektedir (17, 20).

Hayvanlar üzerinde çalışılan ateroskleroz gelişim modellerinde immün yangının ilk işaretlerinin arter duvarında lipid depolanması ile eş zamanlı olduğu gösterilmiştir. Hayvanlar ve insan model çalışmalarında aterosklerozun ilk öncel lezyonlarında konak savunma cevabının ve immune-yanğının aracıları olan lökositlerin yer aldığı tespit edilmiştir (17, 20). Normal endotel, esas itibari ile, beyaz kan hücrelerinin bağlanmalarına olanak sağlamamaktadır. Ancak, aterogeneze yatkınlık gösteren bir besin diyetinin başlamasını takiben arter endotel hücrel yığınları üzerinde çeşitli lökosit sınıflarına bağlanmaya olanak tanıyan seçici adezyon molekülleri görülmeye başlamaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Yağlı çizgilenmenin sebep olduğu klinik etkinliği gösteren model

Erken aşamada, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) insan ve deneysel ateromlarda bulunan monositlere ve T lenfositlerine bağlanmaktadır. Bu mekanizmanın ilk aşamalarında ateromun üzerindeki endotel hücrelerde VCAM-1 ekspresyonunun artmasının yanı sıra, genetik olarak VCAM-1'i hatalı olarak ifade eden transgenik farelerde yapılan çalışmalarda aterom lezyonlarının gelişim esnasında engellendiği gözlemlenmiştir (17,20).

Herhangi bir dokuda travma, enfeksiyon, post-iskemi, toksik yada otoimmün olaylara cevap olarak gelişen ve çözülebilen faktörlerle hücreler arasında kompleks ilişkisi sonucu oluşan enflamasyonun aterosklerozisin bütün basamaklarına etki ettiği izlenimi elde edilmiştir (18). Enflamasyonun, endotel aktive edildikten sonra adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin (MCP-1, IL-8, ICAM-1, VCAM-1, E ve P selektin) ekspresyonuyla monosit/lenfosit toplanmasına ve subendotelyumda infiltrasyona yol açtığı gösterilmiştir (18,20,21). İnflamasyonun, plaklardaki aktive edilmiş hücrelerin ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan matriks proteazlarını salgılaması sonucu istenmeyen klinik vasküler olayların oluşumunda da rol aldığı; rüptür ve trombozise yol açan fibroz başlık kırılmasında neden olabileceği açıklanmıştır (18,20,22). Aterosklerozun görülmesine neden olan

hücreler, vasküler hücre (endotelial ve düz kas), monositler/makrofajlar, lenfositler (T, B, NK), dendritik hücreler ve mast hücreleridir. Söz konusu hücrelerin, çözülebilen faktörler olan peptidler, glikoproteinler, proteazlar ve sitokinleri salgıladıkları ya da onlar tarafından uyarıldığı yapılan araştırmalar sonucu gösterilmiştir (4, 11, 15–18).

2.3. ATEROGENEZDE İNFLAMASYONU (YANGIYI) TETİKLEYEN NEDENLER

Aterosklerotik oluşumun başlamasını ve ilerlemesinde inflamasyon ile yakından bağlantılı olduğu düşünülen başlıca nedenler aşağıda özetlenmiştir (17).

2.3.1. Oksidize Lipoproteinler ve Yangı

Bir yüzyıl boyunca, birçok aterosklerozda lipidlerin etkinliği olmazsa olmaz olarak kabul edilmiştir. Son on yıl içinde yapılan araştırmalar sonucu, lipidlerin ve inflamasyonun aterogenez ile ilişkisini gösteren araştırmalar sonucu bir model geliştirilmiştir. Oksidasyon hipotezine göre düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kısmen proteoglikan bağlanarak, intimada saklanarak ve oksidatif modifikasyona uğramaktadır (17, 23–26). Lipid hidroperoksitler, lizofosfolipidler, karbonil bileşikler ve diğer biyolojik aktif kalıntılar ateromanın lipid kısmında yer alırlar (17, 27). Modifiye olmuş lipidler adezyon moleküllerinin kemokinlerin, proinflamatuvar sitokinlerin ve makrofajlar içerisinde ve damar duvar hücrelerinde yer alan diğer yangı araçlarının salınmasına neden olurlar. Lipoprotein partiküllerinin apoprotein kalıntıları da arter duvarında modifikasyona uğrayarak antijenik özellik kazanarak T hücre cevabının oluşmasına olanak tanırırlar. Bu şekilde bağışıklık tepkisinin antijene özgün adaptif bölümü aktive edilmektedir. Bazı deneysel durumlarda antioksidan verilmesinin hiperlipidemi varlığında dahi aterosklerotik lezyonların ilerlemesini kısmen de olsa engellediği iddia edilmiştir (17, 28, 29).

Her ne kadar çekici, teorik olarak baskın ve deneysel kanıtlarla destekli olsa da, insan aterosklerozu için LDL oksidasyonu hipotezi ilişkisi halen tam olarak kanıtlanmamıştır. Lipid ve protein türleri insan ateromdan çıkarılan modifiye lipidlerin ve proteinlerin kimyasal analizi, lipoproteinlerin in vitro oksidasyonu ile türetilmiş olan ve okside lipoproteinler ve inflamasyon arasındaki ilişkinin kanıtlanması için delil olarak algılanan kimyasal bileşiklere tekabül etmeyebilir. Okside LDL'lerin biyolojik etkilerine ilişkin çoğu hücre kültürü çalışmaları geçiş metal aracılı oksidasyon ile üretilen malzemeler kullanmıştır, ancak kullanılan bu tür araçlar bazı çevrelerce in vivo koşulları yansıtmak açısından şüpheli görülmektedir. Hipoklorik asit ile modifikasyonu olarak türetilen lipoprotein bileşenleri

ateroskleroz için geçiş metallerince katalizlenen oksidatif modifikasyon ile elde edilenden daha yakın bir ilişki gösterebilir. Miyeloperoksidaz enziminin insan ateromları içinde hypoklorik asit üretmesinin bu ilişkinin varlığını kanıtlayan bir delil olduğu kabul edilmektedir; ancak klinik çalışmalarda defalarca denenmesine rağmen, antioksidan vitamin tedavisinin klinik sonuçları iyileştirebildiği görüşü kesin olarak doğrulanamamıştır (17, 28–30).

2.3.2. Dislipidemi ve Yangı

VLDL ve orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL) gibi başka lipoprotein partiküllerinin de aterojenerik potansiyelleri varolabileceği literatürlerde gösterilmiştir

(17, 31–33). Bunlar da LDL partikülleri gibi oksidatif modifikasyona uğrayabilirler. Diğer taraftan, beta VLDL partiküllerinin kendi başlarına damar endotel hücrelerinin enflamatuvar fonksiyonlarını aktive edebileceklerini ortaya koyan bazı deliller mevcuttur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ateroskleroza karşı koruma sağlar. HDL tarafından etkilenen ters kolesterol taşınması, HDL'nin koruyucu etkisinden kısmen sorumludur. Bununla beraber, HDL partiküllerinin trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz ve paraksonaz gibi okside lipidleri parçalayarak proenflamatuvar etkilerini ortadan kaldırabilen antioksidan enzimler de taşıyabildikleri gösterilmiştir (17).

2.3.3. Hipertansiyon ve Yangı

Hipertansiyon, ateroskleroz için klasik risk faktörleri listesinde lipitlerden sonra gelmektedir. Artan sayıda kanıtlar aterosklerozun kendisi gibi inflamasyonun da hipertansiyon da yeri olduğunu, ve bu iki hastalık arasında patofizyolojik bağlantı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Anjiyotensin II (AII), damar kasılması özelliklerinin yanı sıra, intimal inflamasyona da neden olabilir. Örneğin, AII bir reaktif oksijen türü olan süperoksid anyonunun arteriyel endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretimini tetikler (17, 31). AII, İnterlökin-6, MCP-1 ve lökosit adezyon molekülü VCAM gibi bazı pro-inflamatuvar sitokinlerin arteriyel düz kas hücreleri tarafından ifadesini artırabilir. Anjiyotensin Dönüştürü Enzim (ACE) inhibitör tedavisinin bazı faydaları bu nevi pro-inflamatuvar yolları engellemesinden kaynaklanabileceğini gösteren çalışmalar bilim dünyasında gün geçtikçe taraftar toplamaktadır (17).

2.3.4. Diyabet ve Yangı

Diyabet ateroskleroz oluşumundan sorumlu önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Diyabet sonucu oluşan hiperglisemi neticesinde AGE'nin (İleri Glikasyon Son ürünleri) oluşması örneğinde görüldüğü gibi, diyabetin makromoleküllerin modifikasyonu na yol açabileceği gösterilmiştir. Endotelial hücre yüzeyindeki AGE reseptörlerine (RAGE) AGE modifiye proteinleri bağlanması sonucu vasküler endotelial hücrelerde proinflamatuvar sitokinler ve diğer inflamatuvar olayların oluşmasının mümkün olduğu bildirilmiştir (17, 34). Hiperglisemiye bağlı olarak reaktif oksijen ve karboksil grubuna ortaya çıkması hipertansiyon, inflamasyon ve diyabetik ateroskleroz arasından bağlantıya gösteren en önemli delil olarak kabul edilmektedir (17, 35).

2.3.5. Obezite ve Yangı

Obezite sadece insülin direncine ve diyabete sebebiyet vermez ayrıca aterojenik dislipidemiye de yol açar. Visceral yağ dokusu kökenli serbest yağ asitlerinin yüksek miktarı karaciğere portal dolaşımdan geçerek ulaşır ve hepatositler tarafından trigliseritten zengin lipoprotein VLDL sentezini uyarır. Sonuç olarak VLDL'deki yükselme, kolesterol ester transfer protein (CTEP) tarafından HDL'den VLDL'ye artış gösterir ve böylece HDL protein düzeyinde düşüş gözlenir. Adipoz doku ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri sentezler. Böylece obezitenin inflamasyonu teşvik ettiği ve insülin direnci veya lipoprotein etkilerinden bağımsız şekilde aterojenezi tetiklediği gösterilmiştir (17, 36, 37).

2.3.6. Enfeksiyon

Enfeksiyonel ajanlar ayrıca aterojenezde önemli olan inflamatuvar uyarıyı sağlayabilmektedir. Akut enfeksiyonlar hemodinamiklerini pıhtılaşmayı ve ani iskemik olaylarda fibrinolitik sistemleri değiştirebilir. Kronik ekstrasvasküler enfeksiyonlar (jenjivit, prostat, bronşit vs.) aterosklerotik lezyonların evrilmesini hızlandıran inflamatuvar sitokinlerin ekstra vasküler üretimini teşvik etmektedir. İntravasküler enfeksiyon aterojenezi hızlandıran lokal inflamatuvar uyarıyı da sağlar. Birçok insan plağında Chlamydia pneumoniae gibi mikrobiyal ajanların enfeksiyon belirtilerine rastlanmaktadır. Chlamydia arteriyel plakta yer aldığı lipopolisakkaritleri (endotoksin) ve vasküler endotelial hücreler ve SMC'ler ve lökosit benzeri olmayanlar ile proinflamatuvar medyatörlerin üretimini uyaran sıcak şok proteinlerini salgırlar. Enfeksiyonun epidemiyolojik çalışmaları bununla birlikte Chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori, herpes simplex virüsü veya sitomegalovirüse karşı antikor

yönlendirmenin vasküler risk konusunda tahminler getirebileceğine ilişkin küçük olasılıklı bir kanıtla karışık sonuçlara olanak tanıdığı gösterilmiştir (17,38).

2.4. ATEROSKLEROZ VE SİTOKİNLER

Aterosklerozis morbidite ve mortaliteye yol açan gerek periferik gerekse santral yerleşimli pek çok vasküler bozukluğun altında yatan temel patolojik tablo olarak tanımlanmıştır. Patolojik mekanizma ile ilgili öğrenilmesi gereken daha çok şey olsa da altta yatan faktörlerin multifaktoriyel olduğu görüşü bilim dünyasında kuvvet kazanmıştır. Önceleri aterosklerozun damar endotelinin yüzeyinde bir lipid depolanması bozulduğu olduğu ve zaman içerisinde birikim yaparak damarları tıkadığı görüşü hakimdi (11, 17, 18).

Ancak günümüzde aterosklerozis (AS), lipid metabolizmasında değişikliklerle birlikte, hücrel ve humoral immün cevabın katıldığı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (11, 17, 18). Alain Tedigui ve Ziad Mallat (2006) ve Elena Galkina ve Klaus Ley (2009) tarafından yayımlanmış 2 önemli “review” çalışmasında ateroskleroz gelişiminde enflamasyonun (yangının) rolü ve inflamatuvar sürecin komponentleri olan hücrel ve humoral immünite ve bunların alt parçası olan sitokinlerin ateroskleroz gelişimindeki rolünü detaylıca izah edilmektedir (11, 18).

Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalar ateroskleroz gelişiminde arterlerin intimalarının sadece bir lipid depozisyon yeri olmadığını aksine bizzat aterosklerotik hasar sürecinin gelişimine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Aterosklerotik bölge içerisinde subintimal aralıkta vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu hücrelerinin yanı sıra, immün hücrelerin ve diğer yangı ile ilişkili komponentlerin bulunduğu görülmüştür. En son araştırmalar, aterosklerozun hayatın çok erken dönemlerinden başlayan, uzun yıllar içerisinde gelişen, gelişiminin her aşamasında immune-yangının etki ettiği ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patolojinin oluşumuna katkıda bulunduğu bir hastalık olduğunu göstermektedir (11, 18, 23, 27).

İmmünolojik unsurların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan normal dışı immune-yangı süreci hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve son aşama olan plak yırtılması ve trombüs oluşumunda da önemli roller oynadığı bildirilmiştir (23, 28, 29, 39). İnsanda aterosklerozis çok büyük oranda genetik alt yapının, hiperlipidemi, hipertansiyon,

diabet, sigara, yaş gibi metabolik ve çevresel koşullar gibi risk faktörlerinin karşılıklı etkileşimi çerçevesinde gelişir. Bu etkileşimler sonucunda, bağışıklık sistemini hem humoral ve hem de hücrel bileşenleri harekete geçer ve endotel hücreleri ile bağışıklık sistem hücreleri arasında karşılıklı bir sinyal iletimi başlar. Endotelin cidarının risk faktörlerinden ilk olumsuz etkilenen vasküler yapı olduğu gösterilmiştir (21, 24, 25, 30, 39).

Çevresel ve metabolik risk faktörlerinin etkisine maruz kalan endotel hücrelerinden adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β) ve sitokinler (IL-1, TNF α) salınmaya başladığı araştırmalar sonucu ortaya konmuştur (11, 18, 39, 40). Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF α tarafından indüklenen ve IL-4 tarafından stabilize edilen VCAM-1 (CD 109), monosit ve T lenfositleri bağlayıcı yeteneğine sahiptir. V-CAM aracılığı ile endotele bağlanan bu inflamatuvar hücreler 'diapedez' isimli bir proses ile subendotelyal bölgeye geçerek birikirler. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir MCP-1 eksprese edemeyen transgenik deney hayvanlarında subendotelyal lipid birikiminin hemen hemen hiç olmadığı gözlenmiştir (11, 18, 39). Subendotelyal bölgede monositler MCSF etkisi altında makrofajlara dönüşürler (14, 18). T hücreleri ise (CXCL9/MIG, CXCL10/G-IP-10 ve I-TAC gibi) farklı kemokinlerin etkisi ile subendotelyal bölgeye geçerek burada yığılabirler (11, 18, 39). Makrofajlar ve T hücrelerinin intimada takılıp kalmalarında MIF isimli proteinin de önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (40).

Sitokinlerin aterosklerozdaki inflamasyona olan katkıları artık daha iyi anlaşılmaktadır. OxLDL olarak adlandırılan oksidatif ve enzimatik reaksiyonlar sonucu değişime uğrayan lipidler, yüksek derecede immünojenik olup proinflamatuvar kemotaktik faktör gibi davranarak endotel hücrelerinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır, böylece aktivasyon bölgesine kan hücrelerinin göçü ve sitokin salgılanması artmaktadır. Proinflamatuvar potansiyeli çok yüksek olan okside LDL'nin arter intimasına infiltrasyonu ile aktive olmuş makrofajlar, bu bölgede önemli proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α 'yı salgılama özelliğine sahiptirler (37, 38, 41-43). IL-1, bu özelliğiyle, düz kas hücrelerinin mediadan intimaya doğru olan hasara bağlı çizgilenmenin fibromusküler lezyonlara dönüşümünde kritik bir aşama olarak kabul edilmektedir. Bu sitokinlerin dışında düz kas hücreleri için kemotaktik özellik taşıyan bazı faktörler de salgılanmaktadır (25, 42, 43). Özellikle dayanıklı olmayan aterosklerotik plaklarda immün sistem hücreleriyle (makrofaj ve T hücreler) birlikte proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6=IL-6, tümör nekrozis faktör- α =TNF- α), kemokinlerin (monosit kemotaktik peptid-I= MCP-I),

adezyon moleküllerinin (vasküler hücre adezyon molekülü-I= VCAM-I), C-reaktif protein (CRP), CD40 ve CD40 ligandının saptanması, immün cevabın aterogenez sürecinde yer aldığını gösteren önemli delillerdir (18, 39, 42).

İnterlökin-6' nın aktive olması karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının salgınmasına yol açarak sistemik subklinik enflamasyon durumunu meydana getirir (37–39). IL-6 aktive olmuş makrofaj ve fibroblastların yanı sıra endotel hücreleri tarafından da sentezlenebilmektedir (18, 42–44). İnsan düz kas hücreleri az miktarda IL-6 sentezler; fakat endotoksin, IL-1 ve tümör nekrotizan faktör-a (TNF- α) ile uyarıldıklarında IL-6 sentezini artış gösterir (43, 45). TNF-alfa aktive olmuş makrofaj hücrelerin yanı sıra B hücreleri, T hücreleri, Doğal Katil (NK) hücreleri ve hatta düz kas hücreleri tarafından da sentezlenmektedir (18, 43). TNF- α 'nın vasküler hücreler üzerinde IL-1 etkisine benzer etkiler ortaya koyduğu ve VCAM ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (18, 43). TNF- α 'nın aterosklerotik lezyonlardaki IL-1'in inflamatuvar etkilerini tetikleme ve artırma yönünde de rol aldığı ve lipoprotein lipaz yapımını inhibe edici etkisiyle lipid metabolizmasında rol aldığı düşünülmektedir (9, 18, 43, 46).

2.4.1. SİTOKİNLER AİLESİ VE SİTOKİN SİNYAL YOLAKLARI

2.4.1.1 SİTOKİNLER AİLESİ

Günümüzde sitokinler ailesi hücrelerarası iletişimde rol alan, büyüme, laktasyon, adiposite (yağlanma) ve hematopoez de dahil çok sayıda vücut fonksiyonunu düzenleyen ve tespit edilebildiği kadarı ile 50' yi aşkın salgılanabilir faktörden oluşmaktadır (18, 47). Sitokinker farklı sınıflara ayrılır. Bunlar arasında. 1: Interlökinler (30 dan fazlası tespit edilmiştir), 2. Tümör Nekroz Faktörleri (TNF), 3. Interferonlar (IFN), 4. Koloni Uyaran Faktörler (CSF), 5. Transforme Edici Büyüme Faktörleri (TGF) ve 6. Kemokinlerdir.

Sitokinler hem doğal (innate) ve hem de kazanılmış (adaptif) bağışıklığın kontrolünde rol oynarlar. Bu nedenle, sitokinler özellikle bağışıklık ve yangı tepkimelerinin düzenlenmesinde önem arz ederler. Kazanılmış bağışıklığın en önde gelen öğeleri olan yardımcı T (Th) hücreleri salgıladıkları sitokinelere göre sınıflandırılırlar. Salgılanan sitokin tipi de (IL-2 ve IFN salgılanımı ile ilişkili olarak) ya hücre bazlı bağışıklık tepkisine (Th1 hücrelerinde) veya IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılanması ile ilişkili olarak humoral bağışıklık tepkisine (Th2 hücrelerinde) yol açar (30).

2.4.1.2 KEMOKİNLER VE RESEPTÖRLERİ

Kemokinler yapısal olarak birlerine benzeyen, hücrelerden salgılanabilen, geniş ölçüde bazik, kemotaktik (lokal etkili) sitokinlerdir. Kemokinler ilk 2 sistein a.a. kalıntısının pozisyonuna göre 4 ana gruba ayrılırlar: Bu gruplar: CC, CXC, CX3C, XC. Kemokinler endotel hücreleri gibi farklı vasküler hücrelerde ve bunun yanı sıra inflamatuvar hücreler tarafından da salgılanabilirler. Aterosklerotik plaklarda tespit edilen kemokinlerin lökositleri yangı alanına yönlendiren haberci moleküller olarak işlev gördükleri ve ayrıca lezyona gelen hücrelerin aktivitelerini etkiledikleri düşünülmektedir (48–50). Aterosklerotik lezyonlara farklı inflamatuvar hücre tiplerinin girişinde kemokinler ve reseptörleri büyük önem arz eder. Bu nedenle, bu yollara müdahale aterosklerotik sürecin önlenmesi için ilaç geliştirilmesi maksadı ile önemli hedefler sunabilir. Geçtiğimiz yıllar içinde yapılan araştırmalar sonucunda CCR2, CCR5, CCR7, CXCL8 /IL-8, CXCL10, CXCL16, MIF, CXCR1, CX3CR3, ve benzeri birçok kemokin ve reseptörünün aterosklerozun gelişim sürecinde çeşitlik şekillerde yer aldıkları gösterilmiştir (11, 18, 51, 52).

2006 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada Monosit Kemoatraktan Protein 1 (MCP-1)/CCR2 yolağına MCP-1 antagonisti, 7ND-MCP-1 ile müdahale edilerek, farelerde beslenme kaynaklı aterosklerozun önlenildiği gösterildiği gibi, gen tedavisi ile ateroskleroz ve intimal hiperplazinin sonucu olan ven greft kalınlaşmasının da engellenebildiği İnsan Safenöz Ven kültüründe gösterilmiştir (53). Kemokin reseptör setlerinin her hücre tipi tarafından eşsiz bir şekilde ifadesi, monositlerin spesifik olarak aterosklerotik alanlara göç etmesine yardımcı olan CX3CR1 gibi özel bir kemokin reseptörünün teşhis edilmesine imkan sağlamıştır (51, 54, 55). Bu nedenle CX3CR1 veya ligandı CX3CL1'in antagonistleri, aterosklerozun immune-terapi ile önlenmesi açısından ilgiye layıktırlar (18, 55–57).

CCR5 eksikliğinin ateroskleroz gelişimini spesifik biçimde baskılayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle CCR5 ateroskleroz tedavisi için için başka bir hedef molekül olabileceği düşünülmektedir (18, 58–60). 2005 yılında yapılan bir çalışmada CCR5 aracılığı ile HIV hücre girişini azaltmak maksadı ile geliştirilmiş olan ve bir CCR5/CXCR3 antagonisti olarak işlev gören TAK-779 molekülünün, aterosklerotik lezyonlara Th1 hücre girişini azalttığı ve deneysel aterosklerozu baskıladığı ortaya koyulmuştur (61).

Oksidize LDL ile ilişkiye geçen ve zara bağlı bir kemokin ve süpürücü reseptörü olarak işlev gösteren CXCL16'nın rolü ise daha tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada CXCL16'nın plazma seviyesinin azalmasının hastalarda Kardiyovasküler Hastalık gelişiminin

artması ile ilişkili olduğu iddia edilirken; daha çok örnek ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada tam zıttı sonuç bildirilmiştir (62,63). Transgenik fareler üzerinde başka bir çalışmada ise, LDL reseptör geni eksikliği zemininde, CXCL16 gen eksikliğinin, makrofaj yerlesiminin ve aterosklerotik lezyonların gelişiminin hızlanmasına ve MCP-1 düzeylerinin artmasına yol açtığı gözlemlenmiştir (64). Öte yandan, statinlerin lipid düşürücü etkileri dışında geranilgeranilpirofosfat yolağını inhibe ederek endotelial hücrelerde ve makrofajlarda kemokin yollarını engellediği gösterilmiş (52,55). Bütün bu faktörleri irdeleyen daha yeni bir çalışmada ise, zara bağlı ve plazmada çözünmüş CXCL-16'nın biyolojik etkilerinin farklı şekilde değerlendirilmeleri gerektiği ve statinlerin plazma CXCL-16 düzeylerini düşürerek immun-yangının ve ateroskleroz gelişimin önlenmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (65).

Ayrıca 2007 yılında yapılan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bugün artık bir kemokin olduğu gösterilen **IL-8'in /CXCL8** reseptörü olan CXCR2'nin aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda kuvvetle ifade edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada CXCR2 ekspresyonun proaterojenik olduğu ve CXCR2 eksikliğinin ateroskleroz gelişimine ket vurduğu ortaya çıkarılmıştır. Aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar tarafından CXCR2 ekspresyonun, bu makrofajların lezyon içersinde tutnabilmesi için gerekli olduğu sonucu ortaya konmuştur (66,67).

2.4.1. 3. Ateroskleroz Gelişiminde Eş Uyarım

Ateroskleroz kronik bir inflamatuvar hastalıktır ve T hücrelerinin uyarılarak indüklenmesi bu aterosklerotik süreçte önemlidir (68). Antijen presente eden bir hücrenin (APC) üzerinde yer alan veya bu hücre tarafından salgılanan bir molekülün antijenin yanısıra tecrübesiz (naive) T hücrelerinin uyarımı için bir uyarı (ya da ikinci) sinyal sağlaması olgusuna eş uyarım adı verilir (69). Tecrübesiz T hücrelerinin antijen-bağımlı aktivasyonu ve klonal çoğalım ile efektör T hücrelerine farklılaşması ve bu sayede efektör ve hafıza T hücrelerinin oluşumu, Antijen Sunan Hücreler (APC) tarafından ifade edilen ve T hücreleri üzerindeki reseptörler bağlanan “eş uyarım (costimulator)” molekülleri tarafından sağlanan sinyallerle temin edilir (70).

Ayrıca, antijene yönelik T-hücre cevaplarının APC'ler tarafından ifade edilen ve T hücrelerine bağlanan ko-inhibitör (eş-engelleyen) moleküller tarafından baskılanması da olasıdır. Eş uyarım moleküllerinin en önemli iki sınıfı B7 ve Tümör Nekroz Faktörüdür (TNF). Bu moleküllerden B7 ailesinde yer alanlar T hücrelerine CD 28 (ailesi içersinde yer

alan) reseptörler aracılığı ile, TNF ailesinde yer alanlar ise TNF reseptörleri üzerinden bağlanırlar (55, 70, 71). Bu nedenle, T hücrelerinin INF-y üretiminin B7-1(CD80) ve B7-2 (CD86) eksikliğine bağlı azalması ateroskleroza inhibe eder (55, 70, 71).

CD40/CD40L immün düzenleyici yolağını direkt olarak etkileyen T hücre eş-uyarımının ateroskleroza oluşumunu da etkilediği gösterilmiştir (55, 72, 73). Yapılan bir çalışma ile CD40L plazma düzeylerinin KVH riski ile bağlantılı olduğu ve CD 40/CD40L etkileşiminin yanı sıra CD40/Mac-1 etkileşiminin de inflamasyon için alternatif bir yolak teşkil ettiği gözlenmiştir (55, 73). CD40/CD40L yolağının Endotelial Tümör Nekroz Faktör Reseptörü İlişkili Faktörler (TRAF) üzerinden etki etmesi, bu moleküllerin hepsinin aterosklerozun tedavisi için potansiyel hedef haline gelmesini sağlamıştır (55, 72).

