



T.C.

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA ÇÖPÇÜ
RESEPTÖRLER VE APOPTOTİK PROTEİNLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEMA TAHTALIOĞLU

TEMMUZ

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA ÇÖPÇÜ
RESEPTÖRLER VE APOPTOTİK PROTEİNLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Sema TAHTALIOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Burak Yazgan

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2022

Yüksek Lisans Tezi Kabul ve Onay Sayfası

Sema TAHTALIOĞLU tarafından hazırlanan “Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Çöpçü Reseptörler ve Apoptotik Proteinler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN

Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gülsün MEMİ

Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 04.07.2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Ümit YILDIRIM

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Hanım TAHTALIOĞLU'na...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sema TAHTALIOĞLU

27/05/2022

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA ÇÖPÇÜ RESEPTÖRLER VE APOPTOTİK PROTEİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Sema TAHTALIOĞLU

AMASYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2022

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar serebrovasküler hastalıklar, anjina, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler ve kardiyak fonksiyonlardaki bir dizi bozukluktur. Kardiyovasküler hastalıklar hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çöpçü reseptörler, birçok farklı liganda bağlanarak hücre içerisine alınmasını sağlayan hücre yüzey reseptörleridir. Oksitlenmiş LDL birçok çöpçü reseptör için önemli bir ligandır. Modifiye olmuş LDL ile uyarılan hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu farklı doku ve hücrelerde kontrolsüz lipid birikimine sebep olabilmektedir. Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir. Özellikle damarlarda lipid birikimi sonrasında oluşan köpük hücreler apoptoza uğramakta ve bu durumun yenilenme kapasitesini aşması damarlarda hasara sebep olmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda; miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü reseptörler ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla koroner anjiyografide koroner tıkalı lezyonu olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir, infarktüs grubunu ise koroner anjiyografide belirgin koroner tıkalı lezyonu ile birlikte miyokard infarktüsü klinik tablosu bulunan ve sonrasında perkütan koroner stent implantasyonu gerçekleştirilen hastalar oluşturmaktadır. Serum örneklerinden rutin biyokimya ve kardiyak belirteçler biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Miyokard infarktüsü geçiren hastalardan 0. gün, 3. gün ve 30. gün kan örnekleri alınmış ve Periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ficoll solüsyonuyla izole edilmiştir. PBMC'lerde LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyonları qPCR yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca serum örneklerindeki BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde rutin biyokimya değerlerinden glukoz, trigliserid, kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. HDL kolesterol Mİ gruplarında daha düşük bulunmuştur. Mİ grubunda kardiyak belirteçler olan troponin, CK-MB ve kreatin kinaz değerleri anlamlı bir artış göstermiştir. Ancak hem kontrol grubu ile Mİ grubu arasında hemde Mİ grubunda zamana bağlı PBMC LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyonlarında anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Benzer olarak BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein ekspresyonlarında da önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Çöpçü reseptör ekspresyonlarında anlamlı bir artışın olmaması muhtemelen gruplar arasındaki benzer lipid profilinin gözlenmesinden kaynaklanabilir.

Sayfa Adedi : 108

Anahtar Kelimeler : Akut Miyokard İnfarktüsü, CD36, LOX-1, BAX, Kaspaz 3

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SCAVENGER RECEPTORS AND APOPTOTIC PROTEINS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

(M.Sc. Thesis)

Sema TAHTALIOĞLU

AMASYA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2022

ABSTRACT

Cardiovascular diseases is a set of disorders in vascular and cardiac function such as cerebrovascular diseases, angina, atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction and heart failure. It is the most important cause of mortality and morbidity in both developing and developed countries. Scavenger receptors are cell surface receptors that bind to many different ligands and allow them to be taken into the cell. Oxidized LDL is an important ligand for many scavenger receptors. Activation of intracellular signaling pathways induced by modified LDL can cause uncontrolled lipid accumulation in different tissues and cells. Apoptosis is a form of programmed cell death. Especially foam cells formed after lipid accumulation in vessels, undergo apoptosis and this situation exceeds its regenerative capacity and causes damage to the vessels. In the light of this information in our study; it was aimed to examine how the stent treatment process affects scavenger receptors and apoptotic protein levels in patients with myocardial infarction clinic. For this purpose, patients without coronary occlusive lesion on coronary angiography were included in the control group, and the infarct group consisted of patients who had a clinical picture of myocardial infarction with a prominent coronary occlusive lesion on coronary angiography and who underwent percutaneous coronary stent implantation afterwards. Routine biochemistry and cardiac markers were measured from serum samples with a biochemistry autoanalyzer. Blood samples were taken at day 0, 3rd day and 30th day from patients who had myocardial infarction and Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated with ficoll solution. LOX-1, CD36, CD68 and CXCL16 gene expressions in PBMCs were determined by qPCR method. In addition, BAX, BCL-2 and Caspase-3 protein levels in serum samples were measured by ELISA method. When the results were evaluated, no significant difference was found between the groups in the routine biochemistry values of glucose, triglyceride, cholesterol and LDL cholesterol. HDL cholesterol was lower in MI group. Cardiac markers troponin, CK-MB and creatine kinase values showed a significant increase in the MI group. However, no significant change was found in time-dependent PBMC LOX-1, CD36, CD68 and CXCL16 gene expressions between two groups and in MI group. Similarly, no significant changes were observed in BAX, BCL-2 and Caspase-3 protein expressions. The absence of a significant increase in scavenger receptor expression is probably due to the similar lipid profile observed between groups.

Number of Pages : 108
Key Words : Acute Myocardial Infarction, CD36, LOX-1, BAX, Caspase 3
Supervisor : Asst. Prof. Dr. Burak YAZGAN

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, yürütülmesinde ve çalışmalarım boyunca beni destekleyerek yönlendiren ve tezimin yazımı sırasında bana zaman ayırarak yardımını esirgemeyen kıymetli danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN'a,

Çalışmam sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KESKİN'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda benden sevgi, destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Tuba YILDIRIM'a, Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda benden sevgi, destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Sevgi MARAKLI'ya, Sağladıkları olanaklardan dolayı Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AUMAULAB), merkez müdürü sayın Doç. Dr. Betül CANIMKURBEY'e ve tüm merkez çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Mesih TAŞ'a, Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Rumeysa KURŞUN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Uğur BİÇER'e,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen başta ANNEM BABAM ve KARDEŞİM olmak üzere sevgili aileme,

sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	4
2.2. Kardiyovasküler Sistem	5
2.3. Akut Koroner Sendromlar.....	7
2.4. Miyokard İnfarktüsü (Kalp Krizi)	7
2.4.1. Mİ prevelans	7
2.4.2. Mİ'nin klinik tablosu	8
2.4.2.1. Değiştirilebilen risk faktörleri	9
2.4.2.2. Değiştirilemeyen risk faktörleri	11
2.4.3. Mİ patogenezi	12
2.4.4. Mİ klinik biyobelirteçleri.....	15
2.4.4.1. Kreatin kinaz MB (CK-MB)	15
2.4.4.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)	16
2.4.4.3. Troponin	16

	Sayfa
2.4.4.4. Miyoglobin	16
2.4.4.5. Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C	17
2.4.4.6. Yeni kardiyak biyomarkerlar	18
2.5. Çöpçü Reseptörler	20
2.5.1. Sınıf A çöpçü reseptörler	21
2.5.2. Sınıf B çöpçü reseptörler	22
2.5.3. Sınıf C çöpçü reseptörler	24
2.5.4. Sınıf D çöpçü reseptörler	24
2.5.5. Sınıf E çöpçü reseptörler	25
2.5.6. Sınıf F çöpçü reseptörler	27
2.5.7. Sınıf G çöpçü reseptörler	27
2.5.8. Sınıf H çöpçü reseptörler	28
2.5.9. Sınıf I çöpçü reseptörler	29
2.5.10. Sınıf J çöpçü reseptörler	29
2.5.11. Diğer çöpçü reseptörler	29
2.6. Apoptoz	30
2.6.1. Dışsal apoptotik yol	31
2.6.2. İçsel apoptotik yol	32
2.6.3. Endoplazmik retikulum yolu	33
2.6.4. BCL-2 protein ailesi ve apoptozis	34
2.6.5. Kaspazlar ve apoptozis	35
2.7. Apoptoz ve Mİ	37
2.8. Nekroz	39
2.9. Mİ’de Kullanılan Tedaviler	39
2.9.1. Trombolitik tedavi ve farmakoterapi	39

	Sayfa
2.9.2. Koroner arter baypas greftleme ameliyatı	40
2.9.3. Perkütan koroner müdahale	41
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	42
3.1. Materyal	42
3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar	42
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler	43
3.1.3. Çözeltiler	44
3.2. Yöntem.....	45
3.2.1. Kontrol ve Mİ klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması	45
3.2.2. Rutin biyokimya testlerinin ve kardiyak belirteçlerin ölçülmesi.....	46
3.2.3. Tam kan örneklerinden periferik mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu	46
3.2.4. Total RNA izolasyonu	47
3.2.5. cDNA (Komplementer Zincir) sentezi	48
3.2.6. Real time PCR analizi.....	49
3.2.7. BAX protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi	51
3.2.8. BCL-2 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi.....	52
3.2.9. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi.....	53
3.2.10. İstatistiksel analiz	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Kontrol ve Mİ Grubu Yaş Grafiği.....	55
4.2. Rutin Biyokimya Testlerinin ve Kardiyak Belirteçlerin Değerlendirilmesi	55
4.3. Kontrol ve Mİ Gruplarının Koroner Anjiyografik Görüntüleri	56
4.4. Mİ sürecinde PBMC'lerde Çöpçü Reseptör Gen Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	58
4.4.1. Kontrol geni olarak kullanılan aktin genine ait Cq ve melting curve değerleri.....	58

	Sayfa
4.4.2. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin LOX-1 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.....	60
4.4.3. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD36 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.....	62
4.4.4. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD68 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.....	63
4.4.5. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CXCL16 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.....	65
4.5. Mİ Sürecinde Serumdaki Apoptotik Protein Seviyelerinin Değerlendirilmesi...	67
4.5.1. BAX.....	67
4.5.2. BCL-2	68
4.5.3. BAX / BCL-2 oranı	69
4.5.4. Kaspaz-3	70
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİ	80
KAYNAKLAR	81
EKLER.....	104
Ek-1. Etik Kurul Onayı.....	105
Ek-1. Etik Kurul Onayı (devam)	106
Ek-2. Kurum İzni Belgesi	107
ÖZGEÇMİŞ	108

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2. 1. Lipid profilinin sınıflandırılması	10
Çizelge 2. 2. Apoptozisin kardiyovasküler sistemde görüldüğü bazı durumlar	38
Çizelge 3. 1. Kullanılan ekipmanların marka ve kullanım amaçları.....	42
Çizelge 3. 2. Deney grupları ve özellikleri	45
Çizelge 3. 3. cDNA sentezi için kullanılan termal cycler programı	49
Çizelge 3. 4. PCR çalışmalarında kullanılan primer dizileri	50
Çizelge 3. 5. Real Time PCR amplifikasyon programı	50
Çizelge 4. 1. Kontrol grubu ve Mİ hastalarında rutin biyokimya ve kardiyak belirteç düzeyleri	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2. 1. KVH ölümlerinin nedenlere göre dağılımı	5
Şekil 2. 2. Vasküler duvarın yapısı	6
Şekil 2. 3. AMİ gelişimi.....	7
Şekil 2. 4. Mİ'nin değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri.....	8
Şekil 2. 5. Aterosklerotik plak oluşumu.....	12
Şekil 2. 6. Aterosklerotik plak ilerlemesi.....	14
Şekil 2. 7. Aterosklozusun gelişimi.....	14
Şekil 2. 8. Mİ biyobelirteçleri	17
Şekil 2. 9. Çöpçü reseptörlerin yapısı	20
Şekil 2. 10. Çöpçü reseptörlerin hücresel sinyalizasyonu.....	28
Şekil 2. 11. Apoptozda dışsal ve içsel yollar	33
Şekil 2. 12. BCL-2 protein ailesi	35
Şekil 2. 13. Kaspazların yapısı.....	37
Şekil 2. 14. Perkütan koroner müdahale	41
Şekil 3. 1. Tam kan örneklerinden periferik mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu .	47
Şekil 4. 1. Kontrol ve Mİ grubu yaş grafiği.....	55
Şekil 4. 2. Aktin genine ait Cq sonuçları	58
Şekil 4. 3. Aktin genine ait Melting Curve analiz sonuçları	59
Şekil 4. 4. Aktin genine ait Cq sonuçları	59
Şekil 4. 5. Aktin genine ait Melting Curve analiz sonuçları	60
Şekil 4. 6. PBMC hücrelerinde LOX-1 genine ait Cq sonuçları.....	60