Ateroskleroza etkileyen bir başka eş-uyarım mekanizması ise OX40 (CD134) / OX40L(CD252) yolağıdır. OX40, T hücreleri üzerinde ifade edilirken OX40 Ligandı APC hücreleri üzerinde (ve eendotelde) bulunur (55, 70). OX40L, ateroskleroz şiddeti ile ilişkilendirilmiş olup; OX40L'yi fazla sentezleyen farelerde daha büyük, OX40L üretemeyen transgenik farelerde ise daha küçük aterosklerotik lezyonlar gözlenmiştir (55, 68, 74, 75). LDL reseptör geni etkisiz hale getirilen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, OX40L'i çok fazla eksprese eden fareler anlamlı şekilde daha büyük aterosklerotik lezyonlar gösterirken, monoklonal antikorlar kullanılarak OX40L'nin baskılanması sonucu aterosklerotik lezyonların oluşumu azaldığı bildirilmiştir (55, 68). OX40/OX40L yolağına yapılan müdahale ile aterosklerozun azaltılmasında temel mekanizmanın altında IL-4 azalması ve IL-5 artışına bağlı olarak modifiye LDL'e karşı koruyucu antikor (IgM) üretiminin artması olduğu gösterilmiştir (55, 68).

CD28 aile üyesi olan "uyarılabilir eş-uyarım molekülü" ICOS (CD278) ve onun ligandı olan B7 aliesine mensup "ICOS ligandı (CD275)", T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde önem arz ederler (55, 70, 76). LDL reseptör geni gayri faal hale getirilmiş transgenik farelere, ICOS-noksan kemik iliği nakil edildiğinde, farelerin Treg sayısındaki ve etkiliğinde azalma sonucu ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gösterilmiştir. (55, 70, 76). Anılan çalışmaların hepsi, aterosklerozun önlenmesi için eş-uyarımli yolaklarda müdahale etmek maksadı ile yeni ilaç tedavileri geliştirilmesinin olası olduğunu göstermektedir (55, 70).

2.4.2. ATEROSKLEROZDA SİTOKİN ÜRETİMİ

Aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin yer aldığı gösterilmiştir. (4, 11, 18, 77–79). Bağışıklık sistemine ait dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, mast hücreleri ve T hücreleri v.b. arterler çeşitli dokularda dolaşırken karşılıklı belirli antijen desenleri çıktığında karşılaştığında ilk verdikleri tepki doğal bağışıklık yanıtını oluşturur doğal bağışıklıktır (39, 69, 80). T hücresi bir antijenle karşılaşp bağlandığında bir dizi sitokin salınarak enflamatuvar bir yanıt oluşmaktadır. Süpürücü (scavenger) ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörler olarak tanımlanmışlardır (39, 80, 81). Doğal bağışıklık yanıtın aterosklerozu ilk tetiklediği aşamada, süpürücü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesinde rol oynarlar (39, 80, 81). İlaveten aynı yolak NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel faktörü aktivasyonu ile, monosit göçünü ve makrofaj/köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetikleme özelliğine sahiptir. Makrofaj/köpük hücrelerinin sitokinler salgılaması ile devam eden bu süreç düz kas hücrelerinin aktivasyonuna, ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks degradasyonu ve fibrozise neden olmaktadır (17, 39, 80–82). TLR'lerin ve özellikle TLR4'ün, koroner aterotrombotik plaklarda, intima ve adventisya tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlardamevcudiyetleri gösterilmiştir (11, 39, 83–85).

Doğal bağışıklık sistemine göre daha özelleşmiş bir sistem olan adaptif bağışıklık sistemi, T ve B hücrelerinin özel reseptörleri aracılığıyla birbirleri ile etkileşimlerini ve tanımlanmış olan yabancı antijenleri karşı spesifik immünoglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içerir (39, 69). Adaptif bağışıklık sistemi, oksidize olmuş lipoproteinler, 'heat-shock' proteinleri, beta2 glikoprotein 1b ve çeşitli mikroorganizmaların yüzeylerinde yer alan özel desenler tarafından uyandırabilir (39, 69). Aktive . CD4 (+) T hücreleri, interferon gama, lenfotoksin, CD40 ligand ve TNF- α , IL-1 ve IL-5 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salgırlar. Böylece aterogenez sürecini daha da ileriye götürken, plak destabilizasyonuna yol açarak ve trombojeniteyi yükseltirler (11, 18, 39). Sitolitik CD8(+) T hücreleri ise hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine ve sitolizineneden olmaktadır (39, 69, 82, 86). Onların hedefinde yer alan bu hücrelerin ölümünün plak gelişimine ve aterosklerotik komplikasyonlar katkıda bulunmaktadır (39, 69, 82).

İmmün sistemin bazı komponentleri ise antienflamatuvar etkiye sahiptir. Örneğin, Interlökin 5, Interlökin 10, Transforming Growth Factor Beta ve B hücreleri antiaterosklerotik

ve antienflamatuvar ve antiaterojenik yapılar olarak tanımlanmıştır. Antienflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise ateroskleroz gelişine ket vurulabilmesi söz konusu olabileceği düşünülmektedir (4, 11, 18, 39, 84–86).

2.4.3. İNSAN ATEROSKLEROTİK PLAKLARINDA SİTOKİN VE SİTOKİN RESEPTÖRLERİ

Sitokin kelimesinin literature girmesinden yaklaşık 6 yıl sonra aterosklerotik plakta sitokinlerin olduğuna dair ilk bulguyu Hansson ve arkadaşları 1980’li yıllarda yapmış oldukları çalışmalarla gösterdiler (18, 87–89). Daha sonraki yıllarda ileri teknikler kullanılarak (İmmünohistokimya, in situ hibridizasyon, ve RT-PCR gibi) PDGF, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 (CCL2), IFN- γ , ve M-CSF gibi büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin aterosklerotik plakta olduğu tesbit edilmiştir. 1999 yılında yapılan bir çalışmada ilerlemiş aterosklerotik plaklarda Th1 ve Th2 sitokinlerinin mevcudiyetleri araştırılmış ve plakların % 50’sinde IL-2 ve daha az miktarlarında ise IFN- γ ’nın var olduğu göstermiştir. Öte yandan, IL-4, IL-5 TNF- β ’nin çok nadir olarak aterom plaklarında var olduğu; ancak IL-10 varlığının hiçbir plakta görülmediğini açıklamışlardır (18, 42). Fakat, başka bir çalışmada IL-10 aterom plağında gösterilmiş olup inflamatuvar meditörlerin azlığı ile aralarında bir işbirliği olduğu da saptanmıştır (18, 90). TGF β tüm aterosklerotik plaklarda yaygın olarak tespit edilirken TGF β 2 izoformunun diğerlerine göre daha sık görülüp daha yüksek intensite gösterdiği bildirilmiştir (91). Araştırmacılar buradan yola çıkarak TGF β ’nin aktif olarak ortama salgılandığını göstermişlerdir (18, 91).

Aterosklerozda antiinflamatuvar olan IL-10 ve TGF β ’nin rolünün de incelendiği fare modellerinden proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin aterosklerozun gelişiminde etkili olabileceğini sonucu çıkarılmıştır galkin (11, 18, 92, 93). Fareler üzerine yapılan çalışmada proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler karşılaştırıldığında aradaki dengenin kolesterolden zengin yiyecek alındığında bozulduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin antiinflamatuvarlara göre belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (18, 93, 94). Bu bulgudan pro ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliğin aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde rolü olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (11, 18, 94). Bütün bunlar aterosklerozda sitokin ve kemokinlerin çeşitli hücreler tarafından farklı genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak nasıl ifade edildiklerini anlayabilmenin anlamak hastalığın seyrini anlamak açısından önemli olduğunu göstermektedir (11, 16, 18, 39).

2.4.4. SİTOKİNLERİN PLAK GELİŞİMİ VE STABİLİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

2.4.4.1. Proinflamatuvar Sitokinler

2.4.4.1.1. TNF- α : Potent pro inflamatuvar etki gösteren sitokindir. Esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. İnsan aterom plağında izole edilmesiyle TNF- α 'nın izole edilmesiyle aterosklerozda yer aldığı görüşü desteklenmiştir (95). Deneysel olarak hem TNF eksik, apoE geni gayrıfaal transgenik farelerle yapılan çalışmalarda, TNF-/- apoE-/- farelerin aortik sinüslerindeki aterosklerotik lezyon boyutunun yalnız apoE -/- farelerinkine göre ICAM-I, VCAM-I ve MCP-I ekspresyonundaki azalmayla ilişkili olarak belirgin derecede küçük olduğu anlaşılmıştır (11, 18, 96). Schreyer ve ark. aterojenik diyetle beslenmiş TNF-R1 (p55) eksik C75BL/6 dişi farelerde vahşi-tip (wild type) C75BL/6 farelere göre daha geniş lezyonlar geliştiği gösterilmiş ve buna bağlı olarak TNF-R1 sinyalizasyonun aterosikleroza karşı koruyucu özelliğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Ancak aynı grup TNF- α veya TNFR2 (p75) eksikliğinin lezyon gelişimini etkilemediğini belirterek TNF ligand ailesinin başka üyesi olan lenfotoksin α (LT- α , TNF- β) eksikliğinin küçük lezyonlarla ilişkili olabileceği savını ileri sürülmüştür (18, 97, 98).

TNF- α 'nın ateroskleroz üzerine etkisinin bir muhtemel açıklaması da TNF- α 'nın makrofajlarda çöpçü reseptör gen ve protein ekspresyonunun downregülasyonuna yol açmasından kaynaklanmaktadır (18, 99, 100). Bu 'downregülasyon' makrofajlardaki LDL tutulumunun ve köpük hücre oluşumunun azalması ilkesine dayanmaktadır. Vahşi hayvanlarla (yabani tip transgenik farelerle) karşılaştırıldığında TNF-/- farelerde kolesterol düzeylerinde 46% belirgin artış olmasına rağmen TNF- α eksikliğinin etkisinin yokluğu dikkate değer olduğu gözlenmiştir (18, 97, 98). TNF- α 'nın aterosklerozisteki zararlı etkilerinin gösterilmesi amacıyla Cannuli ve ark.ları (2004) TNF- α 'nın transmembran şekli olan tm-TNF- α 'nın erken aterosklerotik lezyonların gelişimindeki rolünü tanımlamışlar ve çikolata içeren yüksek yağ içerikli diyetle beslenmiş C57BL/6 farelerde aterosklerotik lezyon sertlik derecesini sırasıyla vahşi-tip fare >tm-TNF- α fare > TNF- α -/- farelerde göstermişlerdir (11, 18, 96, 101).

Yine yakın zamanda yapılan bir çalışma sonucunda TNF'in membranda yerleşik ve salgılanabilir formlarının farklı roller ortaya konulmuş ve TNF- α 'nın ateroskeloroz gelişimini etkilediği ve bunun için TNF- α 'nın kesime uğramasının önemi gösterilmiştir (11, 102).

2.4.4.1.2. IL-1: Prototipik pro enflamatuar sitokin olan IL-1'in IL1- α ve IL 1- β diye adlandırılan 2 alt tipi vardır. Her ikisinin etkileri benzer olmasına rağmen aynı değildir (103) Reseptörlerine (IL1-R) bağlandıktan sonra sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine ve ayrıca endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile oluşan geniş etki spektrumuna yol açarlar. IL-1'in patojenik rolü, kolesterolden zengin diyetle beslenmiş subkutan rekombinant IL-1ra (resptör antagonisti) alan ve apoE geni noksan farelerde ve yüksek seviyede IL-1ra ifade eden transgenik farelerle çiftleştirilmiş LDLr geni nokasan veya apoE geni noksan farelerde incelenmiştir (18,104–106). IL-1ra'nın aşırı ekspresyonu aterosklerotik lezyon boyutunda yaklaşık %50-%70 azalma sağlamasına rağmen total kolesterol düzeyini yaklaşık % 50 artırmaktadır. Buna karşılık, vahşi-tip (wild type) farelerle karşılaştırıldığında, IL-1ra geni eksik olup kolesterol/çikolata diyeti ile beslenmiş transgenik farelerde non-HDL kolesterol düzeylerinde 3 kat azalmaya ve köpük hücre alanında artışa yatkınlık saptanmıştır (18,104). Bütün bu bulgular IL-1'in farelerde ateroskleroze yatkınlığa yol açtığını net bir şekilde gösteren bulgulardır (11, 18, 107).

2.4.4.1.3. IL-2: Th 1 lenfositler tarafından üretilen bir pro-enflamatuar sitokindir (95). IL-2 uzun süreden beri T- hücre büyüme faktörü olarak bilinmekteydi ancak IL-2 eksikliğinin şaşırtıcı bir şekilde büyük öneminin olmadığı saptanmıştır (18,108). IL-2'den veya reseptörlerinden (IL-2R- α /CD25 ve IL-2R β) yoksun transgenik farelerde normal T hücre gelişiminin lenfoproliferatif hastalık gösterdiği izlenmiştir (18, 109). Bu bulgular bize IL-2'nin self-tolerans kontrolünde etkili olduğunu kanıtlamaktadır. IL-2'nin Treg hücrelerinin primer büyüme faktörü olarak çalışmasında kritik rol aldığı bilinmektedir (18,110,111). IL-2 aterosklerotik plaklarda eksprese olduğu bilinse de aterogenezdeki direkt görevi konusunda halen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Sadece bir çalışmada, aterojenik diyetle beslenmiş farelerde IL-2 veya anti-IL-2 antikollarının intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında lezyon boyutlarının sırasıyla arttığı veya azaldığı gözlemlenmiştir (18,112). IL-2'nin Treg'ler ve lipid metabolizması ve aterogenez üzerindeki net görevi konusunda sonuca varmak içindaha fazla dnyssel çalışmaların yapılması gerekebilir (11, 18).

2.4.4.1.4. IL-6: Çok fonksiyonlu sitokin olan IL-6 immun cevabı, akut faz reaksiyonunu ve hematopoezis'i düzenler (95). Ayrıca IL-1 tarafından da indüklenebilir. IL-6'nın yağlı lezyon gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (18, 113). Bazı fare deneylerinde fizyolojik sınırların ötesinde düzeylerde IL-6 ile tedavisinde yağlı-çizgi boyutunda yaklaşık beş kat artış

saptanırken, düşük veya yüksek-yagli diyet ile beslenmiş apoE-/- farelerde iki kat artış gözlenmiş olup bu bulgular IL-6'nın proaterojenik bir sitokin olduğunu düşündürmektedir (18, 113). Ayrıca yine başka çalışmada koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğu tesbit edilmiştir (95). Diğer taraftan 1-yaşındaki IL-6-/-apoE-/- fareler gelişmiş plak oluşumuna yatkınlık göstermektedirler (114, 114, 115). IL-6-/-apoE-/- farelerdeki artmış aterosklerozun plağın düşük kolesterol içeriği, azalmış IL-10 sentez ve salınımı, inflamatuvar hücrelerin aterosklerotik plağa azalmış göçü ile ilişkili olduğunu göstermiştir (115). Bir yaşında farelerde daha fazla kalsifiye lezyonlar görülmektedir (114). IL-6+/+apoE-/- farelerle karşılaştırıldığında, 16 haftalık genç IL-6-/-apoE-/- farelerde yağlı-çizgilerde belirgin farklılık gözlenmemiştir. Benzer şekilde, IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olarak algılanmakta ise de, IL-1ra sentezini indüklemesi ve çözünür TNFR salınımına yol açması sebebiyle anti-inflamatuvar sitokin olarak da kabul edilmektedir (11, 18, 116-118). Aynı zamanda IL-6'nın makrofaj SR-A'yı (Süpürücü Reseptör A) inhibe ettiği gösterilmiştir (18, 119). Lipid metabolizmasının düzenlenmesinde IL-6'nın oynadığı rollerin çalışma sonuçlarında karşılıklıya yol açmış olabileceği değerlendirilmektedir (11). Sonuç olarak, IL-6'nın aterosklerozan ve ateroskleroprotektif etkileri mevcut olabilir. Bu bilgiler ışığında bugün IL-6'nın aterogenezdaki rolü henüz tam açıklık kazanmamıştır (11, 18).

2.4.4.1.5. IL-12/IL-18/IFN- γ : Yapılan araştırmalar IL2/IL8/IFN- γ 'nın aterogeneizde önemli sorumluluklar üstlendiğini göstermiştir (120, 121). ApoE -/- transgenik farelerde IFN- γ reseptör eksikliği aterosklerotik lezyon boyutunda azalma bağlantılı olup kolesterolden zengin diyetle indüklenmiş aterosklerotik LDLr-/- farelerde de aterosklerotik lezyon boyutunun anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (18, 120, 121). Diğer taraftan apoE noksan farelerde intraperitoneal IFN- γ uygulanması aterosklerozisi artırmaktadır (18, 122). IFN- γ pleiotropik sitokindir ve aterosklerotik plaklardaki monosit / makrofaj, Th 1 hücreleri ve Doğal katil hücrelerin üzerinde ekspresyonu bulunmuştur (95). Ayrıca, sadece erkek farelerde aterogenezi arttırdığı gözlemlendiği için, cinsiyete özgü olarak aterogenezi etkilediği düşünülmektedir (18, 123). Ancak, daha önce iki çalışmanın sonuçları dişi farelerde IFN- γ 'nın aterogenez üzerine etkileri konusunda birbirine zıt düşmektedir (18, 120, 121). IFN- γ , T ve NK hücrelerde IL-12 ve IL-18'in sinerjistik aktivasyonu sonrasında üretilen bir Th1 sitokindir. İlginç olan, IL-12 ve IL-18'in her ikisinin de proaterojenik olduğudur. ApoE noksan transgenik farelerde IL-12'nin aterosklerozun erken fazlarında etkili olduğu belirlenmiştir (18, 124). Vahşi tip (Wild-type) transgenik apoE noksan farelerle

karşılaştırıldığında, 40 haftalık farelerde eşit lezyon boyutu gözlenirken 30-hafta IL-12 noksan ve aynı zamanda apoE noksan transgenik farelerde artmış lezyonlar gözlenmiştir (18, 124). 12/15 lipooksijenaz eksikliği yüzünden makrofajların IL-12 sentezinin bozulduğu, Apobec1 noksan ve LDLr noksan transgenik farelerde plak oluşumunu azaldığı ve ApoE noksan transgenik fareler IL-12 enjeksiyonun lezyon gelişimini arttırdığı gözlemlenmiştir (18, 125, 126). ApoE noksan farelerde IL-18 verilmesi sonucu aterosklerotik lezyon boyutunu artırmakta ve IL-18'in endojen inhibitörü olan IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP)'nin aşırı ekspresyonu plak içeriğinde meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak aterosklerozun azaldığı gözlenmiştir. Hem IL-18 eksik ve hemde apoE noksan transgenik farelerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; yalnızca apoE noksan transgenik farelerle kıyaslandığında, IL-18 Bağlayan Proteinin aşırı ekspresyonu ile IL-18 sinyalizasyonunun engellenmesi sonucu daha küçük ve daha dayanıklı lezyonlar görülmektedir (18, 114). IL-18'in proaterojenik etkisine IFN- γ 'nın aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle ekzojen IL-18 verilen IFN- γ eksik apoE noksan farelerde aterogenez kesilmiştir (18, 123). Ancak, T hücre yokluğunda IL-18'in proaterojenik etkisi görülmektedir (18, 126). İzotonik tuz çözeltisi enjekte edilen farelerle karşılaştırıldığında, intraperitoneal IL-18 enjekte edilen SCID/apoE noksan transgenik farelerde daha geniş lezyonlar görülmüş ve dolaşan IFN- γ 'nın arttığı saptanmıştır. IFN- γ 'nın ana kaynağının makrofajlardan sentezlenen NK hücreleri olduğu bildirilmiştir (11, 18, 127). Bunun dışında IL-18'in IFN- γ , IL-12, makrofaj ve Th hücreleriyle sinerjik iletişimde olduğu gösterilmiştir (95).

2.4.4.1.6. CD40/CD40L: CD40, aterosklerotik alanlarda bulunan makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde hücrelerde ifade olmakta ve T lenfositleri, trombositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi farklı hücreler tarafından ifade edilen CD40 reseptörü CD40L (CD154)'nin bağlanması ile aktive olmaktadır (11, 18, 73, 78). Hem CD40 hem de CD40L insan aterosklerotik plaklarında bulunmakta olup CD40L'nin ana kaynağı trombositlerdir. CD40L istirahatte trombositlerde gizlenmiştir, ancak ADP, trombin veya kollajen gibi agonistlerin varlığında trombosit yüzeyinde yer değiştirmektedir. Trombosit zarına gelen CD40L dakikalar veya saatler arasında değişen bir sürede trombosit yüzeyinden ayrılır ve çözünebilen CD40L (sCD40L)'yi oluşturur. CD40L aktive olmuş lökositlerden de oluşabilse de %95 kaynağı trombositlerdir (11, 18, 128). Trombosit türevi olan sCD40L endoteli aktive edemezken, zara bağlı olan CD40L Endotel Hücrelerini aktive etmekte ve adezyon moleküllerinin, proinflamatuvar sitokinlerin ve

kemokinlerin artışı düzenlemektedir (18,129,130). Bu durum aktive trombositlerin yüzeyinden CD40L'nin ayrılmasını takiben gelişen vasküler inflamasyonu sınırlamaktadır (18,129,130). Ancak, apoE noksan ve LDLr noksan transgenik farelerde CD40/CD40L ilişkisinin aterosklerozdaki rolü net olarak gösterilmiştir. LDLr noksan farelerde CD40L antikorlarının verilmesini takiben aterosklerozun erken safhalarında aterosklerotik lezyonlarda gelişiminin durduğu gösterilmiştir (18,129,130). Vahşi tip (Wild-type) apoE noksan transgenik farelerdeki plaklarla karşılaştırıldığında, CD40L noksan apoE noksan farelerde gelişmiş plakların sayısında azaldığı, daha dayanıklı bir fenotip izlediği ve bunun da azalmış makrofaj ve T lenfositlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (18,129-131). Vasküler hücreler ve lökositlerde CD40L'nin aterogenezdeki rolünü değerlendiren bazı çalışmalar hemopoetik hücrelerde CD40L eksikliği aterosklerozu etkilemediğini göstermiştir (18,132-134). Bu durum nonhemopoetik hücrelerdeki CD40L ekspresyonunun CD40L'nin proaterojenik etkilerinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (18,132-134).

2.4.4.1.7. Osteopontin (OPN): Eta-1 olarak da bilinen OPN (erken T lenfosit aktivatörü), Th1 immünesinden sorumlu pleotropik bir sitokin olarak tanımlanmaktadır (11,18,135). OPN poroinflamatuvar proaterojenik bir sitokin olduğu gösterilmiştir. OPN özel olarak aterosklerotik lezyonlara makrofaj göçü ile ilişkili erken inflamatuvar safhaları düzenlemekten sorumlu olabileceği açıklanmıştır (11,18,136,137).

2.4.5. ATERSOKLEROZDA SİTOKİNLER VE ADAPTİF İMMÜNİTE

2.4.5.1. Düzenleyici T hücreleri:

T hücrelerinin aterosklerozun başlamasında ve gelişimine katkıları konusunda kanıt vardır. Ancak, T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen Treg'lerin aterosklerozdaki potansiyel konumu halen tartışmalı bir noktadır (55,138). Treglerin aterosklerozdaki yeri hakkında bugüne kadar önemli pek çok çalışmalar yapılmıştır.. In-vitro olarak hem naturel hemde periferde indüklenmiş Treg'lerin T hücre proliferasyonundaki dengeleyici rolüyle Treg'ler efektör T hücrelerine karşı koyabilir. Bu görüşten yola çıkılarak Treg'lerin aktivasyonun sağlanması aterosklerozda tedavi açısından ilgi çekici bir immünoterapi tedavi şekli olabileceği son dönemlerde düşünülmeye başlanmıştır. (55,139,140)

Treglerin 3 temel alt grupları vardır. Bunlar CD4+CD25+Foxp3+ T hücreleri (doğal Tregler), tip 1 Tregler ve periferde transkripsiyonel faktör Foxp3 ekspresyonu gerektiren Th3 hücreler (adaptif Tregler)dir ve bütün bu Treglerin her tipi perifer dokuda “self tolerans” ve “otoimmunitenin” önlenmesinde gereklidir (18, 141, 142). Doğal Tregler timus kaynaklıdır. Ancak forkhead transkriptör faktör Foxp3 ekspresyonu Treglerin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olmasının yanında CD25, sitotoksik T lenfosit 4 antijeni (CTLA-4), IL-2, glukokortikoid tarafından indüklenen TNF reseptörleri gibi Treg hücreleriyle ilgili molekülleri kodlayan genin kontrolünüde sağlar (143). Bunlar esas olarak otoimmunitiyi engeller. Tip 1 Tregler transplantasyon, allerji ve otoimmünite gibi immün yanıtları düzenlerler. Doğal Treglerin düzenleyici fonksiyonları esas olarak yüzeye-bağlı “Transforming Growth Factor – β ” (TGF- β) ve CTLA-4 aracılığıyla hücre -hücre teması ile gerçekleşirken, tip 1 Tregler ve Th3 hücreleri ise supresif aktiviteleri için sırasıyla, çözünebilir IL-10 ve TGF- β bağımlıdır (144). Alt tipler olan Tip 1 Tregler ve Th3 hücreler sırasıyla nazal veya oral tolerans indüksiyonu ile arttırılabilirler.

Mallat ve Ait-Oufella’nın yayınlarında tip 1 düzenleyici ve doğal Treglerin aterosklerozun sonucu açısından belirleyici rol oynadıklarını gösterilmiştir (145, 146). Otörler çalışmalarında Treglerin delesyonun belirgin bir şekilde ateroskleroza geliştirdiğini vurgulamışlardır. Diğer taraftan, CD4+CD25+ Treglerin transferi ise ateroskleroza zayıflatılabileceği speküle edilmiştir (145, 146). Düzenleyici T hücreleri üzerine ICOS moleküllerinin rolünün ateroskleroza nasıl etkileyeceği üzerinde çalışılan konu olmuştur. ICOS-noksan ilik transferi yapılmış Ldlr-/- farelerde Foxp3+ Treglerin sayısında azalma izlenmiş ve ICOS noksanlığının aterosklerozda % 43 artışa yol açtığı gözlenmiştir (76). Aterosklerotik lezyona efektör T hücrelerini çeken bir kemokin olan CXCL10 eksikliğinin plak içindeki Treglerdeki göreceli artışı nedeniyle küçük plakları indüklemektedir (147, 148). Aterosklerozda tedaviye yönelik bir adım olarak düzenleyici T hücrelerini güçlendirmeye yönelik olarak yapılan yakın zamanlı bir çalışmada Steffens ve ark’ları Anti-CD3 antikorları ile yapılan kısa dönem tedavinin LDL r/- transgenik farelerde self toleransı yenilediği ve aterosklerozun hem başlamasını hem de ilerlemesini azalttığını göstermişlerdir (149). Kısa dönem tedavinin hastalarda 18 aya kadar Treg fonksiyonlarını da yenilediği düşünüldüğünde Treglerin genel immünosüpresyon yokluğunda istenmeyen immünite inhibisyonu konusunda umut verici olması bu tedaviyi aterosklerozun immunomodasyonu için olası tedavi seçeneği olduğuna işaret eder (150). Bu çalışmalar CD4+CD25+Foxp3+ Treg hücrelerinin fonksiyonlarını in vivo attırmaya dönük yaklaşımlardır.