Şekil	Sayfa
Şekil 4. 7. LOX-1 genine ait Melting Curve analiz sonuçları	61
Şekil 4. 8. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin LOX-1 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.....	61
Şekil 4. 9. PBMC hücrelerinde CD36 genine ait Cq sonuçları.....	62
Şekil 4. 10. CD36 genine ait Melting Curve analiz sonuçları	62
Şekil 4. 11. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD36 gen ekspresyon düzeylerine etkisi	63
Şekil 4. 12. PBMC hücrelerinde CD68 genine ait Cq sonuçları.....	64
Şekil 4. 13. CD68 genine ait Melting Curve analiz sonuçları	64
Şekil 4. 14. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD68 gen ekspresyon düzeylerine etkisi	65
Şekil 4. 15. PBMC hücrelerinde CXCL16 genine ait Cq sonuçları.....	65
Şekil 4. 16. CXCL16 genine ait Melting Curve analiz sonuçları	66
Şekil 4. 17. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CXCL16 gen ekspresyon düzeylerine etkisi	66
Şekil 4. 18. BAX proteini standart grafiği	67
Şekil 4. 19. Mİ klinik tablosu olan hastalarda serum BAX protein düzeyleri	68
Şekil 4. 20. BCL-2 proteini standart grafiği	68
Şekil 4. 21. Mİ klinik tablosu olan hastalarda serum BCL-2 protein düzeyleri	69
Şekil 4. 22. Mİ klinik tablosu olan hastalarda BAX / BCL-2 oranı.....	70
Şekil 4. 23. Kaspaz-3 proteini standart grafiği	70
Şekil 4. 24. Mİ klinik tablosu olan hastalarda Kaspaz-3 protein düzeyleri	71

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 3. 1. BAX protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi.....	52
Resim 3. 2. BCL-2 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi	53
Resim 3. 3. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi	54
Resim 4. 1. Kontrol hastası sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü	57
Resim 4. 2. Kontrol hastası sağ koroner sistem anjiyografik görüntüsü	57
Resim 4. 3. Mİ hastası koroner damar girişim öncesi sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü.....	57
Resim 4. 4. Mİ hastası koroner damar girişim sonrası sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, yanda açıklamaları verilmek üzere aşağıda listelenmiştir.

Simgeler

Açıklama

°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
≥	Büyük veya eşit
≤	Küçük veya eşit
g	Gram
mg	Miligram
mg/dl	Desilitre Başına Miligram
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre civa
ng	Nanogram
kg	Kilogram
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı

Kısaltmalar

Açıklama

acLDL	Asetillenmiş LDL
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AIF	Apoptoz indükleyici faktör
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü

ASGPR1	Asiyaloglikoprotein Reseptör 1
ATP	Adenozin Trifosfat
CD36L1	CD36 Ligand 1
CK-MB	Kreatin Kinaz MB
cLDL	Karbamillenmiş LDL
cMyBP-C	Kardiyak Miyozin Bağlayıcı Protein C
COLEC12	Kollektin Plasenta Proteini 12
CTnI	Kardiyak Troponin I
CTnC	Kardiyak Troponin C
CTnT	Kardiyak Troponin T
ÇR	Çöpçü Reseptör
DIABLO	Düşük pI'li Doğrudan IAP Bağlayıcı Protein
DISC	Ölümü İndükleyen Sinyal Kompleksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EKG	Elektrokardiyogram
ER	Endoplazmik Retikulum
FADD	Fas ile ilişkili ölüm bölgesi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IAP	Apoptosis inhibitör proteini
IL-1 β	İnterlökin-1 Beta
KABG	Koroner Arter Baypas Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDH	Laktat Dehidrogenaz

LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LIMP2	Lizozomal İntegral Membran Proteini 2
LOX-1/OLR1/ÇR-E1	Lektin Benzeri Oksitlenmiş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein reseptörü
LPS	Lipopolisakkarit
LRP1	LDL ilişkili protein 1
MAPK	Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
MARCO	Kollajen Yapısı İçeren Makrofaj Reseptörü
MCP1	Monosit kemoatraktan protein 1
MÇR1	Makrofaj Çöpçü Reseptör 1
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridinin
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B
NSTEMI	ST Yükselmemiş Miyokard İnfarktüsü
Ox-LDL	Okside Olmuş Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PBMC	Periferik Kan Mononükleer Hücre
PBS	Phosphate Buffer Saline
PCI	Perkütan Koroner Girişim
pH	Power of Hydrogen
RAGE	İleri Glikasyon Son Ürün Reseptörleri
RNS	Reaktif Nitrozatif Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SMAC	İkinci Mitokondri Türevli Kaspaz Aktivatörü

STEMI	ST Yükselmiş Miyokard İnfarktüsü
SVH	Serebrovasküler Hastalık
TEÇR	Testiste Eksprese Edilen Çöpçü Reseptör
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TNFR1	TNF reseptörü 1
TRADD	TNF reseptörü ile ilişkili ölüm bölgesi
TRAF2	TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UA	Kararsız Angina
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1. GİRİŞ

Miyokard infarktüsü (Mİ), koroner arterlerde akut ve kalıcı iskemik hipoksiye bağlı olarak miyokard nekrozu ile karakterize bir hastalıktır. Mİ, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (Anderson, JL ve Morrow, 2017; Mozaffarian ve diğerleri, 2015).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm küresel ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon insan KVH'lerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve felç nedeniyle gerçekleşmiştir (WHO, 2021).

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2019 verilerine göre Türkiye'de dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler alt ölüm nedenlerine göre incelendiğinde, ölümlerin %39,1'inin iskemik kalp hastalığından, %22,2'sinin serebrovasküler hastalıklardan (SVH) ve %25,7'sinin diğer kalp hastalıklarından dolayı olduğu görülmüştür (TÜİK, 2019).

Mİ klinik tablosuyla başvuran hastalarda en sık görülen semptom göğüs ağrısıdır. İnfarktüs ağrısının özellikleri; baskı duygusu oluşturur, ezicidir, sıkıştırıcıdır, çok şiddetli bir ağrıdır ve karakteristik olarak uzun sürebilmektedir. Kimi hastalarda göğüs ağrısıyla birlikte ileri derecede halsizlik, baş dönmesi, soğuk terleme ve çarpıntı gibi şikayetlerde vardır. Bulantı, kusma ve ölüm korkusu ağrıya eşlik edebilir (Antman ve Braunwald, 2001). Risk faktörleri, değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet, aile öyküsü) ve değiştirilebilen (sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), kan kolesterol yüksekliği, metabolik sendrom, obezite, fiziksel inaktivite) risk faktörleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (Chen ve diğerleri, 2017).

AMİ tanısında; öykü, EKG bulguları ve kardiyak belirteçlerden yararlanılmaktadır. Kardiyak belirteçlerden en sık kullanılanlar troponin, total kreatin kinaz ve izoenzimleri, miyogloblin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve diğer serum kardiyak belirteçleridir (Sarhene ve diğerleri, 2019).

Çöpçü reseptörler (ÇR) farklı ligandlara bağlanma özellikleriyle yabancı ve atık maddelerin toplanarak alınmasını sağlayan integral membran proteinleridir. ÇR'ler protein yapılarına göre 10 aile olarak sınıflandırılmıştır (ÇR A-J). Bu reseptörler poliiyonik ligandlar, modifiye lipoproteinler, apoptotik hücreler, kolesterol esterleri, fosfolipidler, proteoglikanlar, ferritin, karbonhidratlar, bakteriyel ve fungal patojenler gibi birçok liganda bağlanabilir. ÇR'ler ateroskleroz, kardiyak yetmezlik, inflamasyon, immün cevap, patojen enfeksiyonları, obezite, alzheimer, diyabet ve kanser olmak üzere birçok patofizyolojik olayda rol almaktadır (Zani ve diğerleri, 2015).

Modifiye olmuş LDL'lerden (düşük yoğunluklu lipoprotein) asetlenmiş (acLDL) ve okside olmuş LDL (ox-LDL) özellikle bu ailenin birçok üyesi için önemli bir ligandır. ÇRA1, LOX-1 ve CD68 ox-LDL'ye seçici iken CD36 ve ÇRG'de ox-LDL-acLDL için tanıma bölgeleri bulunmaktadır. ÇRF1 reseptörü ise acLDL, ox-LDL ve karbamillenmiş LDL'yi tanımaktadır. Bu reseptörlerin hücre yüzeyinde artması hücre içine daha fazla modifiye LDL alınmasına ve sonuç olarak oksidatif stres, köpük hücre oluşumu, platelet aktivasyonu/agregasyon, endotelial disfonksiyon, apoptozis, inflamasyon ve anjiyogenez gibi birçok duruma yol açmaktadır (Kennedy ve diğerleri, 2013; Eom, Hudkins ve Alpers, 2015; Meier ve diğerleri, 2015).

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir. Apoptotik hücre ölümü dış yol (ekstrinsik) ve iç yol (intrinsik) olarak iki şekilde indüklenmektedir. Apoptotik hücre ölümünde mitokondri merkezi rol oynamaktadır. Özellikle stres gibi durumlarda oluşan uyarı mitokondriden hücre sitoplazmasına sitokrom c'nin salınmasına neden olur. Bu durum apoptozom oluşumunu sağlayarak kaspaz-9 üzerinden kaspaz- 3'ü aktifleştirerek apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesine sebep olur (Gupta ve ark., 2009; Brunelle ve Letai, 2009). Apoptotik hücre ölümünde sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya geçmesi BCL-2 protein ailesi tarafından sıkı şekilde yönetilmektedir. Oksidatif stres durumlarında proapoptotik BAX veya BAK proteinlerinin ekspresyonları artarak multimerik kanallar oluştururlar bu durum sitokrom c'nin sitoplazmaya çıkışını sağlar ve apoptotik hücre ölümünde artışa neden olur (Hochman ve diğerleri, 1998; Kubli ve diğerleri, 2008). Apoptoz normal miyokardda çok nadirdir ve %0.001-0.002 oranında olduğu bildirilmiştir (Favaloro, Allocati, Graziano, Di Ilio ve De Laurenzi, 2012). Ancak kronik stres arttığında bu oran artarak çeşitli kardiyak ve vasküler hastalıklara neden olmaktadır (Kültürsay ve Kayıkçıoğlu, 2002).

AMİ tedavi yaklaşımında perkütan koroner girişim; öncesinde ya da eşzamanlı trombolitik tedavi verilmeden yapılan anjiyoplasti ve/veya stent işlemi şeklinde tanımlanır. Deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabildiği zaman stent AMİ’de tercih edilen tedavi şeklidir (Van de Werf ve diğerleri, 2008).