Bir diğerk strateji okside LDL'nin oral tolerans indüksiyonuna yönelik çalışmadır. Ateroskleroz ile ilişkili antijenlerin oral veya nazal olarak verilmesi Th3 veya tip 1 Treg yanıtına yol açar ve böylece HSP60 ya da p2-mikroglobulin I gibi antijenlerle beslenme ise deneysel olarak ateroskleroza azaltmaktadır (140, 151). Ateroskleroz ilişkili ana antijen olan okside olmuş LDL'nin oral yolla verilmesi ilginç olarak okside LDL'ye özellikle tepki veren Treg'lerin (CD4+CD25+Foxp3+) sayısının artması nedeniyle ateroskleroza azaltır (152, 153). Okside LDL'ye spesifik Tregler lezyon bölgesine doğru göç edip lokal olarak o bölgede efektör T hücrelerini baskılayarak ateroskleroza inhibe ederler (55, 152, 153). Daha da şaşırtıcı bir şekilde, Okside LDL'ye spesifik Tregler sadece ateroskleroz başlangıcını engellemekle kalmaz, aterosklerozun ilerlemesini de azaltırlar. Bu etki ateroskleroz ilişkili antijenler için oral tolerans gelişimini klinik açıdan desteklemektedir (68, 140, 151, 152).

2.4.5.2. Lipidler ve Doğal Katil (NK) T hücrelerinin modülasyonu:

Aterosklerozun modülasyonunda bahsedeceğimiz bir diğerk konu lipid ve glikolipid antijenlerine yanıt oluşturan ve böylece çeşitli immünolojik olaylara katkıda bulunan NKT hücreleridir. NKT hücreleri, farelerde Va14-Va28 insanda ise Va24-Va18 genleri tarafından kodlanan Va14-Ja18 alt üniteleri ile sınırlı sayıda V β zincirinin bileşmesinden meydana gelen, değişken olmayan yapıda bir T antijen reseptörün yüzeylerinde bulundurulur (55, 154, 155). NKT hücreleri makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese edilen CD1d tarafından sunulan (gliko)lipid antijenlerini tanıma özelliğine sahiptirler (55, 156, 157). NKT hücreleri glikosfingolipidlerin yapısında olan α -galaktozilserami ve glukozilseramid'in in-vivo verilmesi ile aktive olabilir (158, 159). Böylelikle aktive olmuş NKT hücreleri çok hızlı bir şekilde Th1 (IFN- γ , IL-12 ve TNF- α) ve Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) pro-aterojenik sitokinlerini de içeren bir sitokin karışımı üretir (55, 160). Ancak diğerk taraftan NKT hücrelerinin tekrarlayan aktivasyonları, deneysel otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olabilecek Th2 sitokinlerine karşı adaptif immün cevap oluşturduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (55, 151, 161). NKT hücrelerinin şimdiye kadar pro-aterojenik olduğu kanısı yaygındır. Nitekim batı tipi diyetle beslenip ateroskleroz oluşturulan farelerde, aort arkında NKT hücreleri saptanmış ve insan lezyonlarında fibröz kılıf ve lipid çekirdeğinde, özellikle dendritik hücreler ile yakın ilişkide, NKT hücreleri tanımlanmıştır (55, 162). Ama apoE-/- veya LDL r-/- farelerinin CD1d-/- transgenik farelerle (NKT hücresi noksan) çiftleştirilmesi sonucunda lezyon büyüklüğünde % 25 azalmaya neden olduğu; apoE-/- transgenik farelerde a-galaktozilseramid veya OCH (a-galaktozilseramidin sfingozin gövdeli analogu) tedavisi ile

oluşan NKT hücre aktivasyonunun lezyon boyutlarında büyümeye neden olabilecekleri de ayrı ayrı çalışmalarda rapor edilmiştir (163–165). Yakın zamanda Va 14Ja 18 T hücre reseptörü transgenik farelerden yapılan dalak kökenli NKT hücre transferi sonucunda lezyon bölgesinde % 73 büyüme tesbit edilmiştir (55, 166). İlginç olarak VanderLaan ve ark'ları lipoproteinler tarafından taşınan bir endojen lipidin NKT hücrelerini aktive ettiğini gösterdiler ve böylece lipidin tanınması veya düzeyi ile ilgili yapılacak olan bir müdahalenin aterosklerozun modülasyonunu sağlayabilme olasılığını speküle ettiler (55, 166). Bu konudaki bilgilerin yorumlanmasındaki ana odak noktası, birkaç proteinin lipid metabolizması ile ilgili olabileceği, sfingolipid aktivatör protein, mikrozomal trigliserid transfer protein ve apoE'nin CD1d aracılı lipid sunumunda önemli olduğu ve apoE-/- transgenik farelerden elde edilen NKT hücreleri ile bilgilerin yorumlanmasında zorluklar olabileceği görüşü kuvvet kazanmıştır. Dolayısıyla NK T hücrelerinin hem aterojenik hemde ateroprotektif etkileri olabileceğine yönelik bulgular mevcuttur (55, 167).

Lipidler ile immün sistemin etkileşimi çok boyutlu bir iletişimdir. S1P reseptörleri ile etkileşerek de aterosklerozdaki immün cevabı etkileyebilirler. Yakın zamanlı çalışmalarda, pekçok S1P reseptörüne yüksek afinitesi olan FTY720'nin LDLr-/- transgenik farelerde diyetle bağlı aterosklerozun gelişimini engellediği gösterildi (55, 168, 169). FTY720 aslında bazı hayvansal kronik inflamasyon modelinde yararlı etkileri ortaya konmuş, immünmodulator bir bileşiktir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki S1P reseptörleri aterosklerozun immünmodülasyonu için üzerinde çalışılması gereken bir diğer hedef alandır (55, 168, 169).

2.4.6 LİPAZ GEN AİLESİ

Lipaz gen ailesi metabolik yollar, lipid sindiriminden, emilimi, yağ asidi alınımı, lipoprotein dönüşümü ve inflamasyonu da içeren farklı olaylarda görev almaktadır. Lipolizisin mekanizması gibi temel işlemler hakkında kesin bilgilerimiz yetersiz kalırken enzim fonksiyonlarının birçok ince ayrıntısı bugünkü bilgilerimiz içerisinde çözülmüş durumdadır. Lipid metabolizması ve taşınmada lipaz fonksiyonlarının merkezi öneminden ötürü ve obezite, diabetes ve ateroskleroz gibi batı dünyası ciddi hastalıklarının implikasyonlarında lipazların normalde nasıl çalıştığını bilmek zorunluluk arzeder. Lipaz gen ailesi içteki işleme tarzını görebilmek için bize fırsat verir ve bu görüş yeni yapısal bilgilerin gelişimiyle genişlemeye devam edecektir.

Gen ailesi aminoasid benzerlikleri ve gen organizasyonları esas alınır ana olarak üç memeli lipazı pankreatik lipaz (PL), lipoprotein lipaz (LP) ve hepatik lipazdan oluşur. Aile büyüklüğü amino asit homolojileri baz alınarak yapılırsa PL-bağlı proteinler 1 ve 2, fosfatidilserin fosfolipaz A1 ve endotelial lipaz gibi proteinlerle sayı artış göstermektedir (170, 171). Her bir üyenin fizyolojik fonksiyonları tartışılmakta olduğu gibi enzimatik aktivite gösteren, substrat bağlanma yapan ve kofaktör etkileşiminde bulunan lipaz özelliklerinin sorumlu bölgeleri de tartışılmaktadır.

Birçok lipaz gen ailesi üyesinin kristallenmesi thioesteraz ve esteraz süper aile enzimlerine ait olan aileyi oluştururlar. Bu süper aile, amino asid dizisi ve tersiyer yapı esas alınarak oluşturulur ve doğada en kalabalık ailelerden birini temsil eder.

Lipazlar, trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol esterler gibi suda çözünmeyenlerin ester bağlarını hidrolize eden suda çözünür enzimler olarak tanımlanmıştır (172).

2.4.6.1 ENDOTELYAL LİPAZ GEN YAPISI

Endotelial lipaz enzimi LIPG geni tarafından kodlanmıştır. İnsanda LIPG lokusu 18. kromozomda q 21.1 bölgesinde yer almaktadır. Endotelial lipaz enzimi ise 500 amino asit kalıntısından meydana gelmiştir (3, 173).

Endotelial Lipaz lipoprotein ve hepatik lipaz gibi proteinlerin trigliserid lipaz ailesine ait bir üyesidir. Endotelial lipazın isimlendirilmesi endotelial hücrelerin yüzeyindeki bulunuşu baz alınarak yapılmıştır. Bu isimlendirme endotelial lipazı hepatik ve lipoprotein lipazdan ayırır. Endotelial lipaz heparinli kapalı katalitik triad, trigliserid bağlanma noktası ve sistein kalıntısı ile karakterize edilmiştir (174, 175).

2.4.6.2 ENDOTELYAL LİPAZ VE HDL İLİŞKİSİ

Endotelial lipaz (EL), lipaz gen ailesinin yeni üyesi olarak yakın bir zamanda klonlanmış ve plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri (HDL) düzeyini düzenlemede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (3, 174, 175). Endotelial lipazlar HDL'yi diğer bütün lipoproteinlerden daha iyi şekilde hidrolize etmelerine rağmen primer olarak fosfolipidleri hidrolize ederler. HDL'nin farklı altfraksiyonları pro ve anti inflamatuvar etki gösterirken endotelial lipaz ateroskleroz gibi proinflamatuvar durumlarda lipoprotein metabolizmasına etkili olarak görev alırlar. Hayvan modellerinden LIPG (endotelial lipazı kodlayan gen) ekspresyonunu ve HDL kolesterol seviyelerini büyük ölçüde etkileyerek farede endotelial

lipaz delesyon ya da insersiyonunun HDL kolesterol seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (3, 174–177).

Endotelyal lipaz lipoprotein ve hepatik lipazlara hem yapı hem de fonksiyon olarak benzemektedir. Primer olarak endotelyal hücrelerden salgılanarak hücre yüzeyinde işlevseldir ve fosfolipaz A1 aktivitesi gösterir. EL'in aşırı ekspresyonu HDL kolesterol düzeyini düşürürken EL hareketinin engellenmesi HDL kolesterolünün düzeyini yükseltir. Pro-inflammatuar sitokinler plazma HDL kolesterol düzeyini EL aktivitesini artırarak bastırdıkları düşündürülen veriler mevcuttur (3, 174–177). Diğer bir yandan, fiziksel egzersiz ve balık yağı (eikosanpentaenoik asid ve dokosahekzaenoik asid) gibi metabolik unsurların EL aktivitesini bastırır ve plazma HDL kolesterol düzeylerini arttırabileceği belirtilmiştir (178, 179). Böylece EL, HDL kolesterol düzeylerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynarak böylece ateroskleroza ilerlemesi ve gelişiminde de etki gösterdiği düşünülmektedir. Özel endotelyal hücrelerde EL hareketi ve ekspresyonu 'ateromanın patchy' doğasını ve özellikle koroner arteri lokal olarak anlatarak aterosklerozun başlaması ve ilerlemesine karar verir. HDL, EPA ve DHA ateroskleroza engellediği bilinen endotelyal nitrik oksit (eNO) ve prostaskilin (PGI) sentezini artırır. Ayrıca proinflammatuar sitokinler eNO ve PGI'yı inaktive ettiği bilinen serbest radikal oluşumunu artırır. Bu şekilde, aterosklerozda EL ile pro ve anti inflammatuar sitokinler, çoklu doymamış yağ asitleri arasındaki etkileşim ve endotelyal hücrelerin NO ve PGI üretimine yeteneği olması, serbest radikallerin hareketlerini nötralize etmede önemli rol oynadığı söylenebilir (3, 174–177, 179, 180).

2.4.6.3 ENDOTELYAL LİPAZ VE İNFLAMASYON MEDİYATÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Bilindiği üzere HDL damarları ateroskleroz gelişimine karşı korur. HDL tarafından koruyucu hareketlerden bazıları transport aracı olarak kolesterol karaciğere periferiden uzaklaştırmasını sağlar, LDL'yi oksidasyondan korur, inflamatuvar cevabı inhibe eder ve endotelial hücreler tarafından adhezyon moleküllerinin üretimini düzenler Endotelial hücrelerden anti aterojenik molekül olan nitrik oksidin üretimini kolaylaştırır.

Gen hedefleme çalışmaları EL inaktivasyonu sonucunda plazma HDL kolesterolünün arttığı ve apolipoproteinler A-I ve E, fosfolipid transfer protein için down-regüle edilmiş transkriptler, up-regüle edilmiş hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz, plazma lesitin:kolesterol asiltransferaz değişmeden kalarak HDL aralığının düşürüldüğü gösterilmiştir. Öte yandan, İnsanlardaki EL geni 584C/T tek-nükleotid polimorfizmi ve kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki tespit edildiği ileri sürülmüştür (3, 174–177, 179, 180).

Düşük düzeydeki sistemik inflamasyon obezite, insulin direnci, tip II diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarda oluşur. Bütün bu koşullarda, sadece CRP plazma düzeyleri değil, IL-6 ve TNF- α artışı görülür; ancak plazma HDL düzeylerinde bu duruma eşlik eden bir azalma söz konusudur. Aslında plazma CRP, IL-6 ve TNF- α ve HDL düzeyleri arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir (178, 179). Bu durum, HDL düzeylerinin, immun yangı ile ilişkili olan obezite, insulin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, KAH ve metabolik sendrom X gibi düşük seviyedeki sistemik inflamatuvar koşullarda azalması ile paralellik gösterir. Balık yağı (uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, LCPUFA'lar, eikosapentaneoik asit (EPA) ve dokosahekzaenoik asid (DHA) besin takviyesinin, lipoprotein lipaz, hepatik lipaz ve olasılıkla EL aktivitesini düşürebilecekleri belirtilmiştir (178, 179). Buna ek olarak EPA/DHA besin takviyesinin, IL-6 ve TNF- α üretimini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin endojenik regülatörü olarak görev yapabileceği ileri sürülmüştür (178, 179). Öte yandan, TNF- α ve IL-1 β 'nın doza bağlı şekilde Endotelial Lipaz ekspresyonunu arttırdığı ve bunun da HDL seviyelerini düşürdüğü daha önce gösterilmiştir (178, 179, 182, 183). Ayrıca yine geçmişte hasta ve kontrol grupları üzerinde yapılan bir çalışmada plazma CRP ve IL-6 seviyelerindeki artışın Endotelial Lipazın plazma düzeylerinde artması ve HDL seviyelerinin düşmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (184, 185).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. SEÇİLEN ÖRNEKLERİN TANIMI

Bu çalışmada iki örnek grubu kullanılmıştır. Birinci grupta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen stenozla seyreden koroner arter hastalığı tanısı konmuş 107 hastadan ve 76 kişiden oluşan normal popülasyonda herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan kontrol grubundan oluşturulmuştur. Klinik parametrelere ait ayrımlar yukarıda belirtilen klinik tarafından yapılmış olup, kan örnekleri bu birim tarafından sınıflandırılarak İstanbul Üniversitesi DETAE Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. İlgili birimlerce hastaların seçiminde izlenen kriterler aşağıda özetlenmiştir.

Kontrol Grubu: Herhangi bir iskemik kalp hastalığı bulgusu, hipertansiyon, lipid anomalisi, metabolik rahatsızlık (DM, böbrek yetersizliği, KC yetersizliği vs.), ailede bilinen erken yaş iskemik kalp hastalığı lipid metabolizma bozukluğu ve hipertansiyon bulgusu olmayanlar kontrol grubuna alınmıştır.

Hasta Grubu: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD tarafından takip edilen koroner arter stenozlu hastalar çalışma grubu olarak değerlendirilmiştir.

Seçilen olgulardan 10 ml'lik kan örnekleri EDTA'lı ve kuru tüplere toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinden Endotelyal Lipaz gen polimorfizlerini saptamak için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Polimorfizmi Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve agaroz jel elektroforezi yöntemleri kullanılmıştır. Kuru tüplerle alınan kan örneklerinden santrifüjleme ile serum elde edilmiş ve ayrılan serumdan Endotelyaz Lipaz, Interlökin 1- β , Interlökin 6, , Interlökin 8 ve TNF- α düzeylerinin tayinleri yapılmıştır.

2.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), Hidroklorik asit (% 37 Merck K-13190114), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), dNTP seti (MBI Fermentas), Dietileter (Merck), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99 Tekel), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Hidrojen peroksit (%35 Merck K-22035097), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyumbisülfid (Sigma S-9631), Sodyum doedasil (lauryl) sulfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Trizma

baz (Sigma T-1503), Taq polimeraz (Fermentas, EPO402), Metaphor agaroz (FMC 50182), Xylene cyanol (Sigma X-4126), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Merck), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), Amonyum sülfat (Sigma A 5132), NdeI restriksiyon enzimi (New England Biolabs), primer dizileri (MBI Fermentas), Elisa kemoluminesans kitleri ; TNF- α , IL-8, IL-1 β , endotelyal lipaz (İnvitrogen)

Kullanılan Primerler: Endotelya lipaz geninde EL-584C/T polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir.

İleri primer: 5'- CATGAGCTGAGATTGTTGTCAGTG-3'

Geri primer: 5'- CAGTCAACCACAACACTACATTGGCGTCTTTCTCTCAT-3'

2.3. KULLANILAN GEREÇLER

Elektroforez için güç kaynağı, Hassas terazi (Shimatsu), Isıticılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), PZR cihazı (Applied bioscience techne), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Brand), Falkon santrifüj (Hereaus), Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), Vorteks (Nuve mix), Elektroforez Sistemi (LKB 2013 miniphor electrophoresis, LKB 2012 maxiphor electrophoresis), ELISA okuyucu ve yıkayıcı (Mediopec), Luminex (Biorad).

2.4. ÇÖZELTİLER

2.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

2.4.1.1. Eritrosit Parçalama Tamponu (Lysis Buffer)

8.74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat, 200 μ l 0.5 molarlık Etilen diamine tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre ddH₂O eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak 120⁰C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra +4⁰C'de saklanmıştır.

2.4.1.2. 0.5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0)

186.1 gram Etilen diamin tetra asetat (EDTA) tartılarak beher içine alındı ve 800 ml ddH₂O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı sodyum hidroksid çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

2.4.1.3. Molar Sodyum Klorür (NaCl) Çözeltisi

233.6 gram Sodyum klorür tartılarak erlene alındı. Üzerine 800 mililitre ddH₂O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

2.4.1.4. Lökositleri Parçalama Tamponu (White Blood Cell Buffer-WBL)

25 mililitre 4 molar sodyum klorür ve 50 mililitre 0,5 molar 50 mililitre Etilen diamin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda sıcaklığında saklandı.

2.4.1.5. 1 Molar Tris Tamponu (stok)

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42 mikrolitre hidroklorik asit ile yaklaşık 800 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120⁰C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra kullanılmıştır.

2.4.1.6. 9,5 Molar Amonyum Asetat Çözeltisi

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH₂O ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4⁰C'de saklandı.

2.4.1.7. %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi

10 gr sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80 mililitre ddH₂O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7.2'ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda sıcaklığında saklandı.

2.4.1.8. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 miligram proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH₂O ile 1 mililitreye tamamlandı. -20 °C’de saklandı.

2.4.2. Agaroz Jel Elektroforezi’nde Kullanılan Çözeltiler

2.4.2.1. Etidyum Bromür (10 mg/ml)

10 gram etidyum bromür tartılarak steril ddH₂O ile 10 mililitreye tamamlandı.

2.4.2.2. Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)

20 gram Ficoll 400, 1 gram SDS, 0.2 mililitre 0.5 molarlık Etilen diamin tetra asetat, 1 mililitre 1 molarlık Tris (pH 8.0), 200 miligram Brom fenol blue, 200 miligram Xylen cyanol tartılarak steril ddH₂O ile 100 mililitreye tamamlandı. Oda ısısında saklandı.

2.4.2.3. 50x Tris - Asetik asit - Etilen Diamin Tetra Asetat (TAE) Tamponu

242 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 57,1 mililitre Glasiyal asetik asit ve 100 ml 0,5 molarlık Etilen diamin tetra asetat ve 800 mililitre ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. 120⁰C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

2.4.2.4. 5X Tris-Borik Asit-Etilen Diamin Tetra Asetat (TBE) Tamponu

54 gram Tris baz ve 27,5 gram Borik asit tartılarak beher içine aktarıldı. Üzerine 20 mililitre 0.5 molarlık EDTA (pH’sı 8.0) ve 800 ml ddH₂O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Çözelti balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı ve 120 °C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Hazırlanan çözelti oda ısısında saklandı.

2.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

2.5.1. PERİFERİK KANDAN DNA İZOLASYONU

DNA izolasyonu için kan örnekleri steril EDTA’lı tüplere alınmış ve en geç bir gün içinde çalışmak üzere oda ısısında saklanmıştır. 10 ml periferik kan örneği steril EDTA’lı tüplere alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30ml) eritrosit parçalama çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve +4⁰C’de 15 bekletildi. +4⁰C’den çıkarılan örneklerin 1500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldı ve pelletleri

tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 ml eritrosit parçalama çözeltisi eklendi. Örnekler +4°C’de 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantları atılarak pelletleri süspanse edildi. Süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10’luk SDS 50µl proteinaz K (20 mg/ml) ve 9.4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C su banyosunda 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her 1 ml örnek başına 0.37 ml 9.5 M ‘lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm’de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktararak üzerine 1:2 oranında %99’luk absolü alkol eklendi ve böylece DNA’nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA’nın alkol yüzeyine çıkması beklendi ve DNA steril bir mikropipet ucuyla alındı. DNA %70’lik alkolde yıkanarak ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisi içinde çözündürüldü. DNA örnekleri +4°C’de muhafaza edildi (186).

3.5.2.DNA Saflık Tayini:

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm’de DNA’nın ve 280 nm’de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü. 260 nm’de okunan absorbans / 280 nm’de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.₂₆₀ / O.D.₂₈₀ oranı 1,7-1,8 olan DNA’lar temiz olarak kabul edildi. Bu oranın altında bir değere sahip olan DNA’lara temizleme işlemi uygulandı. Çift iplikli DNA’nın 260 nm’de vermiş olduğu absorbans 50 µg/ml (50ng/µl)’ dir. Bu temel bilgiden faydalananarak DNA formülü aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{DNA Konsantrasyonu (ng/}\mu\text{l)} : \text{Sulandırma katsayısı (100)} \times A_{260} \times 50$$

2.6. PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve RFLP Yöntemiyle Polimorfizm Analizi

Genomik DNA örneklerinde endotelyal lipaz gen bölgesi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı. DNA örneklerinin her birinin amplifikasyonu için toplam 25 µl’lik PZR karışımı hazırlandı. Bu PZR karışımı 100-200 ng DNA, herbir primerden 1µl, 1mM dNTP, 1.5mM MgCl₂ ve 1.0 U Taq DNA Polimeraz olacak şekilde hazırlandı Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler’da gerçekleştirildi (187).

2.6.1. PZR’de Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.6.1.1. DNA Taq polimeraz enzimi (5U/μl) (Fermentas EPO402)

PZR reaksiyonundaki düzeyi 2,5 unite olacak şekilde 25 μl’lik PZR karışımına 0,25 μl eklenmiştir.

2.6.1.2. 10 X DNA Taq PZR Tamponu (NH₄)₂SO₄’lü (Fermentas EP0402)

Tris-HCl’den 100mM (pH 8,8, 25°C’de), 500mM KCl ve %0,8 Nonidet P40 içeren 10X Taq PZR tamponundan 25 μl’lik PZR karışımına 1,5 μl eklendi.

2.6.1.3. MgCl₂ (25mM/ml, Fermentas EP0402)

MgCl₂’den 25 μl’lik PZR karışımına 1,5 μl eklendi.

2.6.1.4. dNTP’ler (100 μmol/ml) (Fermentas R0171)

dNTP’lerden (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) 10’ ar μl alınıp (toplam 40 μl) 1 μl’lik tüpe konduktan sonra ve üzerine 960 μl saf su eklenerek (dH₂O) 1000 μl 1mM ‘lık dNTP karışımı hazırlanmış ve -20 °C derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma esnasında 25 μl’lik PZR karışımına 5 μl eklenmiştir.

3.6.2.EL Gen Bölgesinin PZR Yöntemi ile Çoğaltılması: Endotelyal Lipaz enziminin amplifikasyon koşulları tablo 3.1 de verilmiştir (187).

Tablo 3.1. EL polimorfimizmine ait amplifikasyon koşulları

95 °C	2 dakika	35 döngü	3.6. 2.1. %2’ lik Aga
95 °C	30 saniye		
59 °C	45 saniye		
72°C	45 saniye		
72°C	5 dakika		

roz Jel Hazırlanması

Agarozdan 4 gr tartılarak ölçülü kap içine konulduktan sonra üzerine son hacim 200 ml olarak şekilde 1X TBE tamponu eklendi ve mikrodalga fırında ısıtılarak çözündürüldü. Ölçülü kabın sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde çözünmüş agaroz jel içine 4μl etidyum bromür ilave edildi. Hazırlanan jel, jel yatağına dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için önceden yüksekliği ayarlanmış tarak yerleştirilerek çeker ocak içinde donmaya

bırakıldı. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma getirilmiştir.

3.6.2.2.PZR Ürünlerinin Agaroze Jel'e Yüklenmesi :

Jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren elektroforez tankı içine uygun şekilde konulmuştur. TBE tamponun jelin üzerini 2-3 ml geçecek miktarda olmasına dikkat edildi. 20µl PZR ürününe, 2µl yükleme tamponu eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldıktan sonra 20µl'lik alınarak kuyucuklara sırayla yükleme yapılmıştır. Güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P) 500 miliamper ve 100 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirilmiştir.

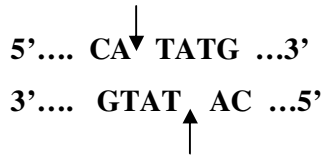
3.6.2.3.PZR Ürünlerinin Kontrolü :

Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında PZR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PZR reaksiyonları sonucu 254 baz çiftlik ürünler elde edilmesi beklenilmiştir.

3.6.2.4.EL Polimorfizminin Belirlenmesi İçin PZR Ürünlerinde Restriksiyon Enzim Analizi

NdeI Kesim enzimi (10U/µl): NdeI enzimi (Fermentas) 10X Buffer Tango ile birlikte kullanıldı.

Nde I enziminin tanıdığı dizi ve kesim yeri:



3.6.2.5. Restriksiyon Enzim Kesimi

PZR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacmi 20µl olacak şekilde restriksiyon enzim kesimi tablo 3.2 de belirtilen çözeltilerin ve NdeI enziminin sırasıyla eklenmesi ile gerçekleştirildi. Kesim işlemi, NdeI enzimi için optimum sıcaklık olan 37°C'de 2 saat sürmüştür. NdeI enzimi için kesim protokolü aşağıdaki tablo 3.2 de verilmiştir (187) .