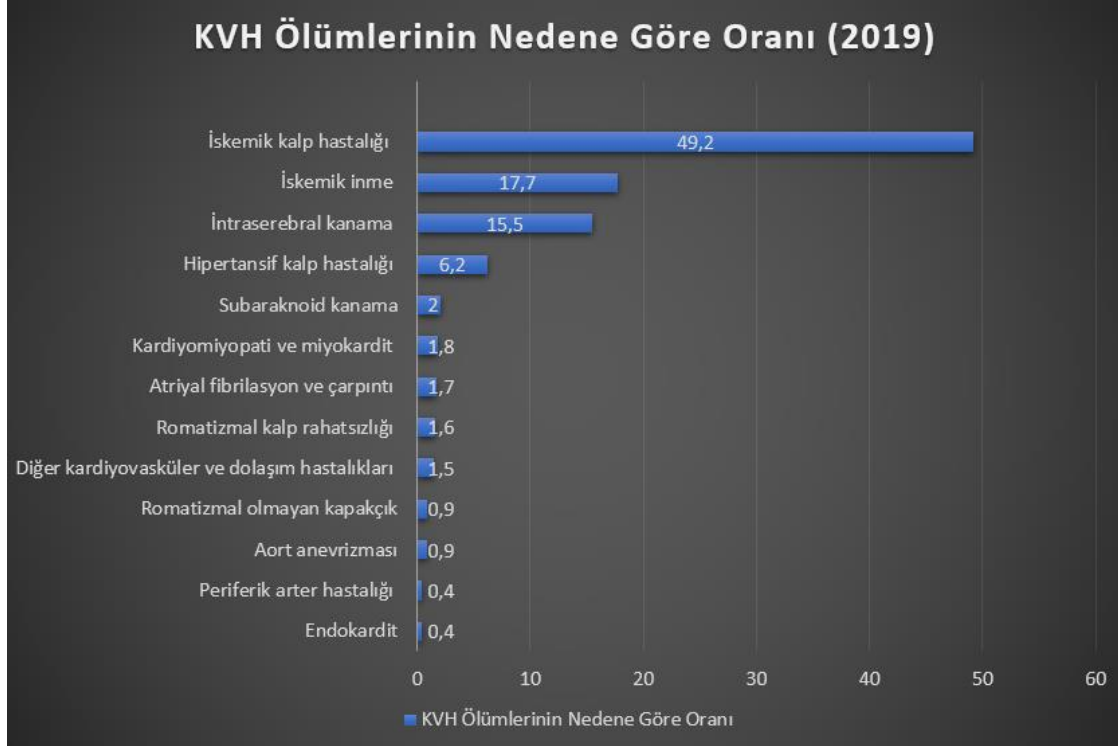
Sistemik ilaç tedavisi risk faktörlerini azaltmakla beraber koroner arter hastalığını (KAH) önlemede yeterli değildir ve hastada intolerans görülebilir. İlaç tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda, ameliyatsız ciltten bir damar yoluyla girilerek koroner damarları açmada balon anjioplasti ve stent gibi perkütan koroner girişimler uygulanmaktadır (Gollapudi, Teirstein, Stevenson ve Simon, R. A. 2004; Madhavan ve diğerleri, 2020).

Bu tez çalışmasında miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü reseptörler ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç kapsamında koroner anjiyografide koroner tıkalıcı lezyonu olmayan hastalar kontrol grubu evrenini oluşturmaktadır, infarktüs grubunu ise perkütan koroner stent implantasyonu sonrası koroner anjiyografide belirgin koroner tıkalıcı lezyonu olan miyokard infarktüsü klinik tablosu olan hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışma yeni bir kardiyak belirteç olabilme ya da tedavi sürecini takip etmede kullanılabilme potansiyeline sahip bu reseptörlerin klinik değerlendirmesi açısından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH'ler, kalp ve kan damarlarının (arterler ve venler) hastalıklarını içeren bir hastalık grubudur. KVH'ler koroner kalp hastalıkları (anjina pectoris, miyokard infarktüsü), SVH (inme veya geçici iskemik atak), konjenital kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları (klaudikasyon veya ekstremité iskemisi), romatizmal kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, hipertansif hastalıklar ve aritmiler gibi kalbin ve damarların bütün hastalıklarını içerisine almaktadır (Diehm, 2006). DSÖ'nün 2019 yılı verilerine göre KVH kaynaklı ölümler tüm küresel ölümlerin içerisinde %32'lik bir kısmı temsil etmektedir. Dünyada 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon insan KVH'lerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin nedenlere göre dağılımı incelendiğinde %49,2'sinin iskemik kalp hastalığından, %17,7'sinin iskemik inmeden, %15,5'inin intraserebral kanamadan, %6,2'sinin hipertansif kalp hastalığından, %2'sinin subaraknoid kanamadan, %1,8'inin kardiyomiyopati ve miyokarditten, %1,7'sinin atriyal fibrilasyon ve çarpıntıdan, %1,6'sının romatizmal kalp rahatsızlığından, %1,5'inin diğer kardiyovasküler ve dolaşım hastalıklarından, %0,9'unun romatizmal olmayan kapakçıkdan, %0,9'unun aort anevrizmasından, %0,4'ünün periferik arter hastalığından, %0,4'ünün endokarditten kaynaklı olduğu görülmektedir (Şekil 2. 1.) (Roth ve diğerleri, 2020).



Şekil 2. 1. KVH ölümlerinin nedenlere göre dağılımı (2019) (Roth ve diğerleri, 2020)