Tablo 3-2. NdeI enzimi için kesim protokolü

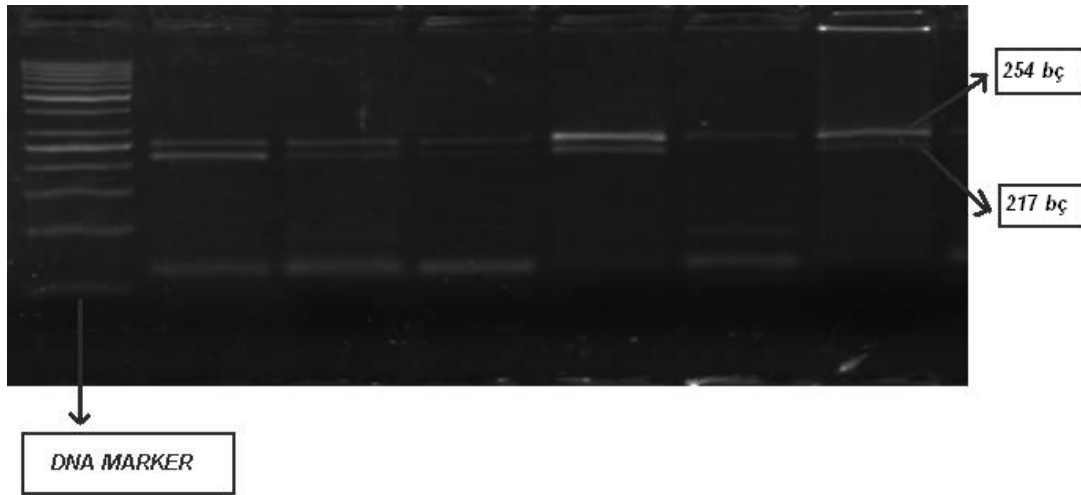
Kimyasallar	Miktar
PZR ürünü	10 µl
Distile Su	2,5 µl
10x Buffer	0,5 µl
Enzim: NdeI	0,5 µl

3.6.2.6.NdeI
Enzimi Kesim
Ürünlerinin
Kontrolü
 Kesim

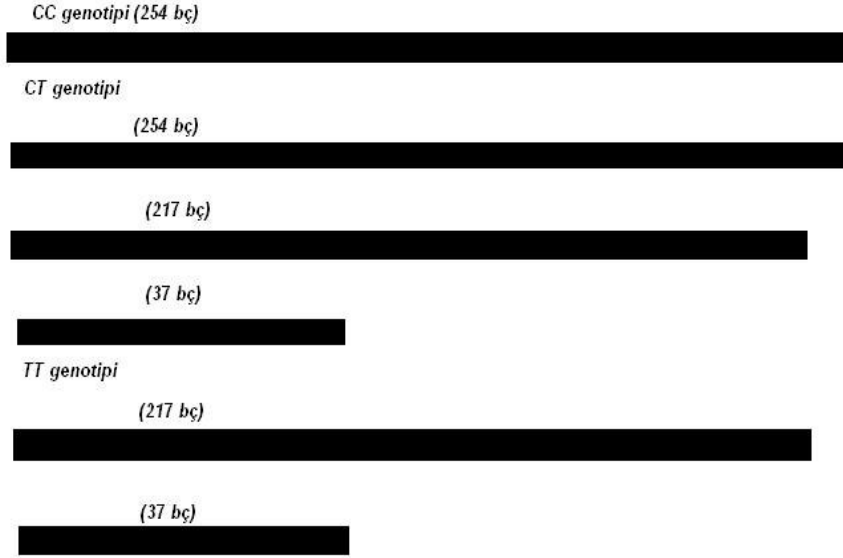
ürünlerinin kontrolü için %2'lik agaroz jel hazırlandı. NdeI kesim enzimi ile kesilen PZR ürününden 10µl ve yükleme tamponundan 1µl alınarak karıştırıldı ve %2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri (Fermentas 50 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü ve yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık altında incelenmiştir.

3.6.2.7.NdeI Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kesim işlemi yapılmadan önce elde edilen PZR ürünlerinin bant büyüklüklerinin 254 bp olduğu belirlenmiştir. NdeI ile kesim sonrası; 217 ve 37 bp büyüklüğünde bantlar görülmüştür. Kesim sonucu sadece 254 bp'lik bant görünürse TT (polimorfizm yok), 254, 217 ve 37 bp'lik bantlar görülürse CC (homozigot mutant), 217 ve 37bp'lik bantlar görülürse TC (heterozigot mutant) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.1.A,B)



(A) Şekil 3.1.A. EL genotiplerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü



(B) Şekil 3.1.B. EL genotiplerinin kesim sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

3.6.3.ELISA Yönteminin Genel Prensipleri

ELISA saptanmak istenen antijen (Ag) veya antikorların (Ab) tayininde kullanılan duyarlı bir laboratuvar yöntemidir.

ELISA iki 2 farklı yöntem ile ölçüm yapar:

- 1) Ortamdaki antijenleri tanıyabilen antikorların kullanımı ile antijenleri saptar.
- 2) Kullanılan antijenler sayesinde ortamdaki antikorları saptar.

Antikorlar kullanılan test kitindeki kuyucukların duvarına yapışarak reaksiyona girerler. Antikor veya antijen varlığında bir renk değişimi meydana gelir, bu renk değişimi ışığın kırılma ve Emilimi kuralına dayanarak çalışan bir alet sayesinde bize yoğunlaşma ve Emilme olarak sonuçlar verir.

ELISA yöntemi 5 basamakta yapılan bir işlemdir:

- 1) ELISA kabındaki kuyucuklar antijen ile kaplanır.
- 2) Yanlış pozitif sonucu önlemek için antijen ile kaplanmamış yerler kapatılır.
- 3) Kuyucuklara antikor eklenir.
- 4) Bir enzime bağlı olan fare veya tavşan karşıtı IgG kuyucuklara eklenir. Bu ortamdaki ikinci antikordur.
- 5) Substratın enzimle reaksiyonu sonucu beklenen renk değişimi olursa bu bir pozitif reaksiyondur ve renk değişiminin ışığı Emilimine göre yoğunluk belirlenir.

Kullanılan ELISA kitleri ile hedef protein miktarı fotometrik okuyucu sayesinde saptanan renk değişikliğinin şablon eğriye (standard curve) olan oranından yararlanılarak bulunabilir.

3.6.3.1.Serumda IL-1 β , IL-6, IL-8,TNF- α ve Endotelyal Lipaz Düzeylerinin Tayini

Serum örneklerinde IL-1 β , IL-6, IL-8,TNF- α ve Endotelyal Lipaz seviyesi tayini Sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile invitrogen kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (188, 189) .

Serum düzey tayinlerinde kullanılan ELISA kiti Biosource firmasına ait' dir. Kullanılan standart solüsyonlar 0, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250 pg/ ml olacak şekilde hazırlanmıştır. İşlem aşamaları aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- a) Tüm ayıraçlar ve örnekler oda sıcaklığına getirilip vortekslenip karıştırılmıştır
- b) ELISA için kullanılacak olan kitin mikrotitre kuyucukları açılıp, kuyucuklara 50 μ l standart ve örnekler eklenmiştir.
- c) Her bir kuyucuğa 100 μ l Biotin konjugatı eklenerek 2 saat inkübe edilmiş ve 4 kez yıkanmıştır
- d) Her bir kuyucuğa 100 μ l Streptavidin-HRP çalışma solusyonu eklenerek 30 dakika sıcaklığında bekletilmiş ve 4 kez yıkanmıştır
- e) Her bir kuyucuk içerisindeki sıvılar aspire edilip 100 μ l stabilize kromojen ile 25 dakika inkübe edilmiştir
- f) Kuyucukların üzerine 100 μ l stop solüsyonu eklenip, iyice karıştırılmıştır
- k) Referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okuma yapılmıştır.

3.6.4. IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α Düzeylerinin (xMAP Teknolojisi) ile Tayini

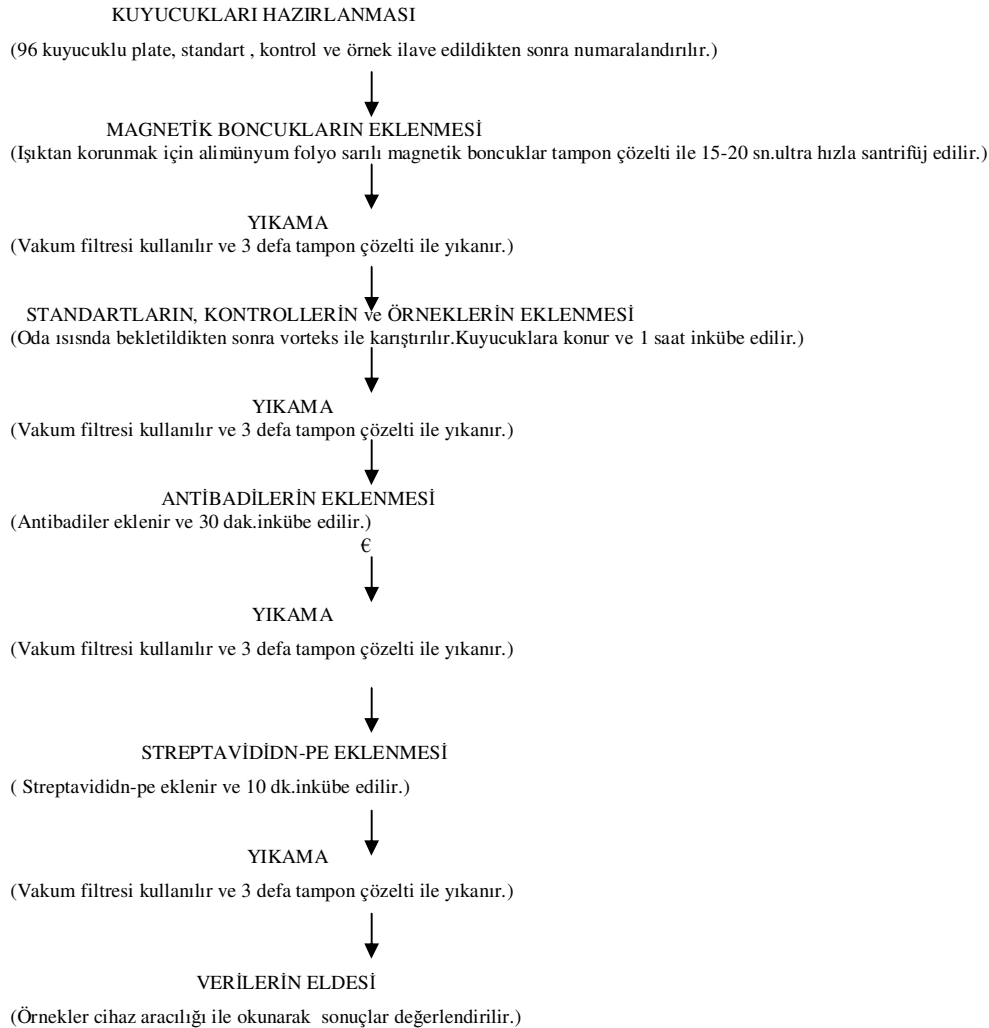
xMAP teknolojisi, biyolojik testlerin çoklandırılmasını (multipleksing) ve geleneksel metodlara kıyasla zaman, işçilik ve maliyette azalma sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntemde renk kodlu mikroküreleri 2 florans boya ile iöten boyamak suretiyle gerçekleştirilir.Bu yöntemde kullanılan ayıraçlar antijen, antibadi içermektedir.Boncuk tarafından test örneğinden bir analit yakalandığında farklı bir florans boya ile etiketli raportör molekül her bir mikroküre üzerinde reaksiyonu tamalamak için devreye girmektedir.Daha sonra mikroküreler büyük bir hızla işaretlenmek amacıyla kendilerine emdirilmiş boya ları uyaran bir lazerin önünden geçerler.Sistemde mevcut ikinci bir lazer ise raportör boyalar üzerindeki floresan boyayı uyarır. Son kademedede ise yüksek hızlı dijital sinyal işlemcileri her bir

mikroküreyi tanımlar ve floresan raportör sayesinde mikrokürenin ait olduğu örneklerin sonuçları kantitatif olarak ölçülür.

Yukarda kısaca özetlediğimiz yöntem olan xMAP sistemi ile IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin ölçülmesinde invitrogen firması tarafından üretilen kitler kullanılmıştır (189).

EDTA lı tüplere alınana kan örnekleri serum/plazmaları ayrıldıktan sonra – 20 derecede saklanmıştır. Ölçüm sırasında örnekler 13200 rpm de 10 dk. Ve +4 derecede santrifüj edilmiş. Santrifüj edildikten sonra 0,22 um filtreden geçirilerek berraklaştırılmıştır. Bir hacim örnek 3 hacim syreltme çözeltisiyle muamele edilerek hazır hale getirilmiştir. Bundan sonra örnekler aşağıda verilen akış şemasıyla ölçümler yapılmıştır.

ÇALIŞMA ŞEMASI



3.6.5 Lipit Profillerinin Ölçülmesi

Total kolesterol, trigliserit, VLDL-kolesterol , LDL-kolesterol ve HDL- kolesterol düzeyleri klinik otoanalizörler ile enzimatik yöntemler ile ölçülmüştür.

3.6.6.Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatiksel analizi SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alınmıştır. Sonuçlar ortanca (median) ve median interquarтер range (EQR) veya ortalama standart sapma olarak verilmiştir.

Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki Kare, Fisher, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanılmıştır.

İnflamasyon belirteçlerinin birbirleri arasındaki ve inflamasyon belirteçleri ve lipid değerleri arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi (Katsayısı) ile irdelenmiştir.

Genotip ve allellerin aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için Student's t-testi ve Anova kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait serum düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen çalışma grupları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen stenozla seyreden koroner arter hastalığı tanısı konmuş 104 kişiden oluşan hasta ve herhangi bir hastalığı bulunmayan 76 sağlıklı bireylerden oluşmuş kontrol grubundan oluşmuştur. Çalışmamızda incelediğimiz hasta ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler tablo 4.1’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortanca değerleri ve minimum, maksimum değerleri sırası ile 47 (23-65) yıl, 49 (20-67) yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arası yaş ortancaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir. Hasta ve kontrol grubu kilo ve boy değerleri açısından incelendiğinde gruplar arasında boy ve kilo değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var olmadığı görülmüştür ($P>0.05$).

Çalışma gruplarının lipid profilleri incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında, HDL düzeylerinin ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($P<0.05$). Hasta grubunun klinik değerlendirmesi sonucunda bir bireyde dislipidemi olabileceği değerlendirilmiş olup, bu hastada HDL değeri 5 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Kolesterol/HDL oranının hasta ve kontrol gruplarındaki ortanca değerlerinin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık belirlenmemiştir ($p=0.127$). LDL/HDL oranı hasta grubunda ortanca değeri 2,86 (0,23-26,60) ; kontrol grubunda ortanca değeri 2,89 (0,76-12,18) olarak belirlenmiştir olup hasta grubunun LDL/HDL oranı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.797$).

Aterojen riskinin belirlenmesi amacıyla trigliserid düzeyinin HDL düzeyine oranının logaritmasının alındığı Log (TG/HDL) aterojen indeksinin ortanca değerinin hasta grubunda 1,41 (-0,16 – 3,65) kontrol grubuna 1,30 (0,03-2,74) göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.176$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma gruplarına gruplarına ait biyokimyasal ve demografik özellikler

Özellikler	Kontrol-Grubu	Hasta- Grubu	P değeri *
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Yaş (yıl)	49 (20-67)	47 (23-65)	0.081
Kilo (kg)	78 (52-181)	80 (50-180)	0.512
Boy (cm)	168 (78-187)	170 (77-190)	0.236
LDL (mg/dl)	112,5 (26-203)	104 (10-259)	0.239
VLDL (mg/dl)	27 (8-125)	31(7-188)	0.090
HDL (mg/dl)	41 (10-64)	35 (5-72)	0.012
Trigliserid (mg/dl)	131,5 (37-620)	136,5 (44-724)	0.726
Totalkolesterol(mg/dl)	186 (78-320)	181,5 (73-419)	0.498
Kolesterol/HDL	4,82 (2,34-18,27)	5,09 (2,03-35,4)	0,127
(TG/ HDL)log	1,30 (0,03-2,74)	1,41 (-0,16 – 3,65)	0,176
LDL/HDL	2,89 (0,76-12,18)	2,86 (0,23-26,6)	0,797

IQR: Interquartile median; MI: Miyokard Enfarktüsü; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL: cok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; BMI: Vücut kitle indeksi; Gruplararası farklılık Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir; P değeri anlamlılığı $P<0,05$ olarak belirlenmiştir; Tablodaki değerler Median(Min-Max) olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında LDL, HDL ve kolesterolde dislipidemilerde sınır değerler olarak kabul edilen değerlerin (LDL için 130mg/dl, HDL için 35mg/dl, kolesterol için 200mg/dl, TG için 100 mg/dl) altında ve üstünde yer alan bireylerin sayı ve yüzdesi tablo 4.2’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grupları kendi içinde HDL sınır değerlerinin dağılımına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir ($p=0,008$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında lipid sınır değerlerinin dağılımı

Lipid Değerleri	Kontrol (n,%)	Hasta (n,%)	P Değeri*
LDL <130 LDL>130	47 (%61,8) 29 (%38,2)	76 (%73,1) 28 (%26,9)	0,110
HDL<35 HDL>35	21 (%27,6) 55 (%72,4)	49 (%47,1) 55 (%52,9)	0,008
KOL<200 KOL>200	45(%59,2) 31 (%40,8)	72 (%69,2) 32 (%30,8)	0,164
TG<100 TG>100	21(%27,6) 55 (%72,4)	31(%29,8) 73 (%70,2)	0,750

*LDL>130: LDL düzeyi 130mg/ml'den yüksek; LDL <130:LDL düzeyi 130mg/ml'den düşük;HDL>35: HDL düzeyi 35 mg/dl'den yüksek; HDL<35: HDL düzeyi 35 mg/dl'den düşük; KOL<200: Kolesterol düzeyi 200mg/dl den düşük; KOL>200: Kolesterol düzeyi 200mg/dl den yüksek; TG<100: TG düzeyi 100 mg/dl'den küçük; TG>100: TG düzeyi 100 mg/dl'den büyük; * Ki-kare testi uygulanmıştır.p<0,05 anlamlılık düzeyi.*

Çalışmada, hasta grubuna dahil edilen bireyler kardiyovasküler risk faktörleri açısından incelendiğinde, hasta grubunu oluşturan bireylerin 74 (% 76,3) 'inin MI (miyokard enfarktüsü) geçirdiği, 52 (%61,9)'sinin sigara kullandığı, 46 (%54,1)'in de hipertansiyon bulunduğu, 41 (%53,2)'sinin aile öyküsünde kardiyovasküler hastalık geçmişinin olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.3).

Hasta grubudaki bireylerin tıkalı damarlarının yüzdesi damarlarına göre sırasıyla, LAD 34 (%60,7); CX 27(%48,2); RCA 27 (%48,2); yandal 13 (%24,1) olarak gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Çalışmamızın hasta grubunu oluşturan bireyleri kullandığı ilaçlar bakımından incelediğimizde, hastaların 36'sunun (%65,5) beta bloker, 27'sinin (%49,1) ACE inhibitörü, 26'in (%47,3) statin, 3'ünün (%5,5) diüretik ve 5'inin (%9,3) kalsiyum kanal blokerleri kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hasta grubunda kardiyovasküler risk faktörlerinin ve özelliklerinin frekansları

Hasta grubu		
Risk faktörleri ve özellikler	Frekans	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diabet	24	% 27,9
Hipertansiyon	46	% 54,1
Kroner Anjiyoplasti	37	% 38,9**
MI	74	% 76,3**
By-pass	13	% 13,8**
Sigara	52	% 61,9*
Aile Hikayesi	41	% 53,2
LAD	34	% 60,7**
*CX	27	% 48,2**
RCA	27	% 48,2**
Yandal	13	% 24,1*
ACE Inhibitörü	27	% 49,1
Beta Bloker	36	% 65,5*
Statin	26	% 47,3*
Diüretik	3	% 5,5**
Kalsiyum Kanal Blokerleri	5	% 9,3

LAD: Left anterior descending; CX: Circumflex; RCA: Right coronary artery;

Yandal: Küçük arter; Cx: circumflex; Yandal: küçük arterler.

Çalışma grubunda aterojenik plak belirtecinin ortanca değeri ile açık ve tıkalı damarların damarların değerleri mann-whitney U testine göre değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta gruplarında damarların durumunun aterojenik plak belirteci ile karşılaştırılması

Aterojenik plak belirteci	Ortanca							
	Damarlar							
	LAD		CX		RCA		Yan Dal	
(TG/HDL) _{log}	tıkalı	açık	tıkalı	açık	tıkalı	açık	tıkalı	açık
	1,34 (-0,16- 3,29)	1,46 (0,23- 3,14)	1,41 (-0,09- 3,29)	1,24 (-0,16- 3,14)	1,31 (-0,16- 3,29)	1,42 (0,23- 3,14)	0,99 (-0,09- 2,74)	1,53 (-0,16- 3,29)
P değeri	0,627		0,712		0,850		0,067	

Hasta ve kontrol grupları interlökin 1 β (IL-1 β), IL- 6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ortanca değerleri açısından incelendiğinde, CRP düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmış olmasına rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.5). Hasta ve kontrol grupları arasında IL- 6 düzeylerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,014$).

Tablo 4.5: Çalışma gruplarına gruplarına ait inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri

Özellikler	Kontrol	Hasta Grubu	P değeri
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
CRP	2,13 (0,02- 116,7)	3.32 (0,29 - 46,4)	0.193
IL-1 β	0,1 (0,1- 49,2)	0,1 (0,1 - 806,9)	0.934
IL-6	0,1 (0,1- 500)	0,1 (0,1 - 495)	0.014
IL-8	73,5 (0,1- 500)	59,25 (0,1 - 1000)	0.758
TNF- α	15,5 (0,1- 816,6)	16,4 (3,06 - 734,10)	0.342

CRP: C-reaktif protein; IL-1 β : İnterlökin 1- β ; IL6: İntelökin-6; IL8: İnterlökin-8; TNF-A : Tümör Nekroz Faktör; P değeri anlamlılığı $P<0,05$ olarak belirlenmiştir;Gruplar arası farklılık Mann-whimey U testine göre değerlendirilmiştir.

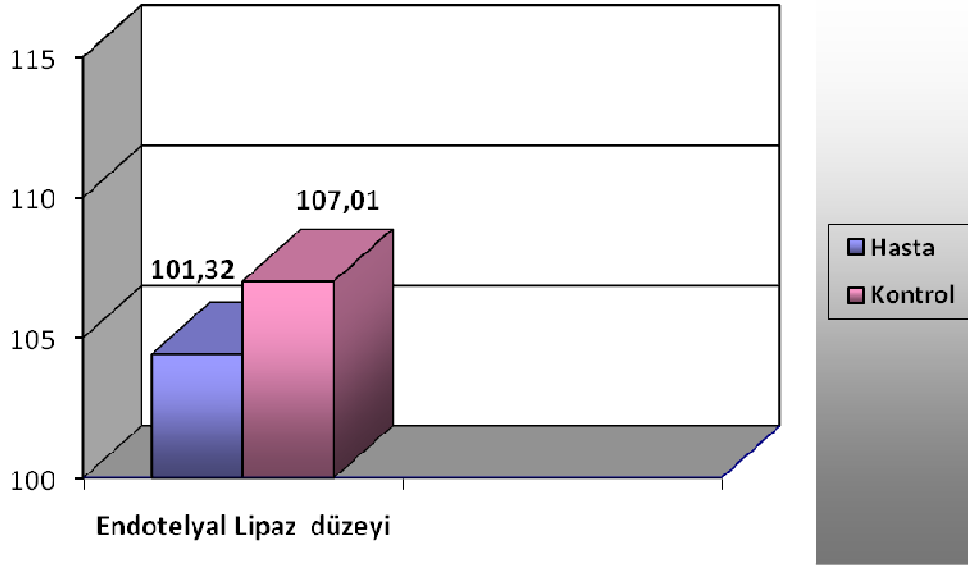
İnflamasyon belirteçlerinin kendi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan korelasyon testinde, hasta grubunu oluşturan bireylerin yaşlarının ortanca değeri olan 47 yaşın üstündeki hasta bireylerde CRP ve TNF- α arasında ($r=0.398$), IL-1 β ve IL6 arasında ($r=0.372$), IL-1 β ve TNF- α arasında ($r=0.906$), IL-6 ve TNF- α arasında ($r=0.562$), IL-6 ve IL-8 arasında ($r=0.707$), TNF- α ve IL-8 arasında ($r=0.301$), arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hasta bireylerde yaşın inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkisi

İnflamasyon belirteçleri	r(P)				
	Yaş (>47)				
	CRP	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
CRP	$r=1$ $n=33$	$r= -0,061$ $p=0,734$ $n=33$	$r= 0,244$ $p= 0,171$ $n=33$	$r= 0,305$ $p=0,084$ $n=33$	$r= 0,398$ $p=0,022$ $n=33$
IL-1 β	$r= -0,061$ $p=0,734$ $n=33$	$r= 1$ $n=54$	$r= 0,372$ $p=0,006$ $n= 54$	$r= 0,104$ $p= 0,461$ $n=54$	$r= 0,906$ $p=0,000$ $n= 54$
IL-6	$r= 0,244$ $p= 0,171$ $n=33$	$r= 0,372$ $p=0,006$ $n= 54$	$r= 1$ $n=54$	$r= 0,707$ $p= 0,000$ $n=54$	$r= 0,562$ $p= 0,000$ $n= 54$
IL-8	$r= 0,305$ $p=0,84$ $n=33$	$r= 0,102$ $p= 0,461$ $n=54$	$r= 0,707$ $p= 0,000$ $n=54$	$r= 1$ $n=54$	$r= 0,301$ $p= 0,027$ $n= 54$
TNF- α	$r= 0,398$ $p=0,022$ $n=33$	$r= 0,906$ $p=0,000$ $n= 54$	$r= 0,562$ $p= 0,000$ $n= 54$	$r= 0,301$ $p= 0,027$ $n= 54$	$r= 1$ $n=54$

Pearson korelasyon testi yapılmıştır; P değeri anlamlılığı $P<0,05$ olarak belirlenmiştir
; r (p): korelasyon değeri; n: birey sayısı ; yaş >47: 47 yaşın üstündeki hastalar.

Çalışmamızda kardiyovasküler riski olan bireyler ile kontrol grubu arasında serum endotelyal lipaz düzeyleri ortanca değeri olarak hasta grubunda 101,32 mg/dl kontrol grubunda 107,01 mg/dl olarak belirlenmiştir (şekil 4.1). Öte yandan endotelyal lipaz düzeyleri ortalama değerleri ise hasta grubunda 116, 82 mg/dl iken, kontrol grubunda 104, 97 olarak bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunda serum Endotelyal Lipaz düzeylerinin ortanca değeri

Kardiyovasküler risk olan çalışma grubunda endotelyal lipaz düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelenmiştir. Söz konusu ilişki endotel düzeyi ortanca değeri 95 mg/dl'in üstü ve altı olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Buna göre endotelyal lipaz ortanca düzeyi 95 mg/dl'in üstü olan hasta bireylerde IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan sınır değerde anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($r=-0.298$; $p=0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hasta grubunda endotelyal lipaz düzeyi ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki

Endotelyal Lipaz (EL) Düzeyi	r (P)				
	İnflamasyon belirteçleri				
	CRP	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
95< EL	r= -0,105 p=0,568 n=32	r=-0,080 p=0,550 n=58	r=-0,035 p=0,783 n=58	r= -0,093 p=0,487 n=58	r= 0,068 p=0,613 n=58
95>EL	r=-0,107 p=0,579 n=29	r= 0,103 p=0,505 n=44	r = 0,108 p=0,485 n=44	r=-0,298 p=0,05 n=44	r= 0,003 p=0,985 n=44

P değeri anlamlılığı $P<0,05$ olarak belirlenmiştir; Pearson korelasyon testi uygulanmıştır; 95< EL: Endotelyal lipaz düzeyi 95 mg/dl'ten yüksek; 95>EL: Endotelyal lipaz düzeyi 95 mg/dl'ten düşük

Çalışma grupları EL-584C/T polimorfizmi allel frekansları dağılımı açısından karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol gruplarında C alleli (CC+TC genotipleri) ve T allelini (TT+TC genotipleri) taşıma oranı bakımından gruplar arasında yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0,104$) (Tablo 4.8).

Ancak aynı gruplar arasında EL-584C/T genotip dağılımları açısından karşılaştırıldığında, EL-584C/T polimorfizmine ait genotip frekansları, hasta grubunda, CC 44 (%42,3), TC 59 (%56,7), TT 1 (%1) iken, kontrol grubunda CC 45 (%59,2), TC 29 (%38,2), TT 2 (%2,6) olarak saptanmıştır. **Hasta ve kontrol gruplarının genotip frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0,041$) (tablo 4.8) ve aterosklerotik koroner arter hastalığı olan bireylerde TC genotipi CC genotipine oranla istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir.**

Tablo 4.8: Hasta ve kontrol grupları EL-584C/T polimorfizmine ait genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Grup	EL-584C/T polimorfizmi genotipleri*			EL-584C/T polimorfizmi alleleri*	
	CC(n=89)	TC (n=88)	TT (n=3)	(CC+TC) T	(TT+TC) C
Kontrol (n=76)	45 (%59,2)	29 (%38,2)	2(%2,6)	119 (%78,3)	33 (%21,7)
Hasta (n=104)	44 (%42,3)	59 (%56,7)	1 (%1)	147 (%70,7)	61 (%29,3)

n:birey sayısı; P değeri anlamlılığı ($P<0,05$) olarak değerlendirilmiştir; * ki-kare testi uygulanmıştır. Sayısı 5'in altına düşen gruplar için Fisher'in kesin olasılık testi uygulanmıştır.

Çalışmada hasta ve kontrol grubundaki bireylerde EL-584 C/T genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerlerinin genotiplere göre dağılımı

İnflamasyon Belirteçleri	Ortanca Değeri							
	Hasta Grubu EL-584C/T Genotipleri			P Değeri	Kontrol Grubu EL-584C/T Genotipleri			P Değeri
	CC	TC	TT		CC	TC	TT	
CRP	3,45 (0,2-35,49)	2,88(0,34-46,4)	0,23 *	0,254	2,33 (0,16-64,41)	1,92(0,02-116,7)	7,82(0,86-14,78)	0,537
IL-1 β	0,1 (0,1-2,7)	0,1(0,1-806,90)	0,1*	0,863	0,1 (0,1-2,0)	0,1(0,1-49,2)	0,5 (0,1-0,9)	0,744
IL-6	0,1 (0,1-235)	0,1(0,1-495)	12,8*	0,209	0,1 (0,1-232)	0,1 (0,1-500)	0,1(0,1-0,1)	0,196
IL-8	32 (0,1-500)	128,5(0,1-1000)	36*	0,652	93,5 (0,1-500)	58(0,1-500)	83,5(0,1-167)	0,758
TNF-A	15,5(3,3-188)	17,3(3,06-734,1)	23,5*	0,634	15,5(0,1-409,4)	15,45 (5,5-816,6)	16,05(14,90-17,20)	0,973

*Hasta grubunda TT genotipli bireylerin sayısı 1 olduğu için ortanca inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin alt ve üst limitleri hesaplanmamıştır.p değeri anlamlılığı $p<0.005$ olarak belirtilmiştir.

Çalışma grubunda endotelyal lipaz düzeyi 95 mg/dl'in altında ve üstünde olan bireylerin inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerlerinin EL-584 C/T genotiplerine göre karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testine göre incelenmiş olup, genotiplere göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Endotelyal lipaz düzeyi 95 mg/dl'in altında ve üstünde olan bireylerin EL-584C/T genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerleri

İnflamasyon Belirteçleri	Ortanca değerleri					
	EL>95			EL<95		
	CC	TC	TT	CC	TC	TT
CRP	2,55 (0,2-25,29)	2,13 (0,11-116,7)	7,5 (0,2-14,7)	3,58 (0,16-64,41)	2,47 (0,02-37,94)	0,86
IL-1 β	0,1 (0,1-2,7)	0,1 (0,1-49,2)	0,5 (0,1-0,9)	0,1 (0,1-1,8)	0,1 (0,1-806,9)	0,1
IL-6	0,1 (0,1-2,35)	0,1 (0,1-496,4)	6,45 (0,1-12,8)	0,1 (0,1-23,8)	0,1 (0,1-500)	0,1
IL-8	38 (0,1-500)	94,5 (0,1-1000)	18,05 (0,1-36)	47 (0,1-500)	126,5(0,1-500)	167
TNF- α	15,4 (0,1-211,7)	15,7 (3,06-816,6)	20,35 (17,2-23,5)	16(2,8-409,4)	16,05(4-734)	14,9

EL>95: Endotelyal lipaz ortanca değeri 95 mg/dl'in üstünde olan bireyler; EL<95: Endotelyal lipaz ortanca değeri 95 mg/dl'in altında olan bireyler; EL<95 olan bireylerde TT genoipi bulunmadığı için hesaplanmamıştır. Kruskal Wallis testi ve ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. p anlamlılık düzeyi: $p<0.005$.

Hasta ve kontrol gruplarında EL-584 C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid değerlerini grupların kendi içlerinde değerlendirdiğimizde, hasta grubunda TC genotipli bireylerin VLDL, LDL, total kolesterol, TG düzeylerinin ortalanca değeri CC genotipli bireylere göre daha yüksek gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda CC genotipli bireylerin LDL, TG, VLDL, HDL, total- kolesterol düzeylerinin ortalanca değerlerinin TC genotipli bireylere göre daha yüksek olduğu, gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11.Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid değerleri ile karşılaştırılması

LİPİDLER	HASTA			KONTROL		
	CC	TC	TT	CC	TC	TT
LDL	n=44 98 (10-259)	n=59 107 (10,5-219)	n=1 104	n=45 110 (26-176)	n=29 114 (61-203)	n=2 23(12-34)
HDL	n=44 36 (12-67)	n=59 34(5-72)	n=1 28	n=45 40 (10-64)	n=29 42 (13-63)	n=2 38(36-40)
Total kolesterol	n=44 177,5 (73-419)	n=59 181 (87-396)	n=1 190	n=45 186 (78-269)	n=29 186 (107-320)	n=2 190(147-233)
TG	n=44 127 (45-724)	n=59 147 (44-603)	n=1 296	n=45 123 (37-320)	n=29 145 (58-552)	n=2 395,5(171-620)
VLDL	n=44 27(7-128)	n=59 33(11-188)	n=1 58	n=45 267 (8-80)	n=29 27 (12-125)	n=2 23(12-34)

*n:birey sayısı, Hasta grubu: koroner arter hastalığı tanısı konmuş bireyler; Kontrol grubu: herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler, Gruplararası farklılık kruskal-wallis testi ile incelenmiştir. İkili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi yapılmıştır. Tablodaki değerler ortalanca (min-max) olarak verilmiştir. *TT genotipi taşıyan tek bir olgu olduğundan sonuçlar ortalanca değer olarak verilmiştir.*

Çalışma grubunun lipid değerleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(Tablo 4.12).

Tablo 4.12.Çalışma grubunda inflamasyon belirteçleri ve lipid değerleri arasındaki ilişki

İnflamasyon belirteçleri	r(P)				
	Lipid Değerleri				
	LDL	HDL	Totalkolesterol	Trigliserid	VLDL
CRP	r= 0,113 p= 0,380 n= 62	r=-0,218 p= 0,088 n= 62	r= 0,032 p= 0,804 n= 62	r= 0,011 p= 0,935 n= 62	r= 0,043 p= 0,737 n=62
IL-1 β	r= -0,031 p= 0,759 n= 102	r= -0,133 p= 0,181 n= 102	r= -0,072 p= 0,473 n= 102	r= -0,014 p= 0,888 n= 102	r= 0,014 p= 0,892 n= 102
IL-6	r= -0,073 p= 0,464 n= 102	r= -0,069 p= 0,489 n=102	r= -0,003 p= 0,975 n=102	r= -0,092 p= 0,359 n= 102	r= 0,164 p= 0,099 n= 102
IL-8	r= -0,109 p= 0,276 n= 102	r= -0,069 p= 0,489 n= 102	r= -0,115 p= 0,249 n= 102	r= -0,039 p= 0,697 n= 102	r= -0,049 p= 0,625 n= 102
TNF- α	r= -0,073 p= 0,464 n= 102	r= -0,151 p= 0,129 n= 102	r= -0,118 p= 0,239 n= 102	r= -0,003 p= 0,978 n= 102	r= 0,001 p= 0,991 n= 102

Pearson korelasyon testi kullanılmıştır; P değeri anlamlılığı P<0,05 olarak belirlenmiştir

EL-584C/T polimorfizmine ait genotipleri (TG/HDL)_{log} oranına göre karşılaştırdığımızda (TG/HDL)_{log} ortancaları bakımından genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 4.13: Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin aterojenik plak belirteci ile karşılaştırılması

Aterojenik plak belirteci	Ortanca					
	Hasta*			Kontrol**		
	CC	TC	TT	CC	TC	TT
(TG/HDL) _{log}	1,15 (-0,09-3,29)	1,50 (-0,16-3,65)	2,36	1,28 (0,03-2,10)	1,31 (0,13-2,73)	2,14(1,56-2,74)

*p=0,271; **p=0.186;Kruskal Wallis ve kili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

4. TARTIŞMA

Koroner kalp hastalıkları (KKH) ülkemizde ve tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ve başlıca ölüm nedenlerinden biri olan kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılında yaptığı açıklamaya göre 17,5 milyon kişinin 2005 yılında kardiyovasküler hastalıklardan öldüğü tespit edilmiştir. Ülkemizde yaklaşık 2 milyon kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin kişinin koroner kalp hastalığı nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının %6,7'den % 8'e çıktığı bildirilmektedir (96).

Genel popülasyon taramalarında angina pectorisin miyokard iskemisini yansıtmada önemli kısıtlamalarının olduğu bilinmektedir; bu özellikle kadınlar için daha geçerli olmaktadır. Bu konudaki çalışmalardan birinde klasik angina dışına çıkan kişilerde şüpheli angina kategorisi yarım puanla değerlendirilerek angina şüphesi bulunan iki kişi koroner hastası sayılmıştır. Öte yandan, anginası olmayan kişilerde EKG'deki belirli bulgularla, daha küçük bir hasta grubunda da anamnezinde miyokard revaskülarizasyonu ya da klinik kalp yetersizliği belirtilerini saptamak suretiyle koroner kalp hastalığı teşhisi konmuştur (96).

Türkiye'de kadınların erkeklere kıyasla KKH'na (2000 verilerine göre sadece %21) daha az yakalanması dikkat çekici bir bulgu olmaktadır. Rochester, Minnesota şehri sakinlerinden örnekleme usulüyle seçilen 35 yaş ve üstündeki 2122 kişinin incelenmesinde, KKH erkeklerin %13,3'ünde, kadınların ise %7,5'inde tespit edilmiştir (97).

Türkiye'de KKH sıklığının erkeklerde ve özellikle kadınlarda beklendiğinden daha fazla kaydedilmesinin nedeni üzerinde birçok çalışma vardır. Üç önemli risk faktörü olarak kanda total kolesterol (ya da LDL) düzeyleri, kan basıncı yüksekliği ve obezite Türk kadınlarında erkeklerdekinden daha yüksek bulunmaktadır. Böylece, sigara dışındaki risk faktörlerine daha fazla rastlanan Türk kadınlarının, erkeklere yakın bir oranda KKH' na maruz kaldıkları kısmen bu şekilde açıklanmaktadır. Ancak her iki cinsiyette de 5 koruyucu proteinin (apo A-I, apo A-II, apo C-III, HDL ve adiponektin'in) işlevlerindeki önemli hasar, bu konudaki açıklamaların temelini oluşturmaktadır (98,99,100).

Tek harf çalışması 2007 tarama örneklemede 449 erkek ile kadında KKH varlığı 35 yaş ve üzerindeki 29,5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğu bildirilmiştir. Bu tespit KKH'nın halkımızda 1990 yılından beri yılda % 6,4 hızında diğer bir ifadeyle 200 bin kişi arttığını göstermektedir. Bu dönemde 35 yaş ve üzerindeki nüfus yılda %3.3 hızıyla yükseldiğine göre, KKH nüfus

artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzımıza bağlı değişiklikler sonucu, yılda ortalama %3 artmaktadır (96,98).

Karadeniz ve Marmara bölgeleri bu ortalamanın üzerinde iken, Doğu Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgelerinde genel düzeyden daha az yoğunlukta koroner hastalığı gözlenmektedir. KKH prevalansında ise bölgelerarası farklar pek bulunmamaktadır (98,99).

Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi Koroner Kalp Hastalığı ülkemizde başlıca sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Hastalığın etiyopatogenezinde yer alan ateroskleroz oluşumu üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Ateroskleroz damar duvarında lipid birikimi sonucu subintimal dokular içinde yağlı çizgilerin oluşumu ile başlayan tunica intimanın dejerenatif bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yağlı çizgilerin gelişiminin dolaşımdaki lipoproteinler, hemodinamik faktörler, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar arasındaki patojenik etkileşim tarafından yönetildiği kabul edilmektedir (11,12). Son yıllarda erken ve geç aterosklerotik lezyonların oluşumunda etken olarak endotel lipazın lezyon bölgesindeki inflamasyon belirteçleri ve lipid profili ile olan etkileşimi üzerindeki araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Halkımızda 1990 yılında ülke çapında yapılan tek harf çalışmasında yapılan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) taraması sonucu elde edilen lipid verileri bu alanda ilk verilerin sağlanmasına yol açmıştır. TEKHARF çalışması Türkiye’de 20 yaş ve üzerindeki nüfusu temsil etmek üzere, rastgele örnekleme usulüyle toplam 3687 kişi cinsiyet, 10 yıllık yaş grupları, yerleşim birimlerinin büyüklüğü ve kent kır özellikleri yönünden Türkiye’deki gerçek oranları yansıtacak tarzda seçilmiştir. Böylece Türkiye’nin 7 ayrı bölgesinde yapılan toplam 59 (32 kentsel ve 27 kırsal) yerleşim birimi örnekleme için kaynak oluşturmuştur (100). Çalışma sonucu 40-59 yaş grubu dikkate alındığında erkeklerde 198 kadınlarda ise kolesterol düzeyi 188 mg/dl’lik düzeyler ortaya çıkmaktadır. Bu değerler kolesterol açısından kontrol ve hasta grubu birlikte düşünüldüğünde uyumluluk (101) göstermektedir. Bu oranlar 20-74 yaş Amerikan erişkinlerinin yaklaşık yarısı kadar olduğu gözlenmektedir (101).

Halkımızda kardiyovasküler risk değişkenleri arasında son 14 yılda meydana gelen en önemli farklılık plazma trigliserid düzeylerini ilgilendirmektedir. Trigliserid düzeyleri bütün popülasyonlardaki gibi bizde de normal dağılım olarak değil, log dağılım sergilemektedir. Çalışmaya göre sağlıklı ve hasta grubu dikkate alındığında kontrol grubuna oranla hasta grubunda trigliserid düzeylerinin istatistiksel açıdan yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruptan elde edilen trigliserid düzeyi (133,5 mg/dl) TEKHARF çalışması ile elde edilen değere (erkeklerde 147,7 mg/dl; kadınlarda 122,4 mg/dl) yakınlık göstermiştir. 1990’da taramaya

katılıp, açlık trigliserid değerleri bilinen ve kardiyovasküler hastalığı belirlenmiş olan 2682 erkek ve kadının 2003/04 yılına kadar izlenmesinde 120 ölümcül ve 221 ölümcül olmayan yeni kardiyovasküler hastalığın geliştiği gözlenmiştir. Halkımızda açlık trigliserid üst düzeyi beşte bir diliminin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, gelecekteki kalp-damar hastalığının 2 kat kadar risk oluşturabileceği görüşü ile sürülmüştür (102).

Türk Kalp çalışmasında ortalama LDL-Kolestrol düzeyleri 2119 erkekte 136 mg/dl, kadında da 111 mg/dl olarak saptanmıştır (103). Bu değerler bizim çalışmamız ile yakınlık göstermektedir (Tablo 4.1). Yetişkinlerimizde rastlanan LDL kolestrol düzeyleri, Amerikalı veya Danimarkalılarla oranla her iki cinsiyette 30 mg/dl daha düşüktür(100,101,102). Sınırdan yüksek LDL-kolestrol >130mg/dl değerleri, Türk kalp çalışmasındaki erkeklerin %37'sinde kadınların ise %28'inde rastlanmıştır(107). Santral obeziteli Türk toplumunda insülin direncinin etkinlik azlığı LDL-kolestrol yüksekliğine eğilim yaratırken seks hormon-bağlayıcı globulin düşüklüğünün küçük yoğunluklu LDL-parçacıklarının artmasına yol açarak diyabete doğru yönelim gösterdiği görüşü kuvvet kazanmaktadır (108).

HDL-kolesterol düzeyleri TEKHARF çalışmasında 1977/1978 taramasından itibaren ölçülmüştür. HDL-kolestrol değerleri erkekte 37.2 mg/dl, 1261 kadında da 44.9 mg/dl olarak saptanmıştır (105). Yetişkinlerimizde rastlanan HDL-kolestrol düzeyleri, Amerikalı veya Almanlara oranla %20 oranında bir düşüklük göstermiştir (109).

Tablo 5.1 üzerinde Amerika, Almanya ve Türkiye'deki lipid değerleri karşılaştırılmasının sonuçları özetlenmiştir. Bu çalışmalarla, Almanya'da ve Türkiye'de yaşayan Türklerin benzer bir şekilde düşük HDL-kolesterol seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir. HDL-kolesterol düşüklüğünün, Türkiye'ye ek olarak, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Türkler'de de yaygın olarak görülmesi, sorunun, en azından kısmen, genetik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (107,110,111).

Çalışmamızda çalışma gruplarının lipid profilleri incelendiğinde hasta ve kontrol grubu arasında HDL düzeylerinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5.1 Değişik popülasyonlarda plasma lipid (mg/dl) düzeylerinin karşılaştırılması

	Amerikalılar ^a		Almanlar ^b		Türkler ^b (Almanya)		Türkler ^c (İstanbul)		Türkler ^d (Ayvalık)	
Lipidler	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Total kolesterol	206	208	218	211	193	174	202	181	160	162
LDL-kolesterol	132	126	144	132	124	108	136	117	100	99
HDL-kolesterol	46	55	47	60	38	46	38	45	38	42
Total kolesterol/HDL-kolesterol	4,5	3,8	4,6	3,5	5,1	3,8	5,5	4,2	4,3	3,9
Trigliserid	149	129	119	88	135	88	142	90	124	112

a Kafkasyalı kadın ve erkekler (yaş 20-74; 1988-1991); NHANES III çalışması

b PROCAM Türk ve Almanların lipid profilleri değerlendirildiğinde total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL-kolesterol arasında anlamlı bir farklılık gösterilmiştir (p<0,001).

c Türk Kalp Çalışması (İstanbul popülasyonu)

d Türk Kalp Çalışması (Ayvalık popülasyonu)

Onat ve ark. Türk toplumunda HDL-kolesterol düzeyleri düşük olduğu için total kolesterol değerlerinden çok total kolesterol/HDL-kolesterol oranının dikkate alınması gerektiği önerilmiştir (111,112). Biz de bu amaçla çalışmamızda bu kriteri inceledik. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Total kolesterol/HDL oranının ortanca değerlerinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık belirlenmemiştir (p=0,127).

Prospektif Kardiyovasküler Münster “PROCAM” çalışması yüksek LDL/HDL-kolesterol oranı (≥ 5 mg/dl) ve yüksek trigliserid düzeyinin (≥ 200 mg/dl) koroner kalp hastalığı riskini arttırdığını ve aynı zamanda HDL-kolesterol’ün koroner olayların kuvvetli bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (110,111). Çalışmamızda LDL/HDL oranı hasta grubunda ortanca değeri 2,86 (0,23-26,60); kontrol grubunda ortanca değeri 2,89 (0,76-12,18) olarak belirlenmiş olup hasta grubunun LDL/HDL oranı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,797).

Çeşitli çalışmalar sonucunda Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde beslenme çok farklı olmasına rağmen Türk popülasyonundaki düşük HDL-kolesterol seviyelerinin beslenme ile ilişkisi gösterilmemiştir. Türkler’in özellikle HDL-kolesterol düzeyleri düşüklüğü ile karakterize özgün bir lipid ve lipoprotein profili vardır. Ek olarak, Türkiye’deki düşük

kolesterol düzeylerine rağmen, İstanbul'da yaşayan erkek ve kadınların total kolesterol/HDL-kolesterol oranının Alman 97 ve Amerikalı 101 erkek ve kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Düşük HDL-kolesterol seviyesi ve yüksek total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner kalp hastalığı riskini arttıran bağımsız risk faktörlerindendir(109,112).

Total kolesterol HDL ortanca değeri 30-69 yaş kesiminde erkek ve kadınlar için sırasıyla Almanlarda 4.6-3.5, Amerikalılarda 4.5-3.8 iken TEKHARF çalışması sonuçlarına göre 0.6 birim daha yüksektir. Çalışmamız sonuçları TEKHARF (102) çalışmasına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Mahley ve arkadaşları toplumumuzda düşük LDL-kolesterol düzeylerine eşlik eden hepatik lipaz aktivitesinde %25-30 kadar artışa katkıda bulunabileceğini ve ergenlik sırasında genç kız ile erkeklerde HDL-kolesterol düzeylerinde 10-20 mg/dl' ye varan önemli düşüş gözlenebileceğini ve bunun hormonal düzensizliğe bağlı olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir (103).

Toplumumuzda sigara içimi, alkollü içki kullanmama, trigliserid ve Apo B yüksekliği, bel çevresinin ve insülin düzeyinin artması ve kadınlarda bedensel hareketsizlik HDL-kolesterol düşüklüğünün başlıca bağımsız belirleyicileri olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda, aterosklerotik indeks (113) kontrol grubunda 1,3 iken, hasta grubunda 1,41 olarak bulunmuştur (113). Belirli bir oranda yükselme görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Mann-Whitney U testi). Diğer tıkalı damarların değeri (LAD p:0,627, CX p:0,712, RCA p:0,850) ile aterosklerotik indeks karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

TEKHARF çalışması 2003/04 kohortunda indeks değerleri bir ölçüde daha yüksek bulunmuştur; sonuçlarda, ortanca (ve dörttebirler arası) değerler erkeklerde 0,28 (-0,62 ile 1,33), kadınlarda 0,15 (-0,57 ile 1,02) olarak saptanmıştır (113).

IL-6, metabolik, endotelial ve koagulan gibi farklı mekanizmalar aracılığıyla koroner arter hastalığı gelişiminde önemli rol oynar. IL-6'nın bazal glukoz alımını arttırmak, insülin duyarlılığını değiştirmek, endotelium aracılığıyla adhezyon molekülünün salınımı arttırmak ve fibrinogenin hepatik salınımını arttırmak, bununla birlikte plateletler üzerinde prokoagulan etkisine sahip olmak gibi çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır(115).

CRP, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonları ile insülin direnci sendromuna neden olan bileşenler (insülin duyarlılığı, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve yüksek kan basıncı) arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (115). Aynı zamanda bu akut faz belirteçleri ve endotel aktivasyon indikatörleri arasında önemli bir korelasyon mevcuttur. Hem IL-6 hem de TNF- α lipoprotein lipazı inhibe ve lipolizi de stimüle etmektedir (116,117). Obez bireylerin yağ dokusunda TNF- α 'nın aşırı ekspresyonu, insülin reseptörünün azalmış

aktivasyonu ve olasılıkla insülin reseptör substrat-1 ve insülin reseptörünün kendisinin anormal fosforilasyonu ile ilişkilidir (118). Aynı zamanda IL-6'nın insülin sinyali üzerinde bu fonksiyonlarının olup olmadığı son zamanlarda araştırılmaktadır; fakat IL-6'nın izole hepatositlerin insülin uyarılması üzerine glikojen sentezini inhibe ettiği bulunmuştur (119). TNF- α 'nın endotelial hücre fonksiyonuna etkisi bilinmektedir ve son çalışmalarda IL-6'nın aynı zamanda kemokin ve adhezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu azaltabileceği önerilmiştir (120). Sitokinlerin trigliserid metabolizması üzerine bu etkileri, esterleşmemiş yağ asitlerinin konsantrasyonundaki artış sonucunda nitrik oksit endotelial jenerasyonunu zayıflatabilmektedir (121,122). Sonuç olarak, IL-6'nın plateletler, fibrinojen konsantrasyonu ve koagülasyon üzerine etkisi ve TNF- α 'nın hepatositler, endotelial hücreler ve yağ doku tarafından plazminojen aktivatör inhibitörünün ekspresyonu üzerine etkisi bu bireylerde prokoagulan duruma yol açacaktır (123,124,125).

Net olarak değerlendirdiğimizde, IL-6 inflamasyonu ve sistemik enfeksiyonu yükseltmektedir. Ayrıca artmış IL-6 koroner arter hastalığı riski olan hastalarda görülen yüksek CRP nedeni olabilmektedir ve IL-6'nın enfeksiyonda aterojenezi teşvik edebildiğini gösteren çeşitli mekanizmalar da bulunmaktadır.

Proinflamatuvar belirteçlerinden plazma C-reaktif protein (CRP) TEKHARF çalışmasında koroner arter konusundaki rolü 2000-02 yıllarında ölçümü yapılan 2700 kişide prospektif olarak incelenmiş, kanda CRP geometrik değeri erkeklerde 1.90 kadınlarda ise 2.04 mg/dl olarak saptanmıştır (100). Çalışmamızda ise cinsiyet ayrımının yapılmasında CRP değeri kontrol grubunda 1.65, hasta grubunda ise 2.29 olarak saptanmıştır.

Koroner morbiditenin yetişkinlerimizde en güçlü belirleyicilerinden yüksek total kolesterol, HDL-kolesterol oranı, bir açıdan küçük yoğunluklu LDL parçacıklarının baskınlığını yansıtan CRP'nin yüksek kolesterolü toplumlarda olduğu gibi bizde de bir belirleyici olduğu, halkımızda inflamasyon aterotrombogeneze etkin bir görev aldığına ilişkin ipuçları mevcuttur. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranında iki birimlik artışın KKH riskini, gerekse koroner ölüm ve KKH riskini %68 yükseltmesi, Framingham ve PROCAM deneyimlerine oranla büyük fark sergilememektedir. CRP Total kolesterol /HDL-kolesterol oranına kadında değil ama erkekte bağımsız katkı yapmaktadır. Kadında küçük yoğunluklu LDL parçacıkları ile düşük yoğunluklu inflamasyonun birbiriyle daha iç içe girdiği gözlenmektedir(125).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları interlökin 1 β (IL-1 β), IL- 6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ortanca değerleri açısından incelendiğinde, CRP düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmış olmasına

rağmen farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 4.5). Hasta ve kontrol gruplarında IL-6 düzeyi ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,012$). İnflamasyon belirteçlerinin kendi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan korelasyon testinde ise, hasta grubunu oluşturan bireylerin yaşlarının ortanca değeri olan 47 yaşın üstündeki hasta bireylerde CRP ve TNF- α arasında ($r=0.398$), IL-1 β ve IL-6 arasında ($r=0.372$), IL-1 β ve TNF- α arasında ($r=0.906$), IL-6 ve TNF- α arasında ($r=0.573$), IL-6 ve IL-8 arasında ($r=0.707$), TNF- α ve IL-8 arasında ($r=0.301$), arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$).

Lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL), triaçilgliserol (TG) lipaz ailesinin iki üyesi olup, her ikisi de HDL metabolizması üzerinde etkilidirler 2, 4, 5, 6 ve HL (LIPC) lokusunun insanlarda HDL kolesterol düzeylerinin varyasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (126-128).

Lipaz enzim ailesinin diğer üyelerinin aksine, Endotelial Lipaz (EL) isimli enzim in vitro endotel hücreleri tarafından sentezlenmekte ve bu nedenle endotel lipaz olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca bu enzim, LIPG geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanda LIPG lokusu 18. kromozomda q 21.1 bölgesindedir. EL enzimi ise 500 amino asit kalıntısından oluşmaktadır (2).

EL karaciğer, akciğer gibi birçok organda ifade edilmektedir. Böbrek ve plasenta, ama iskelet kaslarında ifade edilmez. LPL ve HL'nin aksine, EL enzimi sadece 19 rezidüye sahiptir. EL önemli fosfolipaz etkinliğe, ancak daha az düzeyde trigliserid lipaz aktivitesine sahiptir. EL aşırı düzeyde ifade edildiği farelerde HDL kolesterolün ve ve HDL kolesterolün ana proteini olan apolipoprotein AI plazma konsantrasyonları azalır. EL enziminin endotel ifadesi, enzimatik profili ve EL enziminin vivo etkileri bu enzimin lipoprotein metabolizması ve vasküler biyolojide bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (126).

Çalışmamızda kardiyovasküler riski olan bireyler ile kontrol grubu arasında serum endotelial lipaz düzeyleri ortanca değeri olarak hasta grubunda 101,32 mg/dl, kontrol grubunda 107,01 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Kardiyovasküler risk olan çalışma grubumuzda endotelial lipaz düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile incelenmiştir. Söz konusu ilişki endotel düzeyi 95 mg/dl'in üstü ve altı olarak değerlendirilmiştir. Buna göre endotelial lipaz ortanca düzeyi 95 mg/dl'in üstü olan hasta bireylerde IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan negatif bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,298$; $p=0,05$).

EL ekspresyonunun sitokinler, fiziksel kuvvetler, kolesterol beslenmesi tarafından regüle edilmesi ve EL enziminin plazma lipoproteinlerinin seviyesi ayarlamadaki etkinliği EL

enziminin aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynadığı kanatini uyandırmaktadır (92).

LIPG geninin 6 yeni potansiyel olarak fonksiyonel varyantı bulunmuştur; ancak hiçbirisi ile plazma HDL-kolesterol seviyelerindeki artış arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu çalışmada tanımlanan 17 genetik varyant arasında en yaygın olanı 3. ekzonda 584. pozisyonda görülen -584 C/T polimorfizmi olup, polipeptidin 111. pozisyonundaki treonin aminoasidinin izolösine değişmesinden sorumludur (92, 126,127).

Çalışmamızda, gruplar EL-584 C/T polimorfizmi allel frekansları dağılımı açısından karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol gruplarında C alleli (CC+TC genotipleri) ve T allelini (TT+TC genotipleri) taşıma oranı bakımından gruplar arasında yükseklik bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0,104$). Çalışma grupları EL-584 C/T genotip dağılımları açısından karşılaştırıldığında, EL-584 C/T polimorfizmine ait genotip frekansları, hasta grubunda CC 44 (%42,3), TC 59 (%56,7), TT 1 (%1) iken, kontrol grubunda CC 45 (%59,2), TC 29 (%38,2), TT 2 (%2,6) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının genotip frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,041$). Hasta gruplarında TC genotipi, CC genotipine göre istatistiksel olarak yüksek oranda gözlemlenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalardan birinde, LIPG geninin farklı izoformları tespit edilmiş ve genin baz dizisinin 584. pozisyonundaki C/T polimorfizminin HDL-kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. HDL-kolesterol varyasyonu TT>CT>CC şeklinde gözlemlenmiştir (92,127,128).

Daha sonraki yıllarda yapılan farklı çalışmalarda ise -584 C/T polimorfizminin yaygın olduğu sonucu ortaya çıkmakla beraber, insan serum/plazma HDL-kolestrol seviyeleri üzerindeki etkisi hakkında farklı ve çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur.

Bu çalışmalardan Mank Seymour ve arkadaşları tarafından 2004 yılında 594 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma ile; bundan bağımsız olarak 2006 yılında Hutter ve arkadaşları tarafından 541 Japon kökenli Amerikalılar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada LIPG -584 C/T polimorfizmi ile HDL-kolesterol seviyeleri arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. En son 2008 yılında Tang ve arkadaşları tarafından 265 Çinli birey üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise Thr111 ile değişimi ile HDL-kolesterol seviyeleri ve ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığından korunma arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir (92,127,128).

Bunlara karşın, Yamakawa ve Kobayashi tarafından 340 Japon çocuğu üzerinde yapılan çalışmada Thr111 ile ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki tespit edilememiş (126); fakat Paradis ve arkadaşları 281 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada Thr111Ile varyasyonu ile sadece HDL₃ subfraksiyonu artışı arasında bir ilişki tespit etmişlerdir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada, Halverstadt ve arkadaşları da 83 yaşlı hasta üzerinde NMR ölçümleri kullanılarak Thr111Ile ile sadece HDL büyüklüğü arasında ilişki tespit ederken, toplam HDL-kolesterol seviyeleri üzerinde bir etki gözlememişlerdir. Son çalışmalardan Edmondson ve arkadaşları tarafından 2009 yılında 3845 kişilik kombine bir grup üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ise, Thr111Ile varyasyonun normal lipolitik aktivite gösterdiği ve HDL-kolesterol seviyeleri ile ilişkili olmadığı iddia edilmiştir (126).

Endotelyal lipazı kodlayan LIPG geninin 584. pozisyonundaki C/T polimorfizminin HDL-kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak koroner arter ateroskleroza bağlı akut miyokard enfarktüs (AMİ) riski ile ilişkili olduğu ve AMİ patojenezinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (92).

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında EL-584 C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid değerlerini grupların kendi içlerinde değerlendirdiğimizde, hasta grubunda TC genotipli bireylerin VLDL, LDL, total kolesterol, TG düzeylerinin ortanca değeri CC genotipli bireylere göre daha yüksek gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda CC genotipli bireylerin LDL, TG, VLDL, HDL, total-kolesterol düzeylerinin ortanca değerlerinin TC genotipli bireylere göre daha yüksek olduğu, gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

EL-584 C/T polimorfizmine ait genotipleri $(TG/HDL)_{log}$ oranına göre karşılaştırdığımızda $(TG/HDL)_{log}$ ortancaları bakımından genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışma grubunun lipid değerleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

EL üzerinde yapılan çalışmalar, bu enzimi kodlayan LIPG geninin endotelyal hücreler tarafından ekspresyonunun IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinleri arttırdığını göstermiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerde EL-584 C/T genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin düzey dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Endotelyal lipaz düzeyi ise 95 mg/dl'in altında ve üstünde olan bireylerin inflamasyon belirteçlerinin ortanca değerlerinin EL-584 C/T genotiplerine göre karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testine göre incelenmiş olup, genotiplere göre anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, hasta gruplarında TC genotipinin, CC genotipine göre istatistiksel olarak yüksek oranda gözlenmesi mutant T allelini taşıyan kişilerde koroner arter aterosklerotik hastalık gelişme riskini arttırabileceğini düşündürmüştür.

Çalışma gruplarında inflamasyon belirteçleri, lipid profilleri ile genotip frekansları arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ileriye yönelik olarak hasta sayısının arttırılmasıyla çalışmanın istatistiksel anlamlılığının ve bulguların artacağı düşüncesindeyiz.

Geniş bir literatür taraması yapılmasına rağmen, Türk toplumunda daha önce yetişkinlik döneminde LIPG geni -584 C/T polimorfizmi ile lipid profilleri ve inflamasyon belirteçleri üzerine yapılmış bir çalışma olmadığından çalışmamız bu konuda Türk toplumunda yapılmış öncü bir çalışma olma niteliği taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis - An Update. *New England Journal of Medicine* 1986; **314**: 488-500.
2. Mank-Seymour AR, Durham KL, Thompson JF, Seymour AB, Milos PM. Association between single-nucleotide polymorphisms in the endothelial lipase (LIPG) gene and high-density lipoprotein cholesterol levels. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2004; **1636**: 40-6.
3. Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA *et al.* Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *Journal of Biological Chemistry* 1999; **274**: 14170-5.
4. Lieberman M. *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 2.nd edn. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
5. Sarah Jane George, Jason Johnson. *Atherosclerosis: Molecular and Cellular Mechanisms*. John Wiley, 2010.
6. Ross R. Atherosclerosis in the Human Versus the Nonhuman Primate - A Retrospective View. *Circulation* 1980; **62**: 6.
7. Ross R. Platelets, Smooth-Muscle Proliferation, and Atherosclerosis. *Acta Medica Scandinavica* 1980; 49-54.
8. Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele BL. Human Atherosclerosis-I - Fine-Structure and Cell-Culture. *Circulation* 1981; **64**: 45.
9. Nilsson J. Cytokines and Smooth-Muscle Cells in Atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 1993; **27**: 1184-90.
10. Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G, Salvayre R. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; **41**: 1031-40.
11. Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annual Review of Immunology* 2009; **27**: 165-97.
12. Stojakovic M, Krzesz R, Wagner AH, Hecker M. CD154-stimulated GM-CSF release by vascular smooth muscle cells elicits monocyte activation--role in atherogenesis. *J.Mol.Med.* 2007; **85**: 1229-38.
13. Clarke MCH, Figg N, Maguire JJ *et al.* Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis. *Nature Medicine* 2006; **12**: 1075-80.
14. Pejnovic N, Vratimos A, Lee SH *et al.* Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-fat diet. *Mol.Immunol.* 2009; **47**: 37-45.

15. Spronk HMH, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis. *Current Genomics* 2005; **6**: 439-48.
16. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu.Rev.Pathol.* 2006; **1**: 297-329.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 1135-43.
18. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiological Reviews* 2006; **86**: 515-81.
19. K.Takahashi, Motohiro Takeya, Naomi Sakashita. Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals. *Medical Electron Microscopy* 2010; **35**: 179-203.
20. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. An Atherogenic Diet Rapidly Induces Vcam-1, A Cytokine-Regulatable Mononuclear Leukocyte Adhesion Molecule, in Rabbit Aortic Endothelium. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993; **13**: 197-204.
21. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease - Reply. *New England Journal of Medicine* 2005; **353**: 429-30.
22. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; **111**: 3481-8.
23. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; **58**: 513-22.
24. Berliner JA, Leitinger N, Tsimikas S. The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis. *J.Lipid Res.* 2009; **50 Suppl**: S207-S212.
25. Berliner J, Leitinger N, Watson A, Huber J, Fogelman A, Navab M. Oxidized lipids in atherogenesis: Formation, destruction and action. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; **78**: 195-9.
26. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Current Opinion in Lipidology* 1998; **9**: 471-4.
27. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 1998; **9**: 441-8.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-71.
29. Libby P. Molecular-Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995; **91**: 2844-50.
30. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell and Tissue Research* 2009; **335**: 191-203.

31. Griendling KK, UshioFukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle - New concepts. *Hypertension* 1997; **29**: 366-73.
32. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I *et al.* Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappa B in endothelial cells. *Circulation Research* 1999; **84**: 1085-94.
33. Mackness B, Mackness M. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2010; **660**: 143-51.
34. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products - A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation Research* 1999; **84**: 489-97.
35. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications - A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; **48**: 1-9.
36. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in wealthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1999; **19**: 972-8.
37. Alizadeh DR, de RA, Rabelink TJ *et al.* Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008; **200**: 417-23.
38. Abdalla AM, Guenther A, Galantucci S *et al.* Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. *Open.Neurol.J.* 2008; **2**: 20-4.
39. Tokgozoglu L. [Atherosclerosis and the role of inflammation]. *Turk.Kardiyol.Dern.Ars* 2009; **37 Suppl 4**: 1-6.
40. Noels H, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor: a noncanonical chemokine important in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc.Med.* 2009; **19**: 76-86.
41. Nomoto A, Mutoh S, Hagihara H, Yamaguchi I. Smooth-Muscle Cell-Migration Induced by Inflammatory Cell Products and Its Inhibition by A Potent Calcium-Antagonist, Nilvadipine. *Atherosclerosis* 1988; **72**: 213-9.
42. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P *et al.* Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; **145**: 33-43.
43. KUCUKKAYA B, YURTSEVEN Z, POLAT B, ILIÇ M. Koroner Arter Hastalığında Akut Faz Reaktanlarının ve Sitokinlerin Rolü. *T Klin J Cardiol* 2001; **14**.
44. Billiau A. Interferon-Beta2 As A Promoter of Growth and Differentiation of B-Cells. *Immunology Today* 1987; **8**: 84-7.

45. Loppnow H, Libby P. Proliferating Or Interleukin-1-Activated Human Vascular Smooth-Muscle Cells Secrete Copious Interleukin-6. *Journal of Clinical Investigation* 1990; **85**: 731-8.
46. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin Tumor Necrosis Factor - Production, Distribution, and Metabolic-Fate In vivo. *Journal of Immunology* 1985; **135**: 3972-7.
47. Boulay JL, O'Shea JJ, Paul WE. Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. *Immunity* 2003; **19**: 159-63.
48. Charo IF, Ransohoff RM. Mechanisms of disease - The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**: 610-21.
49. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines - Key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2004; **24**: 1997-2008.
50. Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2008; **28**: 1897-908.
51. Lesnik P, Charo I, Haskell CA. Decreased atherosclerosis in CX3CR1(-/-) mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *Circulation* 2002; **106**: 217.
52. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C *et al.* Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis* 2006; **188**: 51-8.
53. Schepers A, Eefting D, Bonta PI *et al.* Anti-MCP-1 gene therapy inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and attenuates vein graft thickening both in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; **26**: 2063-9.
54. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ *et al.* Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J.Clin.Invest* 2007; **117**: 185-94.
55. Kuiper J, van Puijvelde GH, van Wanrooij EJ *et al.* Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. *Curr.Opin.Lipidol.* 2007; **18**: 521-6.
56. Johnson JL, Newby AC. Macrophage heterogeneity in atherosclerotic plaques. *Curr.Opin.Lipidol.* 2009; **20**: 370-8.
57. Inoue A, Hasegawa H, Kohno M *et al.* Antagonist of fractalkine (CX3CL1) delays the initiation and ameliorates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Arthritis and Rheumatism* 2005; **52**: 1522-33.
58. Braunersreuther V, Zernecke A, Arnaud C *et al.* Ccr5 but not Ccr1 deficiency reduces development of diet-induced atherosclerosis in mice. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007; **27**: 373-9.
59. Potteaux S, Combadiere C, Esposito B *et al.* Role of bone marrow-derived CC-chemokine receptor 5 in the development of atherosclerosis of low-density lipoprotein

- receptor knockout mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; **26**: 1858-63.
60. Zernecke A, Liehn EA, Gao JL, Kuziel WA, Murphy PM, Weber C. Deficiency in CCR5 but not CCR1 protects against neointima formation in atherosclerosis-prone mice: involvement of IL-10. *Blood* 2006; **107**: 4240-3.
 61. van Wanrooij EJA, Happe H, Hauer AD *et al.* HIV entry inhibitor TAK-779 attenuates atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2005; **25**: 2642-7.
 62. Lehrke M, Millington SC, Lefterova M *et al.* CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007; **49**: 442-9.
 63. Sheikine Y, Bang CS, Nilsson L *et al.* Decreased plasma CXCL16/SR-PSOX concentration is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006; **188**: 462-6.
 64. Aslanian AM, Charo IF. Targeted disruption of the scavenger receptor and chemokine CXCL16 accelerates atherosclerosis. *Circulation* 2006; **114**: 583-90.
 65. Smith C, Halvorsen B, Otterdal K *et al.* High levels and inflammatory effects of soluble CXC ligand 16 (CXCL16) in coronary artery disease: down-regulatory effects of statins. *Cardiovascular Research* 2008; **79**: 195-203.
 66. Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunologic Research* 2000; **21**: 129-37.
 67. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: Potential therapeutic agents? *Autoimmunity Reviews* 2006; **5**: 25-32.
 68. van Wanrooij EJ, van Puijvelde GH, de VP, Yagita H, Van Berkel TJ, Kuiper J. Interruption of the Tnfrsf4/Tnfsf4 (OX40/OX40L) pathway attenuates atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007; **27**: 204-10.
 69. Abbas AK. *Cellular and Molecular Immunology. International edition.* 6th ed. edn. PA: Saunders Elsevier , 2007.
 70. Gotsman I, Sharpe AH, Lichtman AH. T-cell costimulation and coinhibition in atherosclerosis. *Circ.Res.* 2008; **103**: 1220-31.
 71. Buono C, Pang H, Uchida Y, Libby P, Sharpe AH, Lichtman AH. B7-1/B7-2 costimulation regulates plaque antigen-specific T-cell responses and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2004; **109**: 2009-15.
 72. Zirlik A, Bavendiek U, Libby P *et al.* TRAF-1, -2, -3, -5, and -6 are induced in atherosclerotic plaques and differentially mediate proinflammatory functions of CD40L in endothelial cells. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007; **27**: 1101-7.

73. Zirlik A, Maier C, Gerdes N *et al.* CD40 ligand mediates inflammation independently of CD40 by interaction with Mac-1. *Circulation* 2007; **115**: 1571-80.
74. Ria M, Eriksson P, Boquist S, Ericsson CG, Hamsten A, Lagercrantz J. Human genetic evidence that OX40 is implicated in myocardial infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; **339**: 1001-6.
75. Wang XS, Ria M, Kelmenson PM *et al.* Positional identification of TNFSF4, encoding OX40 ligand, as a gene that influences atherosclerosis susceptibility. *Nature Genetics* 2005; **37**: 365-72.
76. Gotsman I, Grabie N, Gupta R *et al.* Impaired regulatory T-cell response and enhanced atherosclerosis in the absence of inducible costimulatory molecule. *Circulation* 2006; **114**: 2047-55.
77. Packard RR, Lichtman AH, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin.Immunopathol.* 2009; **31**: 5-22.
78. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research* 2002; **91**: 281-91.
79. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr.Rheumatol.Rep.* 2009; **11**: 61-9.
80. Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; **111**: 927-30.
81. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2001; **21**: 1876-90.
82. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine* . 8th ed. edn. Philadelphia; Edinburgh: Saunders, Elsevier, 2008.
83. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Optimal treatment of the diabetic patient with multivessel disease. *Curr.Cardiol.Rep.* 2008; **10**: 272-84.
84. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque - Part II: Approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **46**: 1209-18.
85. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque Part I: Evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **46**: 937-54.
86. Worthley SG, Zhang ZY, Machac J *et al.* In vivo non-invasive serial monitoring of FDG-PET progression and regression in a rabbit model of atherosclerosis. *Int.J.Cardiovasc.Imaging* 2009; **25**: 251-7.

87. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Gabbiani G, Hansson GK. Expression of Class-II Transplantation Antigen on Vascular Smooth-Muscle Cells in Human Atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 1985; **76**: 125-31.
88. Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Commentary Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol* 1974; **12**: 150-9.
89. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2009; **204**: 476-82.
90. Uyemura K, Demer LL, Castle SC *et al.* Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 1996; **97**: 2130-8.
91. Nikol S, Isner JM, Pickering JG, Kearney M, Leclerc G, Weir L. Expression of Transforming Growth Factor-Beta-1 Is Increased in Human Vascular Restenosis Lesions. *Journal of Clinical Investigation* 1992; **90**: 1582-92.
92. Mallat Z, Besnard S, Durlez M *et al.* Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circulation* 1999; **100**: 43.
93. Oslund LJP, Hedrick CC, Olvera T *et al.* Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1999; **19**: 2847-53.
94. Veillard NR, Kwak B, Pelli G *et al.* Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circulation Research* 2004; **94**: 253-61.
95. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc.Res.* 2008; **79**: 360-76.
96. Ohta H, Wada H, Niwa T *et al.* Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005; **180**: 11-7.
97. Schreyer SA, Peschon JJ, LeBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55. *Journal of Biological Chemistry* 1996; **271**: 26174-8.
98. Schreyer SA, Vick CM, LeBoeuf RC. Loss of lymphotoxin-alpha but not tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in mice. *Journal of Biological Chemistry* 2002; **277**: 12364-8.
99. Hsu HY, Nicholson AC, Hajjar DP. Inhibition of macrophage scavenger receptor activity by tumor necrosis factor-alpha is transcriptionally and post-transcriptionally regulated. *Journal of Biological Chemistry* 1996; **271**: 7767-73.
100. Vanlenten BJ, Fogelman AM. Lipopolysaccharide-Induced Inhibition of Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Macrophages Is Mediated Through Tumor-Necrosis-Factor-Alpha. *Journal of Immunology* 1992; **148**: 112-6.

101. Wang ZX, Nakayama T, Sato N *et al.* Association of the purinergic receptor P2Y₂, G-protein coupled, 2 (P2RY2) gene with myocardial infarction in Japanese men. *Circ.J.* 2009; **73**: 2322-9.
102. Canault M, Peiretti F, Kopp F *et al.* The TNF alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) is expressed in the atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice: Possible contribution to elevated plasma levels of soluble TNF alpha receptors. *Atherosclerosis* 2006; **187**: 82-91.
103. Peiretti F, Canault M, Morange P, Alessi MC, Nalbone G. [The two sides of ADAM17 in inflammation: implications in atherosclerosis and obesity]. *Med.Sci.(Paris)* 2009; **25**: 45-50.
104. Elhage R, Maret A, Pieraggi MT, Thiers JC, Arnal JF, Bayard F. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998; **97**: 242-4.
105. Devlin CM, Kuriakose G, Hirsch E, Tabas I. Genetic alterations of IL-1 receptor antagonist in mice affect plasma cholesterol level and foam cell lesion size. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; **99**: 6280-5.
106. Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D *et al.* Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovascular Research* 2005; **66**: 583-93.
107. Kirii H, Niwa T, Yamada Y *et al.* Lack of interleukin-1 beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003; **23**: 656-60.
108. Schorle H, Holtschke T, Hunig T, Schimpl A, Horak I. Development and Function of T-Cells in Mice Rendered Interleukin-2 Deficient by Gene Targeting. *Nature* 1991; **352**: 621-4.
109. Kundig TM, Schorle H, Bachmann MF, Hengartner H, Zinkernagel RM, Horak I. Immune-Responses in Interleukin-2 Deficient Mice. *Science* 1993; **262**: 1059-61.
110. Malek TR. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2003; **74**: 961-5.
111. Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *Journal of Experimental Medicine* 2005; **201**: 723-35.
112. Upadhyya S, Mooteri S, Peckham N, Pai RG. Atherogenic effect of interleukin-2 and antiatherogenic effect of interleukin-2 antibody in apo-E-deficient mice. *Angiology* 2004; **55**: 289-94.
113. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1999; **19**: 2364-7.

114. Elhage R, Jawien J, Rudling M *et al.* Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovascular Research* 2003; **59**: 234-40.
115. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A *et al.* Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2004; **110**: 3493-500.
116. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Medicinal Research Reviews* 1996; **16**: 87-109.
117. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (Il-6) As An Antiinflammatory Cytokine - Induction of Circulating Il-1-Receptor Antagonist and Soluble Tumor-Necrosis-Factor Receptor-P55. *Blood* 1994; **83**: 113-8.
118. Xing Z, Gauldie J, Cox G *et al.* IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *Journal of Clinical Investigation* 1998; **101**: 311-20.
119. Liao HS, Matsumoto A, Itakura H *et al.* Transcriptional inhibition by interleukin-6 of the class A macrophage scavenger receptor in macrophages derived from human peripheral monocytes and the THP-1 monocytic cell line. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1999; **19**: 1872-80.
120. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *Journal of Clinical Investigation* 1997; **99**: 2752-61.
121. Buono C, Come CE, Stavrakis G, Maguire GF, Connelly PW, Lichtman AH. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003; **23**: 454-60.
122. Zoll J, Fontaine V, Gourdy P *et al.* Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition. *Cardiovasc.Res.* 2008; **77**: 471-80.
123. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice through release of interferon-gamma. *Circulation Research* 2002; **90**: E34-E38.
124. Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *American Journal of Pathology* 2003; **163**: 1117-25.
125. Zhao L, Cuff CA, Moss E *et al.* Selective interleukin-12 synthesis defect in 12/15-lipoxygenase deficient macrophages associated with reduced atherosclerosis in a mouse model of familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; **106**: 250.
126. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1999; **19**: 734-42.

127. Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney International* 2007; **72**: S17-S26.
128. Andre P, Prasad KSS, Denis CV *et al.* CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta(3) integrin-dependent mechanism. *Nature Medicine* 2002; **8**: 247-52.
129. Henn V, Steinbach S, Buchner K, Presek P, Kroczeck RA. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001; **98**: 1047-54.
130. Henn V, Slupsky JR, Grafe M *et al.* CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; **391**: 591-4.
131. Mach F, Montecucco F, Steffens S. Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis. *Br.J.Pharmacol.* 2008; **153**: 290-8.
132. Bavendiek U, Zirlik A, LaClair S, MacFarlane L, Libby P, Schonbeck U. Atherogenesis in mice does not require CD40 ligand from bone marrow-derived cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2005; **25**: 1244-9.
133. Bavendiek U, Ebensperger R, Dellwisch C, Gottschalk D, Schieffer B. Hyperinsulinemia and TNF alpha suppress the expression of endothelial NO synthase but promote proatherogenic processes induced by insulin in endothelial cells. *Journal of Vascular Research* 2005; **42**: 61.
134. Bavendiek U, Kumaravelu J, Feurer M, Ebensperger R, Grote K, Schieffer B. Biomechanical stress induces tissue factor expression in vascular smooth muscle cells via RhoA/Rho-Kinase: inhibition by atorvastatin. *Journal of Vascular Research* 2005; **42**: 60.
135. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V *et al.* Eta-1 (osteopontin): An early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; **287**: 860-4.
136. Bruemmer D. C-Peptide in insulin resistance and vascular complications: teaching an old dog new tricks. *Circ.Res.* 2006; **99**: 1149-51.
137. Bruemmer D, Collins AR, Noh G *et al.* Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation* 2003; **112**: 1318-31.
138. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology* 2006; **6**: 508-19.
139. Goronzy JJ, Weyand CM. Immunosuppression in atherosclerosis mobilizing the opposition within. *Circulation* 2006; **114**: 1901-4.
140. George J, Yacov N, Breitbart E *et al.* Suppression of early atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice by oral tolerance with beta 2-glycoprotein I. *Cardiovascular Research* 2004; **62**: 603-9.
141. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis. *J.Intern.Med.* 2008; **263**: 489-99.

142. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc.Med.* 2007; **17**: 113-8.
143. Wu YQ, Borde M, Heissmeyer V *et al.* FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell* 2006; **126**: 375-87.
144. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *Journal of Experimental Medicine* 2001; **194**: 629-44.
145. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S *et al.* Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nature Medicine* 2006; **12**: 178-80.
146. Mallat Z, Gojova A, Brun V *et al.* Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2003; **108**: 1232-7.
147. Heller EA, Liu E, Tager AM *et al.* Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation* 2006; **113**: 2301-12.
148. Heller EA, Liu E, Yuan Q *et al.* The chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation* 2005; **112**: U229.
149. Steffens S, Burger F, Pelli G *et al.* Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. *Circulation* 2006; **114**: 1977-84.
150. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG *et al.* Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2005; **352**: 2598-608.
151. Harats D, Yacov N, Gilburd B, Shoenfeld Y, George J. Oral tolerance with heat shock protein 65 attenuates Mycobacterium tuberculosis-induced and high-fat-diet-driven atherosclerotic lesions. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **40**: 1333-8.
152. van Puijvelde GH, van ET, van Wanrooij EJ *et al.* Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T cell regulation and reduces atherosclerosis. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007; **27**: 2677-83.
153. van Puijvelde GH, Hauer AD, de VP *et al.* Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis. *Circulation* 2006; **114**: 1968-76.
154. Imai K, Kanno M, Kimoto H, Shigemoto K, Yamamoto S, Taniguchi M. Sequence and Expression of Transcripts of the T-Cell Antigen Receptor Alpha-Chain Gene in A Functional, Antigen-Specific Suppressor-T-Cell Hybridoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986; **83**: 8708-12.
155. Lantz O, Bendelac A. An Invariant T-Cell Receptor-Alpha Chain Is Used by A Unique Subset of Major Histocompatibility Complex Class I-Specific Cd4+ and Cd4-

- 8- T-Cells in Mice and Humans. *Journal of Experimental Medicine* 1994; **180**: 1097-106.
156. Godfrey DI, Hammond KJL, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunology Today* 2000; **21**: 573-83.
 157. Godfrey DI, Stankovic S, Baxter AG. Raising the NKT cell family. *Nat.Immunol.* 2010; **11**: 197-206.
 158. Fujii S, Shimizu K, Smith C, Bonifaz L, Steinman RM. Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide rapidly induces the full maturation of dendritic cells in vivo and thereby acts as an adjuvant for combined CD4 and CD8 T cell immunity to a coadministered protein. *Journal of Experimental Medicine* 2003; **198**: 267-79.
 159. Sharif S, Delovitch TL. Regulation of immune responses by natural killer T cells. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2001; **49**: S23-S31.
 160. Yoshimoto T, Paul WE. Cd4(Pos), Nk1.1(Pos) T-Cells Promptly Produce Interleukin-4 in Response to In-Vivo Challenge with Anti-Cd3. *Journal of Experimental Medicine* 1994; **179**: 1285-95.
 161. Hong S, Wilson MT, Serizawa I *et al.* The natural killer T-cell ligand alpha-galactosylceramide prevents autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Nature Medicine* 2001; **7**: 1052-6.
 162. Bobryshev YV. Identification of natural killer cells in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2005; **180**: 423-7.
 163. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R *et al.* CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *Journal of Experimental Medicine* 2004; **199**: 417-22.
 164. Nakai Y, Fujii S, Ishimori N *et al.* Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. *Atherosclerosis Supplements* 2003; **4**: 309.
 165. Aslanian AM, Chapman HA, Charo IF. Transient role for CD1d-restricted natural killer T cells in the formation of atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2005; **25**: 628-32.
 166. VanderLaan PA, Reardon CA, Sagiv Y *et al.* Characterization of the natural killer T-cell response in an adoptive transfer model of atherosclerosis. *Am.J.Pathol.* 2007; **170**: 1100-7.
 167. van den Elzen P, Garg S, Leon L *et al.* Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature* 2005; **437**: 906-10.
 168. Nofer JR, Bot M, Brodde M *et al.* FTY720, a synthetic sphingosine 1 phosphate analogue, inhibits development of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2007; **115**: 501-8.
 169. Keul P, Tolle M, Lucke S *et al.* The sphingosine-1-phosphate analogue FTY720 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007; **27**: 607-13.

170. Sato T, Aoki J, Nagai Y *et al.* Serine phospholipid-specific phospholipase A that is secreted from activated platelets - A new member of the lipase family. *Journal of Biological Chemistry* 1997; **272**: 2192-8.
171. Sonoda H, Aoki J, Hiramatsu T *et al.* A novel phosphatidic acid-selective phospholipase A(1) that produces lysophosphatidic acid. *Journal of Biological Chemistry* 2002; **277**: 34254-63.
172. Wong H, Schotz MC. The lipase gene family. *Journal of Lipid Research* 2002; **43**: 993-9.
173. Choi SY, Hirata K, Ishida T, Quertermous T, Cooper AD. Endothelial lipase: a new lipase on the block. *Journal of Lipid Research* 2002; **43**: 1763-9.
174. Jaye M, Krawiec J. Endothelial lipase and HDL metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2004; **15**: 183-9.
175. Jaye M, Lynch KJ, Krawiec T *et al.* A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nature Genetics* 1999; **21**: 424-8.
176. Hasham SN, Pillarisetti S. Vascular lipases, inflammation and atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2006; **372**: 179-83.
177. Ma K, Cilingiroglu M, Otvos JD, Ballantyne CM, Marian AJ, Chan L. Endothelial lipase is a major genetic determinant for high-density lipoprotein concentration, structure, and metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; **100**: 2748-53.
178. Das UN. Influence of polyunsaturated fatty acids and their metabolites on stem cell biology. *Nutrition* 2010.
179. Das UN. Essential Fatty acids - a review. *Curr.Pharm.Biotechnol.* 2006; **7**: 467-82.
180. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008; **7**: 37.
181. Strang AC, Hovingh GK, Stroes ES, Kastelein JJ. The genetics of high-density lipoprotein metabolism: clinical relevance for therapeutic approaches. *Am.J.Cardiol.* 2009; **104**: 22E-31E.
182. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids, endothelial lipase and atherosclerosis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; **72**: 173-9.
183. Hirata K, Ishida T, Matsushita H, Tsao PS, Quertermous T. Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000; **272**: 90-3.
184. Paradis ME, Lamarche B. Endothelial lipase: Its role in cardiovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; **22**: 31B-4B.

185. Paradis ME, Badellino KO, Rader DJ *et al.* Endothelial lipase is associated with inflammation in humans. *Journal of Lipid Research* 2006; **47**: 2808-13.
186. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A Simple Salting Out Procedure for Extracting Dna from Human Nucleated Cells. *Nucleic Acids Research* 1988; **16**: 1215.
187. Shimizu M, Kanazawa K, Hirata K *et al.* Endothelial lipase gene polymorphism is associated with acute myocardial infarction, independently of high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Circulation Journal* 2007; **71**: 842-6.
188. *Cytokine Assay Intruction* . Bio-Plex Precision Manhod Biorad, 2010.
189. Phillips SJ, Whisnant JP, Ofallon WM, Frye RL. Prevalence of Cardiovascular-Disease and Diabetes-Mellitus in Residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1990; **65**: 344-59.
190. Onat A, Cetinkaya A, Keles I, ve ark. On yıllık TEK HARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerde koroner kökenli ölüm ve olayların prevelansı yüksek. *Türk Kardiyol Der Arş.* 2001; **26**: 8-19.
191. Onat A, Sarı I, Tuncer M *et al.* TEK HARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitelerin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; **32**: 611-7.
192. Onat A, Keles I, Aksu H, ve ark. Türk erişkinlerse toplam ve kardiyak ölümlerin prevelansı: TEK HARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; **27**: 8-14.
193. Zweifel BS, Hardy MM, Anderson GD, Dufield DR, Pufahl RA, Masferrer JL. A rat air pouch model for evaluating the efficacy and selectivity of 5-lipoxygenase inhibitors. *Eur.J.Pharmacol.* 2008; **584**: 166-74.
194. Onat A. Halkımızın total kolesterol düzeyi normal üst sınırı neden mutlaka 188mg/dl'ye çekilmeli . *Türk Kardiol Dern Arş* 2001; **29**: 703-7.
195. Onat A, Yildirim B, Uslu N *et al.* Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri:Genel düzeyler,risk faktörleri ile ilişkileri ve Kadınlarda HDL'nin Koroner riski belirleyiciliği. *Türk Kardiyoloji Dern.Arş* 1999; **27**: 72-9.
196. Onat A, Surdum-Avcı G, Senocak M, Ornek E, Gözükar Y. Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidemiol Community Health* 1992; **46**: 470-6.
197. Onat A. Risk factorsand cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; **156**: 1-10.
198. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT *et al.* Declining Serum Total Cholesterol Levels Among United-States Adults - the National-Health and Nutrition Examination Surveys. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1993; **269**: 3002-8.
199. Onat A, Sarı I, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GS. Plasma triglycerids an independent predictor pf cardiovascular disease:a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int .J.Cardiol* 2006; **108**: 89-95.

200. Onat A (editör), Onat A, Sansoy V, Soydan I, Tokgözoğlu L, Adalet K. Türk Erişkenlerinde Kalp Sağlığı. *İstanbul, Argos İletişim* 2003; **42**.
201. Schnohr P, Jensen G, Lange P, Scharling H, Appleyard M. The Copenhagen City heart study - Introduction. *European Heart Journal Supplements* 2001; **3**: H1-H83.
202. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. Oniki yıllık izleme deneyimine göre, Türk Erişkenlerinde Kalp Sağlığı . *Türk Kardiyol Der Arş.* 2003; **42**.
203. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z *et al.* Turkish Heart-Study - Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins. *Journal of Lipid Research* 1995; **36**: 839-59.
204. Onat A, Hergenc G, Sari I, Karabulut A, Can G. Elevated LDL-cholesterol level predicts diabetes in centrally obese women but not men: relative roles of insulin resistance and central obesity. *Circ J* 2007; **71**: 1463-7.
205. Mahley RW , Mahley LL, ersot TP, Pepin GM, aloglu KE. The Turkish lipid problem: Low levels of high density lipoproteins. *Turkish J.Endocr.Metab* 2002; **1**: 1-2.
206. Assmann G, Collen P, Schulte H. The Monster Heart Study (PROCAM) results of follow-up at 8 years A9:A2-A11. *Eur Heart J* 1998; **A9**: A2-A11.
207. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of Coronary Heart-Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels - the Framingham-Study. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1986; **256**: 2835-8.
208. Assmann G, Schulte H, vonEckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *American Journal of Cardiology* 1996; **77**: 1179-84.
209. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical Biochemistry* 2001; **34**: 583-8.
210. Alexander RW. Inflammation and Coronary-Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**: 468-9.
211. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; **271**: 665-8.
212. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M *et al.* Interleukin 1 beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1998; **27**: 1296-303.
213. Robinson LJ, Busconi L, Michel T. Agonist-Modulated Palmitoylation of Endothelial Nitric-Oxide Synthase. *Journal of Biological Chemistry* 1995; **270**: 995-8.
214. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R *et al.* Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *Journal of Clinical Investigation* 1997; **100**: 1230-9.

215. Vanderpoll T, Levi M, Hack CE *et al.* Elimination of Interleukin-6 Attenuates Coagulation Activation in Experimental Endotoxemia in Chimpanzees. *Journal of Experimental Medicine* 1994; **179**: 1253-9.
216. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of Murine Type-1 Plasminogen-Activator Inhibitor Gene-Expression In vivo - Tissue-Specificity and Induction by Lipopolysaccharide, Tumor-Necrosis-Factor-Alpha, and Transforming Growth-Factor-Beta. *Journal of Clinical Investigation* 1991; **88**: 1346-53.
217. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo - Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *Journal of Clinical Investigation* 1996; **97**: 37-46.
218. Onat A, Ceyhan K, Erer B, Başer Ö, Uysal Ö, Sansoy V. Systolic, diastolic, and pulse pressures as coronary artery risk factors in a population with low cholesterol levels: a prospective 10 year evaluation. *Clin Cardiol* 2003; **26**: 91-7.
219. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S *et al.* Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *J.Clin.Invest* 2009; **119**: 1042-50.
220. deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, Sivapackianathan R, Rader DJ. Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 2002; **106**: 1321-6.
221. Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S *et al.* Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans. *Journal of Clinical Investigation* 2009; **119**: 1042-50.

HAM VERİLER

Hasta kontrol grupları arasında parametrik değişkenlerin medyanları bakımından karşılaştırılması

Hasta grubunda

Statistics

	Yaş	Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N Valid	104	104	104	104	104	104
Missing	0	0	0	0	0	0
Median	47,0000	136,5000	181,5000	35,0000	105,0000	31,0000
Minimum	23,00	44,00	73,00	5,00	10,00	7,00
Maximum	65,00	724,00	419,00	72,00	259,00	188,00

Statistics

	EL	CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N Valid	102	62	102	102	102	102
Missing	2	42	2	2	2	2
Median	101,3220	3,3200	,1000	,1000	59,2500	16,4000
Minimum	,00	,20	,10	,10	,10	3,06
Maximum	1551,04	46,40	806,90	495,00	1000,00	734,10

Statistics

	kilo	boy
N Valid	73	65
Missing	31	39
Median	80,0000	170,0000
Minimum	50,00	77,00
Maximum	180,00	190,00

Kontrol grubunda

Statistics

	Yaş	Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N Valid	76	76	76	76	76	76
Missing	0	0	0	0	0	0
Median	49,0000	131,5000	186,0000	41,0000	112,5000	27,0000
Minimum	20,00	37,00	78,00	10,00	26,00	8,00
Maximum	67,00	620,00	320,00	64,00	203,00	125,00

Statistics

	EL	CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N Valid	74	59	74	74	74	74
Missing	2	17	2	2	2	2
Median	107,0125	2,1300	,1000	,1000	73,5000	15,5000
Minimum	,00	,02	,10	,10	,10	,10
Maximum	254,01	116,70	49,20	500,00	500,00	816,60

Statistics

	kilo	boy
N Valid	59	54
Missing	17	22
Median	78,0000	168,0000
Minimum	52,00	78,00
Maximum	181,00	187,00

Hypothesis Test Summary			
	Null Hypothesis	Test	Sig. Decision
1	The distribution of Yaş is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.981 Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Triglycerid is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.726 Retain the null hypothesis.
3	The distribution of Totalkolesterol is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.498 Retain the null hypothesis.
4	The distribution of HDL is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.012 Reject the null hypothesis.
5	The distribution of LDL is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.236 Retain the null hypothesis.
6	The distribution of VLDL is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.090 Retain the null hypothesis.
7	The distribution of EL is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.644 Retain the null hypothesis.
8	The distribution of CRP is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.193 Retain the null hypothesis.
9	The distribution of IL6 is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.964 Retain the null hypothesis.
10	The distribution of IL6 is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.014 Reject the null hypothesis.
11	The distribution of IL6 is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.758 Retain the null hypothesis.
12	The distribution of TNF is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.342 Retain the null hypothesis.
13	The distribution of kilo is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.512 Retain the null hypothesis.
14	The distribution of boy is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.236 Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta kontrol grupları arasında parametrik olmayan değişkenlerin dağılımları bakımından karşılaştırılması

Ki-kare analizi sonuçları

grup * genotip

Crosstab

			genotip			Total
			CC	TC	TT	
grup	kontrol	Count	45	29	2	76
		Expected Count	37,6	37,2	1,3	76,0
		% within grup	59,2%	38,2%	2,6%	100,0%
	hasta	Count	44	59	1	104
		Expected Count	51,4	50,8	1,7	104,0
		% within grup	42,3%	56,7%	1,0%	100,0%
Total	Count	89	88	3	180	
	Expected Count	89,0	88,0	3,0	180,0	
	% within grup	49,4%	48,9%	1,7%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,370 ^a	2	,041
Likelihood Ratio	6,413	2	,040
Linear-by-Linear Association	3,582	1	,058
N of Valid Cases	180		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,27.

grup * cinsiyet**Crosstab**

			cinsiyet		Total
			kadın	erkek	
grup	kontrol	Count	30	46	76
		Expected Count	24,9	51,1	76,0
		% within grup	39,5%	60,5%	100,0%
	hasta	Count	29	75	104
		Expected Count	34,1	69,9	104,0
		% within grup	27,9%	72,1%	100,0%
Total	Count		59	121	180
	Expected Count		59,0	121,0	180,0
	% within grup		32,8%	67,2%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,677 ^a	1	,102	,111	,070
Continuity Correction ^b	2,176	1	,140		
Likelihood Ratio	2,662	1	,103		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,662	1	,103		
N of Valid Cases	180				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,91.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * Diabet**Crosstab**

			Diabet		
			yok	var	total
grup	kontrol	Count	29	5	34
		Expected Count	26,3	8,4	34,7
		% within grup	82,9%	14,3%	100,0%
	hasta	Count	62	24	86
		Expected Count	64,7	20,6	86,0
		% within grup	72,1%	27,9%	100,0%
Total	Count	91	29	121	
	Expected Count	91,0	29,0	121,0	
	% within grup	75,2%	24,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,766 ^a	2	,092
Likelihood Ratio	4,988	2	,083
Linear-by-Linear Association	2,234	1	,135
N of Valid Cases	121		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,29.

grup * Hipertansiyon

Crosstab

			Hipertansiyon		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	16	30	46
		Expected Count	19,3	26,7	46,0
		% within grup	34,8%	65,2%	100,0%
	hasta	Count	39	46	85
		Expected Count	35,7	49,3	85,0
		% within grup	45,9%	54,1%	100,0%
Total	Count		55	76	131
	Expected Count		55,0	76,0	131,0
	% within grup		42,0%	58,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,510 ^a	1	,219	,267	,148
Continuity Correction ^b	1,088	1	,297		
Likelihood Ratio	1,525	1	,217		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,498	1	,221		
N of Valid Cases	131				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,31.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * kroneranjyoplasti

Crosstab

			kroneranjyoplasti		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	76	0	76
		Expected Count	59,6	16,4	76,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	58	37	95
		Expected Count	74,4	20,6	95,0
		% within grup	61,1%	38,9%	100,0%
Total	Count	134	37	171	
	Expected Count	134,0	37,0	171,0	
	% within grup	78,4%	21,6%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	37,773 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	35,511	1	,000		
Likelihood Ratio	51,603	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	37,552	1	,000		
N of Valid Cases	171				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,44.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * MI

Crosstab

			MI		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	76	0	76
		Expected Count	43,5	32,5	76,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	23	74	97
		Expected Count	55,5	41,5	97,0
		% within grup	23,7%	76,3%	100,0%
Total	Count		99	74	173
	Expected Count		99,0	74,0	173,0
	% within grup		57,2%	42,8%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	101,318 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	98,225	1	,000		
Likelihood Ratio	129,944	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	100,732	1	,000		
N of Valid Cases	173				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 32,51.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * bypass**Crosstab**

			bypass		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	75	1	76
		Expected Count	69,7	6,3	76,0
		% within grup	98,7%	1,3%	100,0%
	hasta	Count	81	13	94
		Expected Count	86,3	7,7	94,0
		% within grup	86,2%	13,8%	100,0%
Total	Count	156	14	170	
	Expected Count	156,0	14,0	170,0	
	% within grup	91,8%	8,2%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,708 ^a	1	,003	,004	,002
Continuity Correction ^b	7,131	1	,008		
Likelihood Ratio	10,525	1	,001		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	8,657	1	,003		
N of Valid Cases	170				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,26.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * sigara

Crosstab

			sigara		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	32	22	54
		Expected Count	25,0	29,0	54,0
		% within grup	59,3%	40,7%	100,0%
	hasta	Count	32	52	84
		Expected Count	39,0	45,0	84,0
		% within grup	38,1%	61,9%	100,0%
Total	Count	64	74	138	
	Expected Count	64,0	74,0	138,0	
	% within grup	46,4%	53,6%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,920 ^a	1	,015	,023	,012
Continuity Correction ^b	5,100	1	,024		
Likelihood Ratio	5,945	1	,015		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5,877	1	,015		
N of Valid Cases	138				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,04.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * ailehikayesi**Crosstab**

			ailehikayesi		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	31	22	53
		Expected Count	27,3	25,7	53,0
		% within grup	58,5%	41,5%	100,0%
	hasta	Count	36	41	77
		Expected Count	39,7	37,3	77,0
		% within grup	46,8%	53,2%	100,0%
Total	Count	67	63	130	
	Expected Count	67,0	63,0	130,0	
	% within grup	51,5%	48,5%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,732 ^a	1	,188	,214	,128
Continuity Correction ^b	1,293	1	,255		
Likelihood Ratio	1,738	1	,187		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,718	1	,190		
N of Valid Cases	130				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,68.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * LAD**Crosstab**

			LAD		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	36	0	36
		Expected Count	22,7	13,3	36,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	22	34	56
		Expected Count	35,3	20,7	56,0
		% within grup	39,3%	60,7%	100,0%
Total	Count	58	34	92	
	Expected Count	58,0	34,0	92,0	
	% within grup	63,0%	37,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	34,670 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	32,113	1	,000		
Likelihood Ratio	46,164	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	34,293	1	,000		
N of Valid Cases	92				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,30.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * Cx

Crosstab

			Cx		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	36	0	36
		Expected Count	25,4	10,6	36,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	29	27	56
		Expected Count	39,6	16,4	56,0
		% within grup	51,8%	48,2%	100,0%
Total	Count	65	27	92	
	Expected Count	65,0	27,0	92,0	
	% within grup	70,7%	29,3%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	24,567 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	22,297	1	,000		
Likelihood Ratio	33,803	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	24,300	1	,000		
N of Valid Cases	92				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,57.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * RCA**Crosstab**

			RCA		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	36	0	36
		Expected Count	25,4	10,6	36,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	29	27	56
		Expected Count	39,6	16,4	56,0
		% within grup	51,8%	48,2%	100,0%
Total	Count	65	27	92	
	Expected Count	65,0	27,0	92,0	
	% within grup	70,7%	29,3%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	24,567 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	22,297	1	,000		
Likelihood Ratio	33,803	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	24,300	1	,000		
N of Valid Cases	92				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,57.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * yandal

Crosstab

			yandal		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	36	0	36
		Expected Count	30,8	5,2	36,0
		% within grup	100,0%	,0%	100,0%
	hasta	Count	41	13	54
		Expected Count	46,2	7,8	54,0
		% within grup	75,9%	24,1%	100,0%
Total	Count		77	13	90
	Expected Count		77,0	13,0	90,0
	% within grup		85,6%	14,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10,130 ^a	1	,001	,001	,001
Continuity Correction ^b	8,275	1	,004		
Likelihood Ratio	14,722	1	,000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	10,017	1	,002		
N of Valid Cases	90				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,20.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * ACEinhbitörü

Crosstab

			ACEinhibitörü		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	22	14	36
		Expected Count	19,8	16,2	36,0
		% within grup	61,1%	38,9%	100,0%
	hasta	Count	28	27	55
		Expected Count	30,2	24,8	55,0
		% within grup	50,9%	49,1%	100,0%
Total	Count	50	41	91	
	Expected Count	50,0	41,0	91,0	
	% within grup	54,9%	45,1%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,915 ^a	1	,339	,393	,230
Continuity Correction ^b	,549	1	,459		
Likelihood Ratio	,919	1	,338		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,905	1	,342		
N of Valid Cases	91				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,22.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * Betabloker**Crosstab**

			Betabloker		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	23	13	36
		Expected Count	16,6	19,4	36,0
		% within grup	63,9%	36,1%	100,0%
	hasta	Count	19	36	55
		Expected Count	25,4	29,6	55,0
		% within grup	34,5%	65,5%	100,0%
Total	Count	42	49	91	
	Expected Count	42,0	49,0	91,0	
	% within grup	46,2%	53,8%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,538 ^a	1	,006	,010	,006
Continuity Correction ^b	6,404	1	,011		
Likelihood Ratio	7,617	1	,006		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	7,456	1	,006		
N of Valid Cases	91				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,62.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * Statin**Crosstab**

			Statin		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	31	5	36
		Expected Count	23,7	12,3	36,0
		% within grup	86,1%	13,9%	100,0%
	hasta	Count	29	26	55
		Expected Count	36,3	18,7	55,0
		% within grup	52,7%	47,3%	100,0%
Total		Count	60	31	91
		Expected Count	60,0	31,0	91,0
		% within grup	65,9%	34,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10,796 ^a	1	,001	,001	,001
Continuity Correction ^b	9,361	1	,002		
Likelihood Ratio	11,654	1	,001		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	10,677	1	,001		
N of Valid Cases	91				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,26.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * Diüretik**Crosstab**

			Diüretik		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	29	7	36
		Expected Count	32,0	4,0	36,0
		% within grup	80,6%	19,4%	100,0%
	hasta	Count	52	3	55
		Expected Count	49,0	6,0	55,0
		% within grup	94,5%	5,5%	100,0%
Total	Count	81	10	91	
	Expected Count	81,0	10,0	91,0	
	% within grup	89,0%	11,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,354 ^a	1	,037	,046	,042
Continuity Correction ^b	3,041	1	,081		
Likelihood Ratio	4,271	1	,039		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4,306	1	,038		
N of Valid Cases	91				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,96.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * kalsiyumkanalblokeri**Crosstab**

			kalsiyumkanalblokeri		Total
			yok	var	
grup	kontrol	Count	33	3	36
		Expected Count	32,8	3,2	36,0
		% within grup	91,7%	8,3%	100,0%
	hasta	Count	49	5	54
		Expected Count	49,2	4,8	54,0
		% within grup	90,7%	9,3%	100,0%
Total	Count	82	8	90	
	Expected Count	82,0	8,0	90,0	
	% within grup	91,1%	8,9%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,023 ^a	1	,880	1,000	,597
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,023	1	,879		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,023	1	,880		
N of Valid Cases	90				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,20.

b. Computed only for a 2x2 table

Grup lipid karşılaştırılması

Ki-kare analizi

grup * tgkod**Crosstab**

			tgkod		Total
			100 altı	100 üstü	
grup	kontrol	Count	21	55	76
		Expected Count	22,0	54,0	76,0
		% within grup	27,6%	72,4%	100,0%
	hasta	Count	31	73	104
		Expected Count	30,0	74,0	104,0
		% within grup	29,8%	70,2%	100,0%
Total	Count		52	128	180
	Expected Count		52,0	128,0	180,0
	% within grup		28,9%	71,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,101 ^a	1	,750	,868	,441
Continuity Correction ^b	,023	1	,879		
Likelihood Ratio	,101	1	,750		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,101	1	,751		
N of Valid Cases	180				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,96.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * kolkod**Crosstab**

			kolkod		Total
			200 altı	200 ustü	
grup	kontrol	Count	45	31	76
		Expected Count	49,4	26,6	76,0
		% within grup	59,2%	40,8%	100,0%
	hasta	Count	72	32	104
		Expected Count	67,6	36,4	104,0
		% within grup	69,2%	30,8%	100,0%
Total	Count	117	63	180	
	Expected Count	117,0	63,0	180,0	
	% within grup	65,0%	35,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,938 ^a	1	,164	,206	,109
Continuity Correction ^b	1,523	1	,217		
Likelihood Ratio	1,930	1	,165		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,927	1	,165		
N of Valid Cases	180				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26,60.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * hdlkod**Crosstab**

			hdlkod		Total
			35 altı	35 üstü	
grup	kontrol	Count	21	55	76
		Expected Count	29,6	46,4	76,0
		% within grup	27,6%	72,4%	100,0%
	hasta	Count	49	55	104
		Expected Count	40,4	63,6	104,0
		% within grup	47,1%	52,9%	100,0%
Total	Count		70	110	180
	Expected Count		70,0	110,0	180,0
	% within grup		38,9%	61,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,014 ^a	1	,008	,009	,006
Continuity Correction ^b	6,218	1	,013		
Likelihood Ratio	7,146	1	,008		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	6,975	1	,008		
N of Valid Cases	180				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 29,56.