2.2. Kardiyovasküler Sistem

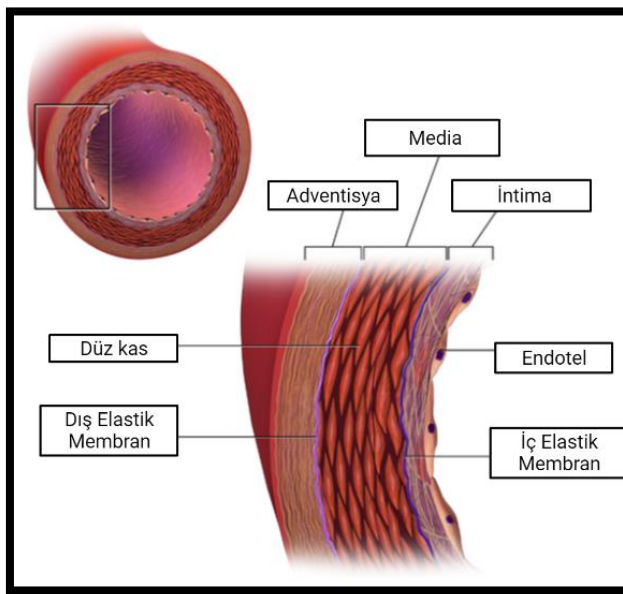
Kardiyovasküler sistem kalp ve damarlardan meydana gelen bir ağdan oluşmaktadır. Bu sistemin temel amacı kanın bütün vücuda pompalanmasını ve dağıtılmasını sağlamaktır. Kalp kardiyovasküler sistemin merkezinde yer alır. Göğüs kafesinde iki akciğerin arasında bulunmaktadır. Kalp 4 odacıktan oluşan içi boş bir organdır. Kalp yukarıdan aşağıya doğru septum olarak adlandırılan bir duvar ile sağ ve sol kalbe ayrılmaktadır. Her iki tarafta da üstte atriyum altta ise ventrikül olarak isimlendirilen odacıklar bulunur. İnsan vücudunun orta hattından sagittal düzlemde bir kesit alındığında kalbin 1/3 kısmı sağda geri kalan 2/3 kısmı solda bulunur. Kalbin boyu 12 cm, genişliği 8-9 cm, önden arkaya kalınlığı 6 cm'dir. Kalbin hacmi 250-350 cm³ kadardır. Atriumların hacmi 100-150 cm³ ventriküllerin hacmi ise 150-200 cm³'tür. Kalp ağırlığı erişkin erkeklerde 280-340 gram, kadınlarda ise 230-280 gram'dır (Guyton ve Hall, 2007). Kalp dıştan içe doğru epikard, miyokard ve endokard adı verilen üç tabakadan oluşmaktadır ve koroner arterler tarafından beslenmektedir (Demir, 2016). Arterler histolojik yapılarına göre elastik arterler, musküler arterler ve arterioller olmak üzere üç gruba ayrılır. Koroner arterler musküler arter yapısındadır. Koroner arterlerin çapları aorttan çıkışında 1,5-5,5 mm arasındadır.

Musküler arterler tüm arterlerde olduğu gibi içten dışa intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşan bir duvar yapısına sahiptir (Şekil 2. 2.) (Williams ve diğerleri, 1995; Fawcett, 1994; Stevens and Lowe, 1992; Cormack, 1987).

İntima Tabakası: Bu tabaka en içte bir sıra endotel hücresi, bunun altında kollajen ve elastin fibrillerin oluşturduğu ince bir subendotelial tabaka ve bunun altındaki belirgin bir internal elastik laminadan oluşmaktadır. İntima tabakası damar lümeni içinde bulunan kanla doğrudan temas halindedir (Fawcett, 1994; Stevens and Lowe, 1992; Cormack, 1987).

Media Tabakası: Bu tabaka dairesel yerleşim gösteren düz kas hücrelerinden ve hücreler arasındaki matriksten oluşmaktadır. Damar duvarının genel olarak en kalın tabakasını oluşturan medianın asıl fonksiyonu damar duvarındaki kontraksiyonu ve dilatasyonu sağlamaktır (Stevens and Lowe, 1992; Cormack, 1987).

Adventisya Tabakası: Duvarın en dış tabakasını oluşturmaktadır. Bu tabaka genellikle uzunlamasına yerleşim gösteren fibroblastlar, elastik ve kollajen fibrillerin oluşturduğu gevşek yapıda bağ dokusundan meydana gelmektedir. Bu tabakada ayrıca damar duvarını besleyen küçük kan damarları olan vasa vasorumlar, sinirler ve lenfatiklerde bulunmaktadır (Fawcett, 1994; Stevens and Lowe, 1992; Cormack, 1987).



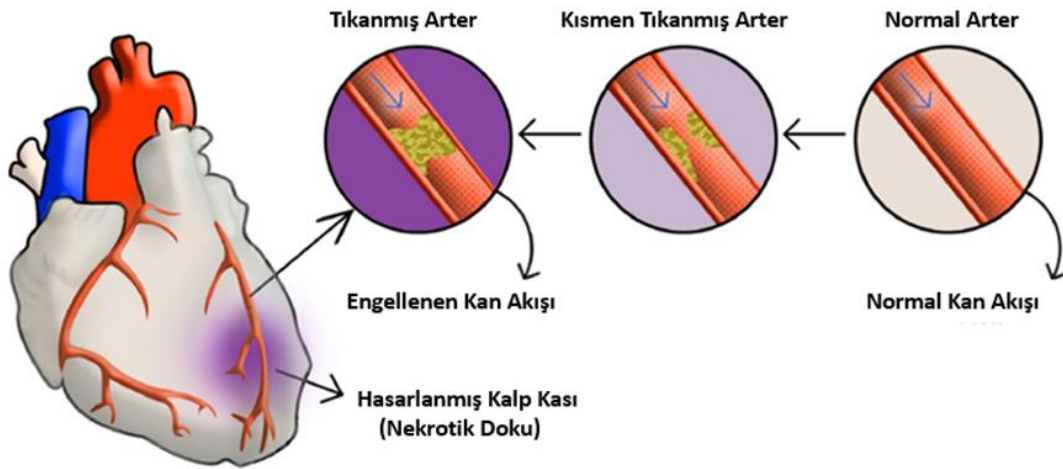
Şekil 2. 2. Vasküler duvarın yapısı (Weidmann ve diğerleri, 2015)

2.3. Akut Koroner Sendromlar

Akut koroner sendrom (AKS) kararsız angina (KA), ST yükselmemiş miyokard infarktüsü (NSTEMI) veya ST yükselmiş miyokard infarktüsünü (STEMI) içeren miyokard iskemik durumlarının aralığını tanımlamaktadır. AKS'nin teşhisi ve sınıflandırılması, elektrokardiyogram (EKG) bulguları ve miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçleri dahil olmak üzere klinik özelliklerin kapsamlı bir incelemesine dayanmaktadır (Thygesen ve diğerleri, 2012).

2.4. Miyokard İnfarktüsü (Kalp Krizi)

Mİ, koroner arterlerde akut ve kalıcı iskemik hipoksiye bağlı olarak miyokard nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (Şekil 2. 3.). Mİ, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (Anderson ve Morrow, 2017; Mozaffarian ve diğerleri, 2015).



Şekil 2. 3. AMİ gelişimi (Reyes-Retana ve Duque-Ossa, 2021).