b. Computed only for a 2x2 table

grup * ldkod

Crosstab

			ldkod		Total
			130 altı	130 ustı	
grup	kontrol	Count	47	29	76
		Expected Count	51,9	24,1	76,0
		% within grup	61,8%	38,2%	100,0%
	hasta	Count	76	28	104
		Expected Count	71,1	32,9	104,0
		% within grup	73,1%	26,9%	100,0%
Total	Count		123	57	180
	Expected Count		123,0	57,0	180,0
	% within grup		68,3%	31,7%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,561 ^a	1	,110	,144	,075
Continuity Correction ^b	2,068	1	,150		
Likelihood Ratio	2,546	1	,111		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,547	1	,110		
N of Valid Cases	180				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,07.

b. Computed only for a 2x2 table

Çalışma gruplarına ait inflamasyon belirteçlerinin medyanlarının karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of CRP is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.193	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ILB is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.984	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of IL6 is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.014	Reject the null hypothesis.
4	The distribution of IL8 is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.758	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of TNF is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.342	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Kontrol grubunda Inf marker median

Statistics

		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	59	74	74	74	74
	Missing	17	2	2	2	2
Median		2,1300	,1000	,1000	73,5000	15,5000
Minimum		,02	,10	,10	,10	,10
Maximum		116,70	49,20	500,00	500,00	816,60

Hasta grubunda Inf marker median

Statistics

		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	62	102	102	102	102
	Missing	42	2	2	2	2
Median		3,3200	,1000	,1000	59,2500	16,4000
Minimum		,20	,10	,10	,10	3,06
Maximum		46,40	806,90	495,00	1000,00	734,10

Hasta bireylerde 47 yaş üstü inflamasyon belirteçleri üzerine olan etkisi pearson korelasyon katsayısı ile

Correlations

		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
CRP	Pearson Correlation	1	-,061	,244	,305	,398*
	Sig. (2-tailed)		,734	,171	,084	,022
	N	33	33	33	33	33
ILB	Pearson Correlation	-,061	1	,372**	,102	,906**
	Sig. (2-tailed)	,734		,006	,461	,000
	N	33	54	54	54	54
IL6	Pearson Correlation	,244	,372**	1	,707**	,562**
	Sig. (2-tailed)	,171	,006		,000	,000
	N	33	54	54	54	54
IL8	Pearson Correlation	,305	,102	,707**	1	,301*
	Sig. (2-tailed)	,084	,461	,000		,027
	N	33	54	54	54	54
TNF	Pearson Correlation	,398*	,906**	,562**	,301*	1
	Sig. (2-tailed)	,022	,000	,000	,027	
	N	33	54	54	54	54

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hasta ve kontrol grubunda serum Endotelyal Lipaz düzeylerinin ortalama ve medyan değeri

Hastada

Statistics

EL		
N	Valid	102
	Missing	2
Mean		116,8236
Median		101,3220
Minimum		,00
Maximum		1551,04

Kontrolde

Statistics

EL		
N	Valid	74
	Missing	2
Mean		104,9773
Median		107,0125
Minimum		,00
Maximum		254,01

Hasta grubunda Endotelyal Lipaz düzeyi ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki pearson korelasyon katsayısı ile

EL>95 için

Correlations							
		EL	CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
EL	Pearson Correlation	1	-,105	-,080	-,035	-,093	,068
	Sig. (2-tailed)		,568	,550	,793	,487	,613
	N	58	32	58	58	58	58

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

EL<95 için

Pearson korelasyon katsayısı ile

Correlations							
		EL	CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
EL	Pearson Correlation	1	-,107	,103	,108	-,298*	,003
	Sig. (2-tailed)		,579	,505	,485	,050	,985
	N	44	29	44	44	44	44

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon belirteçlerinin medyanlarının genotiplere göre karşılaştırılması

Hasta grubunda

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of CRP is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.254	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ILB is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.863	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of IL6 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.209	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of IL8 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.652	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of TNF is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.634	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta grubunda genotip CC median

Statistics

	CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N Valid	30	43	43	43	43
Missing	14	1	1	1	1
Median	3,4550	,1000	,1000	32,0000	15,5000
Minimum	,20	,10	,10	,10	3,30
Maximum	35,49	2,70	235,00	500,00	188,00

Hasta grubunda genotip TC median

		Statistics				
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	31	58	58	58	58
	Missing	28	1	1	1	1
Median		2,8800	,1000	,1000	128,5000	17,3000
Minimum		,34	,10	,10	,10	3,06
Maximum		46,40	806,90	495,00	1000,00	734,10

Hasta grubunda genotip TT median

		Statistics				
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	1	1	1	1	1
	Missing	0	0	0	0	0
Median		,2300	,1000	12,8000	36,0000	23,5000
Minimum		,23	,10	12,80	36,00	23,50
Maximum		,23	,10	12,80	36,00	23,50

Hasta ve kontrol gruplarında inflamasyon belirteçlerinin medyanlarının genotiplere göre karşılaştırılması

Kontrol grubunda

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of CRP is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.537	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ILB is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.744	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of IL6 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.196	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of IL8 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.758	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of TNF is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.973	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Kontrol grubunda genotip CC median:

		Statistics				
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	36	44	44	44	44
	Missing	9	1	1	1	1
Median		2,3300	,1000	,1000	93,5000	15,5500
Minimum		,16	,10	,10	,10	,10
Maximum		64,41	2,00	232,00	500,00	409,40

Kontrol grubunda genotip TC median:

		Statistics				
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	21	28	28	28	28
	Missing	8	1	1	1	1
Median		1,9200	,1000	,1000	58,0000	15,4500
Minimum		,02	,10	,10	,10	5,50
Maximum		116,70	49,20	500,00	500,00	816,60

Kontrol grubunda genotip TT median:

		Statistics				
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	2	2	2	2	2
	Missing	0	0	0	0	0
Median		7,8200	,5000	,1000	83,5500	16,0500
Minimum		,86	,10	,10	,10	14,90
Maximum		14,78	,90	,10	167,00	17,20

Endotelyal Lipaz düzeyi 95'in altında ve üstünde olan bireylerin EL-584C/T Genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin meydanlarının karşılaştırılması

EL=0 için (95 altında)

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of CRP is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.569	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ILB is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.897	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of IL6 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.692	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of IL8 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.720	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of TNF is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.960	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

EL=0 için (95 altında) genotip CC median

Statistics						
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	28	38	38	38	38
	Missing	10	0	0	0	0
Median		3,5850	,1000	,1000	47,0000	16,0000
Minimum		,16	,10	,10	,10	2,80
Maximum		64,41	1,80	23,80	500,00	409,40

EL=0 için (95 altında) genotip TC median

Statistics						
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	20	34	34	34	34
	Missing	14	0	0	0	0
Median		2,4700	,1000	,1000	126,5000	16,0500
Minimum		,02	,10	,10	,10	4,00
Maximum		37,94	806,90	500,00	500,00	734,10

EL=0 için (95 altında) genotip TT median

Statistics						
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	1	1	1	1	1
	Missing	0	0	0	0	0
Median		,8600	,1000	,1000	167,0000	14,9000
Minimum		,86	,10	,10	167,00	14,90
Maximum		,86	,10	,10	167,00	14,90

Endotelyal Lipaz düzeyi 95'in altında ve üstünde olan bireylerin EL-

584C/T Genotiplerine göre inflamasyon belirteçlerinin medyanlarının karşılaştırılması

EL=1 için (95 üstü):

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of CRP is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.917	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ILB is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.845	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of IL6 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.893	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of IL8 is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.588	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of TNF is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.501	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

EL=1 için (95 üstü) genotip CC median:

Statistics						
		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	36	49	49	49	49
	Missing	13	0	0	0	0
Median		2,5500	,1000	,1000	38,0000	15,4000
Minimum		,20	,10	,10	,10	,10
Maximum		25,29	2,70	235,00	500,00	211,70

EL=1 için (95 üstü)
genotip TC median

Statistics

		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	31	52	52	52	52
	Missing	21	0	0	0	0
Median		2,1300	,1000	,1000	94,5000	15,7000
Minimum		,11	,10	,10	,10	3,06
Maximum		116,70	49,20	496,40	1000,00	816,60

EL=1 için (95 üstü)
genotip TT median

Statistics

		CRP	ILB	IL6	IL8	TNF
N	Valid	2	2	2	2	2
	Missing	0	0	0	0	0
Median		7,5050	,5000	6,4500	18,0500	20,3500
Minimum		,23	,10	,10	,10	17,20
Maximum		14,78	,90	12,80	36,00	23,50

Hasta ve kontrol grupları EL-584C/T polimorfizmine ait genotip ve allel frekanslarının karşılaştırılması

grup * genotip Crosstabulation

			genotip			Total
			CC	TC	TT	
grup	kontrol	Count	45	29	2	76
		Expected Count	37,6	37,2	1,3	76,0
		% within grup	59,2%	38,2%	2,6%	100,0%
	hasta	Count	44	59	1	104
		Expected Count	51,4	50,8	1,7	104,0
		% within grup	42,3%	56,7%	1,0%	100,0%
Total	Count	89	88	3	180	
	Expected Count	89,0	88,0	3,0	180,0	
	% within grup	49,4%	48,9%	1,7%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,370 ^a	2	,041
Likelihood Ratio	6,413	2	,040
Linear-by-Linear Association	3,582	1	,058
N of Valid Cases	180		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,27.

Allel karşılaştırması

satir * sütun Crosstabulation

			Allel		Total
			C	T	
grup	kontrol	Count	119	33	152
		Expected Count	112,3	39,7	152,0
		% within satir	78,3%	21,7%	100,0%
	hasta	Count	147	61	208
		Expected Count	153,7	54,3	208,0
		% within satir	70,7%	29,3%	100,0%
Total		Count	266	94	360
		Expected Count	266,0	94,0	360,0
		% within satir	73,9%	26,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,641 ^a	1	,104		
Continuity Correction ^b	2,261	1	,133		
Likelihood Ratio	2,675	1	,102		
Fisher's Exact Test				,115	,066
Linear-by-Linear Association	2,633	1	,105		
N of Valid Cases	360				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 39,69.

b. Computed only for a 2x2 table

Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid meydanları ile karşılaştırılması

Hasta Grubunda

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Triglicerid is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.141	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Totalkolesterol is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.800	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of HDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.594	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of LDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.936	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of VLDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.105	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta grubunda genotip CC median

Statistics

	Triglicerid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N Valid	44	44	44	44	44
Missing	0	0	0	0	0
Median	126,5000	177,5000	36,0000	99,0000	27,0000
Minimum	45,00	73,00	12,00	10,00	7,00
Maximum	724,00	419,00	67,00	259,00	128,00

Hasta grubunda genotip TC median

		Statistics				
		Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N	Valid	59	59	59	59	59
	Missing	0	0	0	0	0
Median		147,0000	182,0000	35,0000	111,0000	33,0000
Minimum		44,00	87,00	5,00	10,50	11,00
Maximum		603,00	396,00	72,00	219,00	188,00

Hasta grubunda genotip TT median

		Statistics				
		Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N	Valid	1	1	1	1	1
	Missing	0	0	0	0	0
Median		296,0000	190,0000	28,0000	104,0000	58,0000
Minimum		296,00	190,00	28,00	104,00	58,00
Maximum		296,00	190,00	28,00	104,00	58,00

Çalışma gruplarında EL-584C/T polimorfizmine ait genotiplerin lipid medyanları ile karşılaştırılması

Kontrol Grubunda

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Triglicerid is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.114	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of Totalkolesterol is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.954	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of HDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.750	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of LDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.789	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of VLDL is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.783	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Kontrol grubunda genotip CC median

Statistics

		Triglicerid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N	Valid	45	45	45	45	45
	Missing	0	0	0	0	0
Median		123,0000	186,0000	40,0000	110,0000	27,0000
Minimum		37,00	78,00	10,00	26,00	8,00
Maximum		320,00	269,00	64,00	176,00	80,00

Kontrol grubunda genotip TC median

Statistics						
		Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N	Valid	29	29	29	29	29
	Missing	0	0	0	0	0
Median		145,0000	186,0000	42,0000	114,0000	27,0000
Minimum		58,00	107,00	13,00	61,00	12,00
Maximum		552,00	320,00	63,00	203,00	125,00

Kontrol grubunda genotip TT median

Statistics						
		Trigliserid	Totalkolesterol	HDL	LDL	VLDL
N	Valid	2	2	2	2	2
	Missing	0	0	0	0	0
Median		395,5000	190,0000	38,0000	129,0000	23,0000
Minimum		171,00	147,00	36,00	95,00	12,00
Maximum		620,00	233,00	40,00	163,00	34,00

Hasta kontrol grupları arasında logoran meydanlarının karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of logoran is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.176	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta grubu için logoran

Statistics

Logoran

N	Valid	104
	Missing	0
Median		1,4165
Minimum		-,16
Maximum		3,65

Kontrol grubu için logoran

Statistics

Logoran

N	Valid	76
	Missing	0
Median		1,3076
Minimum		,03
Maximum		2,74

Hasta grubunda genotip-logoran medyanlarının karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of logoran is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.271	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta grubunda genotip CC median

Statistics

Logoran

N	Valid	44
	Missing	0
Median		1,1565
Minimum		-,09
Maximum		3,29

Hasta grubunda genotip TC median

Statistics

Logoran

N	Valid	59
	Missing	0
Median		1,5041
Minimum		-,16
Maximum		3,65

Hasta grubunda genotip TT median

Statistics

Logoran

N	Valid	1
	Missing	0
Median		2,3582
Minimum		2,36
Maximum		2,36

Kontrol grubunda genotip-logoran medyanlarının karşılaştırılması

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of logoran is the same across categories of genotip.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.186	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Kontrol grubunda genotip CC median

Statistics

Logoran

N	Valid	45
	Missing	0
Median		1,2871
Minimum		,03
Maximum		2,10

Kontrol grubunda genotip TC median

Statistics

Logoran

N	Valid	29
	Missing	0
Median		1,3137
Minimum		,13
Maximum		2,73

Kontrol grubunda genotip TT median

Statistics

Logoran

N	Valid	2
	Missing	0
Median		2,1495
Minimum		1,56
Maximum		2,74

Hasta grubunda Genotipler arasında damar tıkanıklığı karşılaştırılması

genotip * LAD

Crosstab

			LAD		Total
			yok	var	
genotip	CC	Count	11	16	27
		Expected Count	10,6	16,4	27,0
		% within genotip	40,7%	59,3%	100,0%
	TC	Count	11	17	28
		Expected Count	11,0	17,0	28,0
		% within genotip	39,3%	60,7%	100,0%
	TT	Count	0	1	1
		Expected Count	,4	,6	1,0
		% within genotip	,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	22	34	56	
	Expected Count	22,0	34,0	56,0	
	% within genotip	39,3%	60,7%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,671 ^a	2	,715
Likelihood Ratio	1,022	2	,600
Linear-by-Linear Association	,160	1	,690
N of Valid Cases	56		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,39.

genotip * Cx**Crosstab**

			Cx		Total
			yok	var	
genotip	CC	Count	13	14	27
		Expected Count	14,0	13,0	27,0
		% within genotip	48,1%	51,9%	100,0%
	TC	Count	16	12	28
		Expected Count	14,5	13,5	28,0
		% within genotip	57,1%	42,9%	100,0%
	TT	Count	0	1	1
		Expected Count	,5	,5	1,0
		% within genotip	,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	29	27	56	
	Expected Count	29,0	27,0	56,0	
	% within genotip	51,8%	48,2%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,539 ^a	2	,463
Likelihood Ratio	1,925	2	,382
Linear-by-Linear Association	,053	1	,818
N of Valid Cases	56		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

genotip * RCA**Crosstab**

			RCA		Total
			yok	var	
genotip	CC	Count	13	14	27
		Expected Count	14,0	13,0	27,0
		% within genotip	48,1%	51,9%	100,0%
	TC	Count	15	13	28
		Expected Count	14,5	13,5	28,0
		% within genotip	53,6%	46,4%	100,0%
	TT	Count	1	0	1
		Expected Count	,5	,5	1,0
		% within genotip	100,0%	,0%	100,0%
Total	Count	29	27	56	
	Expected Count	29,0	27,0	56,0	
	% within genotip	51,8%	48,2%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,110 ^a	2	,574
Likelihood Ratio	1,495	2	,474
Linear-by-Linear Association	,529	1	,467
N of Valid Cases	56		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

genotip * yandal**Crosstab**

			yandal		Total
			yok	var	
genotip	CC	Count	17	8	25
		Expected Count	19,0	6,0	25,0
		% within genotip	68,0%	32,0%	100,0%
	TC	Count	23	5	28
		Expected Count	21,3	6,7	28,0
		% within genotip	82,1%	17,9%	100,0%
	TT	Count	1	0	1
		Expected Count	,8	,2	1,0
		% within genotip	100,0%	,0%	100,0%
Total	Count	41	13	54	
	Expected Count	41,0	13,0	54,0	
	% within genotip	75,9%	24,1%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,768 ^a	2	,413
Likelihood Ratio	1,989	2	,370
Linear-by-Linear Association	1,729	1	,188
N of Valid Cases	54		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,24.

Hasta grubunda damarların logoran medyanlarına göre karşılaştırılması

LAD

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of logoran is the same across categories of LAD.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.627	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta Lad=0

Statistics

Logoran

N	Valid	22
	Missing	0
Median		1,4613
Minimum		,23
Maximum		3,14

Hasta Lad=1

Statistics

Logoran

N	Valid	34
	Missing	0
Median		1,3484
Minimum		-,16
Maximum		3,29

CX

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of logoran is the same across categories of Cx.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.712	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Hasta Cx=0

Statistics

Logoran

N	Valid	29
	Missing	0
Median		1,2432
Minimum		-,16
Maximum		3,14

Hasta Cx=1

Statistics

Logoran

N	Valid	27
	Missing	0
Median		1,4159
Minimum		-,09
Maximum		3,29

RCA

Test Statistics^a

	logoran
Mann-Whitney U	380,000
Wilcoxon W	758,000
Z	-,189
Asymp. Sig. (2-tailed)	,850

a. Grouping Variable: RCA

Hasta RCA=0

Statistics

Logoran

N	Valid	29
	Missing	0
Median		1,4260
Minimum		,23
Maximum		3,14

Hasta RCA=1

Statistics

Logoran

N	Valid	27
	Missing	0
Median		1,3106
Minimum		-,16
Maximum		3,29

Yandal

Test Statistics ^a	
	logoran
Mann-Whitney U	176,000
Wilcoxon W	267,000
Z	-1,831
Asymp. Sig. (2-tailed)	,067

a. Grouping Variable: yandal

Hasta yandal=0

Statistics		
Logoran		
N	Valid	13
	Missing	0
Median		,9954
Minimum		-,09
Maximum		2,74

Hasta yandal=1

Statistics		
Logoran		
N	Valid	41
	Missing	0
Median		1,5358
Minimum		-,16
Maximum		3,29

Gruplar arası oranların medyanların karşılaştırılması**Hypothesis Test Summary**

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of koran is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.127	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ldoran is the same across categories of grup.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.797	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Kontrol için

Statistics

		koran	ldoran
	Valid	76	76
	Missing	0	0
	Median	4,8218	2,8953
	Minimum	2,34	,76
	Maximum	18,27	12,18

Hasta için

Statistics

		koran	ldoran
N	Valid	104	104
	Missing	0	0
	Median	5,0978	2,8667
	Minimum	2,03	,23
	Maximum	35,40	26,60

FORMLAR

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

Hasta takip formu

Protokol:

Tarih:

Hasta no:

DİABETİK / NONDİABETİK KORONER ARTER HASTALARI İÇİN ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

☐

HT:

☐

İKH:

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Tel:

Yaş:

Boy:

Kg:

BSA (M²):

Hipertansiyon Süresi:

Aile Öyküsü:

Kullandığı ilaçlar:

ACE inh:

Ca-kanal blokerleri

Beta-blokerler

Diüretikler

4.1. Loop diüretikleri:

Aldesteron inh.:

4.1.1. Diğer

Hipertansiyon Komplikasyonlar

Nefropati Yönünden:

Kreatinin klirensi.

BUN:

Kreatinin:

T.Proteinemi: Albumin:

Globulin:

Retinopati:

Eko:

Sol ventrikül hipertrofisi:

Dilatasyonu:

Diğer

Sigara:

Alkol:

Risk faktörleri:	Evet	Hayır:
Sigara	()	()
Aile hikayesi	()	()
Hiperkolesterolemi	()	()
Düşük HDL	()	()
Hipertansiyon	()	()
Diabetes Mellitus	()	()

POLİMORFİZM

Endotelial Lipaz -584 C/T gen polimorfizmleri

BİOKİMYASAL TETKİKLER:

Açlık kan şekeri:

HbA1c:

Total kolesterol

Trigliserid

HDL-kolesterol:

24 saatlik idrarda mikroalbuminüri:

Renal Ultrason:

EKO:

Tansiyon:

LDL-kolesterol:

LDL-kolesterol:

Proje ile İlgili Tetkikler:

CRP:

IL-1:

IL-6:

IL-8:

TNF-alfa:

EL:

Hipertansiyon Komplikasyonlarından sonra Hikayesi:

Ateroskleroz Risk faktörleri:	Evet	Hayır:
Yaş	()	()
Cinsiyet	()	()
Sigara	()	()
Aile hikayesi	()	()
Hiperkolesterolemi	()	()
Düşük HDL	()	()
Hipertansiyon	()	()
Gut hastalığı	()	()
Diabetes Mellitus	()	()

Eğer MI Geçirmişse:

Anjiografi:

Damar sayısı:

Anjioplasti tarihi:

Kontrol anjiogram tarihi:

Restenoz:

By pass:

Reinfarkt ve tarihi:

Takip:

Eğer MI Geçirmemişse (Farmakolojik stres testi, MIBI ve Talvum pozitif olmalı)

	Var	Yok
HT:	☐	☐

ETİK KURUL KARARI

HAZ. 15 '10 07:44 FROM:0212+6311351

IU DETAE

PAGE:01



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 21/05/2008

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 5

Sorumlu araştırıcının Üniversitemiz Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalında Öğretim Üyesi Doç.Dr.Hülya YILMAZ'ın estendiği 2008/1206 dosya no'lu "Türk Toplumunda Endotelial Lipaz Gen Polimorfizmi İlişkili İnflamasyon Marker Düzeyleri ve Ateroskleroz Olusum Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı çalışma Araştırma Fonundan Desteklendiği takdirde kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARI

Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN (Katılmadı)

Farmakoloji ve KİF A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL

İç Hast. A.D. Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN

Kardiyoloji A.D

Prof.Dr. Kamile PEMBEÇİ

Anesteziyoloji A.D

Prof.Dr. Sevinç EMRE

Çocuk Sağ. Vb Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM (Katılmadı)

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D

Prof.Dr. Oguzhan ÇOBAN

Nöroloji A.D

Prof.Dr. Pinar SAİP

İU Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKÖĞLÜ

Biyokimya A.D

Prof.Dr. Çiçek BAYINDIR (Katılmadı)

Patoloji A.D. Nöropatolojik B.D

Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)

Genel Cerrahi A.D

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK

İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR

Farmakoloji ve KİF A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER

Sivil Toplum Örgütü Üyesi

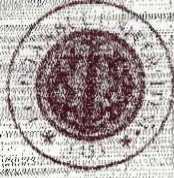
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK (Katılmadı)

Hukukçu

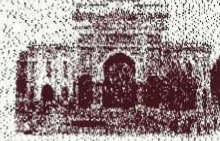
HAZ. 15 '10 07:39 FROM:0212+6311351

TU DETAE

PAGE



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 1413

Tarih : 23/05/2008

Konu : Doç.Dr.Hülya Yılmaz hk.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

İlgi : Rektörlüğün 24.04.2008 tarihli,20063 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacının Üniversitemiz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalında Öğretim Üyesi Doç.Dr.Hülya YILMAZ'ın üstlendiği 2008/1205 dosya no'lu "Türk Toplumunda Endotelial Lipaz Gen Polimorfizmi İlişkili İnflamasyon Marker Düzeyleri ve Ateroskleroz Oluşum Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı çalışma Araştırma Fonundan Desteklendiği takdirde kurumumuzun 21.05.2008 tarihli 06 sayılı toplantısında onaylandığına ilişkin tutanağımız ekte sunulmuştur.

Tutanağımızın Üniversitemiz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalında görevli Doç.Dr.Hülya YILMAZ'a iletilmesi için gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr. Zafer ARI
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Ekt. Tutanak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Altay Burak	Soyadı	Dalan
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	28. 09. 1970
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kim No	395 565 80 360
Email	abdalan70@yahoo.com	Tel	0216 578 46 25

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ	2005
Lisans	BOSTON ÜNİVERSİTESİ	1994
Lise	ALMAN LİSESİ	1989

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi		Kurum			Süre (Yıl - Yıl)
1.	Yürütme Kurulu Başkanı		Yeditepe Üniversitesi Hastanesi			2005- 2010
2.	Hastane Projesi Teknik ve İdari Koordinatör		Yeditepe Üniversitesi			2004-2005
3.	Teknik Danışman		İstek Eğitim Hizmetlerſi A.Ŗ			2001-2004
Yabancı Dilleri	Okuduđunu Anlama*	KonuŖma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı	
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		Toefl 217	
Almanca	İyi	İyi	İyi		Algemeine Deutsche Hochschulreife	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	64.205	64.919	65.632
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Excel	İyi
Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Agaçhan B, Küçük Hüseyin O, Aksoy P, Turna A, Yaylım I, Görmüş U, Ergen A, Zeybek U, Dalan B, Isbir T. Apurinic/aprimidinic endonuclease (APE1) gene polymorphisms and lung cancer risk in relation to tobacco smoking. Anticancer Res. 2009 Jun;29(6):2417-20.
2. Arpacı A, Görmüş U, Dalan B, Berkman S, Isbir T. Investigation of PON1 192 and PON1 55 polymorphisms in ovarian cancer patients in Turkish population. In Vivo. 2009 May-Jun;23(3):421-4.
3. Unür M, Demirez E, Ağaçhan B, Görmüş U, Ergen A, Dalan B, Isbir T. The relationship of oral disturbances of diabetes mellitus patients with paraoxonase gene polymorphisms. Cell Biochem Funct. 2008 Dec;26(8):870-3
4. Altay Burak Dalan, Arzu Ergen, Hülya Yılmaz, Ateş Karateke, Turgay Isbir. Manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) plasma levels and risk of epithelial ovarian cancer. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 34, No. 5: 878–884, October 2008
5. Gormus U, Ergen A, Yilmaz H, Dalan B, Berkman S, Isbir T. Fas-1377A/G and FasL-844 T/C gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer. Anticancer Res. 2007 Mar Apr;27(2):991-4.

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

1. Aytac Arpacı, Uzey Gormus, Burak Dalan, Sinan Berkman. Investigation of PON 1 192 and PON1 55 Polymorphisms in Ovarian Cancer Patients in Turkish Population. IUBMB Life. March, 2009, Vol.61(3): 322
2. Altay Burak Dalan, Arzu Ergen, Hülya Yılmaz , Turgay isbir. Manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) plasma levels and risk of epithelial ovarian cancer. II. Congress of Molecular Medicine, 24-26 March 2007, İstanbul.

Ödüller: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi tarafından “2009 yılında uluslararası bilime katkılardan dolayı” verilen plaket

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzmek, kayak yapmak, masa tenisi, sinema