2.4.1. Mİ prevelans

DSÖ'nün 2019 verilerine göre KVH tüm küresel ölümlerin %32'sini temsil etmektedir. 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon insan KVH'lerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve felç nedeniyle gerçekleşmiştir. DSÖ 2030 yılına kadar 23,3 milyon insanın KVH nedeniyle öleceğini öngörmektedir (WHO, 2021).

TÜİK'in 2019 verilerine göre dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklı ölümler alt ölüm nedenlerine göre incelendiğinde, ölümlerin %39,1'inin iskemik kalp hastalığından, %22,2'sinin SVH'lerden ve %25,7'sinin diğer kalp hastalıklarından olduğu görülmüştür (TÜİK, 2019).

2.4.2. Mİ'nin klinik tablosu

Mİ klinik tablosuyla başvuran hastalarda en sık görülen semptom göğüs ağrısıdır. İnfarktüs ağrısının özellikleri; baskı duygusu oluşturur, ezicidir, sıkıştırıcıdır, çok şiddetli bir ağrıdır ve karakteristik olarak uzun sürebilmektedir. Kimi hastalarda göğüs ağrısıyla birlikte ileri derecede halsizlik, baş dönmesi, soğuk terleme ve çarpıntı gibi şikâyetlerde vardır. Bulantı, kusma ve ölüm korkusu ağrıya eşlik edebilir (Antman ve Braunwald, 2001).

Mİ için risk faktörleri, değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 2. 4.) (Chen vd., 2017).



Şekil 2. 4. Mİ'nin değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri (Chen vd., 2017).

2.4.2.1. Değiştirilebilen risk faktörleri

Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı KVH riskini iki kat artırmaktadır. Sigara kan basıncının yükselmesine ve kalp hızında artışa neden olarak, katekolamin salınımını ve periferik damar direncini artırmaktadır. Koroner arterlerde akıma bağlı dilatasyonu azaltırken, kanda pıhtılaşma eğilimini de artırmaktadır. Solunan dumanda bulunan bazı kimyasallar reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olarak plazmada bulunan LDL'nin oksidasyonuna yol açmaktadır. Ox-LDL, arterlerin intimasında birikerek damar duvarına monosit adezyonunu arttırmakta ve inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Bu durum da aterosklerotik plak gelişimini yol açmaktadır (Weber, Erl ve Weber, 1995; Yamaguchi, Matsuno, Kagota, Haginaka ve Kunitomo, 2004).

Fiziksel aktivite

Birden çok kardiyak risk faktörüne sahip, aktif bir yaşamı olmayan bireylerde Mİ gelişme olasılığı daha yüksektir. Haftalık olarak yapılan orta seviyede egzersizle kardiyovasküler ölüm arasında ters bir korelasyon bulunmaktadır. Egzersiz tipi, süresi, şiddeti ve sıklığına bağlı koruyucu etki artmaktadır (Dülek, Tuzcular Vural ve Gönenç, 2018). Aerobik egzersiz yapan bireylerde egzersiz; plazma hacminde artış, trombosit agregasyonunda azalma, trombolitik kapasitede iyileşme ve kan viskozitesinde azalma gibi antitrombotik etkileri sayesinde bir plağın yırtılmasına bağlı koroner tıkanma riskini azaltmaktadır (Lippi ve Maffulli, 2009).

Hiperlipidemi

Kolesterolün taşınmasını sağlayan lipoproteinlerin alt grupları şilomikron, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), LDL ve yüksek yoğunluklu lipoproteindir (HDL). Total kolesterol ve LDL kolesterolün yüksek olması özellikle damar duvarında daha fazla birikime ve aterosklerotik lezyon gelişimine neden olur. HDL kolesterol 35 mg/dl altında ise KAH riski artmakta iken tam tersi 60 mg/dl üzerinde ise KAH riski azalmaktadır (Türkmen, 2000).

Obezite, doymuş yağların aşırı tüketilmesi, aşırı kalori alınması ve fiziksel hareketsizlik LDL'yi artırmaktadır. Bununla birlikte DM, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi ve bazı ilaç kullanımlarına bağlı olarak LDL seviyesi yükselmektedir (Türkmen, 2000).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program, NCEP, 2002), LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesini KVH riskinin azaltılması için birincil hedef olarak belirlemiştir. Türk Kardiyoloji Derneği'nin (TKD) yayınlamış olduğu kılavuza göre lipid profili değerleri şu şekilde sınıflandırmıştır (Çizelge 2. 1.).

Çizelge 2. 1. Lipid profilinin sınıflandırılması (TKD)

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok yüksek		≥190	>500

Trigliserid düzeyleri <200 mg/dL olan bireylerin çoğunluğunda VLDL kolesterol düzeyleri fazla yükselmediğinden non-HDL kolesterol ile LDL kolesterolleri paraleldir. Fakat trigliserid düzeylerinin ≥ 200 mg/dL olduğu durumlarda VLDL düzeyleri anlamlı şekilde yükselir ve LDL kolesterol ile non-HDL kolesterol arasındaki korelasyon bozulur. Bu durumda KVH risk tespitinde non-HDL kolesterolün kullanılması daha uygundur (NCEP, 2002).

Hipertansiyon

18 yaş üstü bireylerde sistolik kan basıncının ≥130 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥80 mmHg hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kan basıncı 40-79 yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Hipertansiyon özellikle büyük arterlerde ateroskleroza hızlandırmaktadır (Dülek ve diğerleri, 2018). Kronik kan basıncı yüksekliği endotel hücrelerindeki değişikliğe (endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, bozulmuş endotel fonksiyonu), düz kas hücrelerinde büyüme ve yeniden şekillenme ile pulsatil kan akımına bağlı olarak damar hasarına sebep olmaktadır. Yüksek kan basıncı; koroner iskemi, aort diseksiyonu, konjestif kalp

yetmezliği, SVH, periferik vasküler hastalık ve abdominal aort anevrizması için major risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (Dülek ve diğerleri, 2018).

Obezite

Obezite, vücuttaki yağ miktarının olması gereken oranların üzerine çıkması durumudur. Normal vücut kütlelerine sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasında olduğu gözlemlenmektedir. DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine (BKİ) göre (Ağırlık (kg)/Boy (m²)) yapmaktadır (WHO,2000).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu Türk erişkin popülasyonunda Metabolik Sendrom tanısı için kullanılması gereken bel çevresini erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm olarak belirlemiştir. Bel/kalça çevresi oranı kadınlarda $\geq 0,85$ ve erkeklerde $\geq 0,90$ ise metabolik komplikasyon riskinin artmış olduğundan bahsedilebilmektedir (Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2012).

2.4.2.2. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Cinsiyet

Kadınlar, erkekler kadar kalp ve damar hastalıklarından etkilenmektedir. Fakat kadınlarda kalp ve damar hastalıkları erkeklere göre 7-10 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Kadınlardaki pre-menopozal dönemin koruyucu etkisi östrojenin lipid profili üzerine olumlu etkisine bağlanmaktadır. Kadınlarda menopoza sonrası dönemde kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklı ölüm oranı artmaktadır. Ancak bu erkeklerin ölüm oranı kadar yüksek değildir (Dülek ve diğerleri, 2018).

Yaş

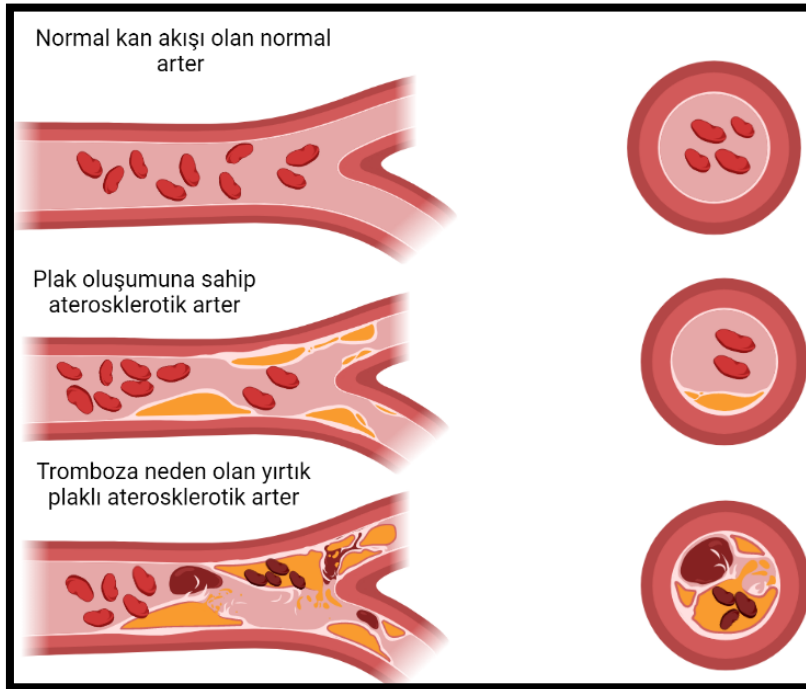
Yaş, kalp ve damar hastalıkları için oldukça önemli bir risk faktörüdür (Dhingra ve Vasan, 2012). Koroner kalp hastalığı insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır. Aslında yaş gerçek bir risk faktörü olmaktan ziyade, riske maruz kalma süresi olarak önem taşımaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörüdür (Dülek ve diğerleri, 2018).

Aile öyküsü

Yapılan pek çok çalışmada kalp ve damar hastalığı gelişmesinde en önemli risk faktörlerinden birinin de pozitif aile hikayesi olduğu ortaya konmuştur. Aile hikayesi, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce, birinci derece erkek akrabalarda ise 55 yaşından önce KVH bulunma durumudur (Dülek ve diğerleri, 2018). Bu kişilerin KVH geçirme riski normal kişilere göre daha fazladır.

2.4.3. Mİ patogenezi

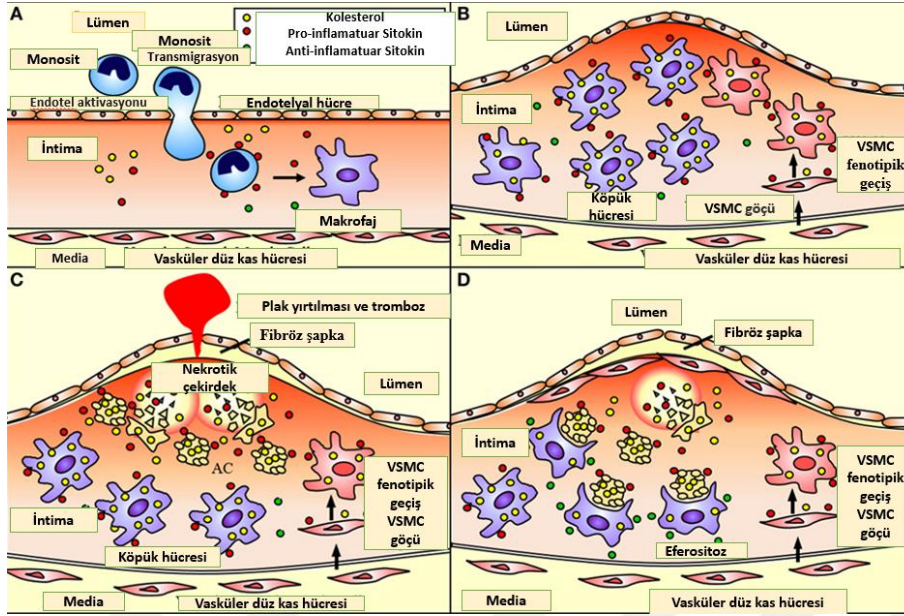
KAH, damar içerisinde kolesterol birikimi ve daha sonra kalsiyum birikimine bağlı kalsifikasyondan oluşan plakların birikmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bir süre sonra aterosklerotik plaklar sertleşir ve arterler daha çok daralır (Şekil 2. 5.). Bunun sonucunda arter sistemindeki oksijen bakımından zengin kan akışı sınırlanır. Kalbi oksijenlendiren arterler tamamen tıkanmış zaman miyokard infarktüsü meydana gelmektedir (Volberding ve diğerleri, 2010; Bink, Mohan ve Fakirov, 2021).



Şekil 2. 5. Aterosklerotik plak oluşumu (Ward, 2019) (BioRender)

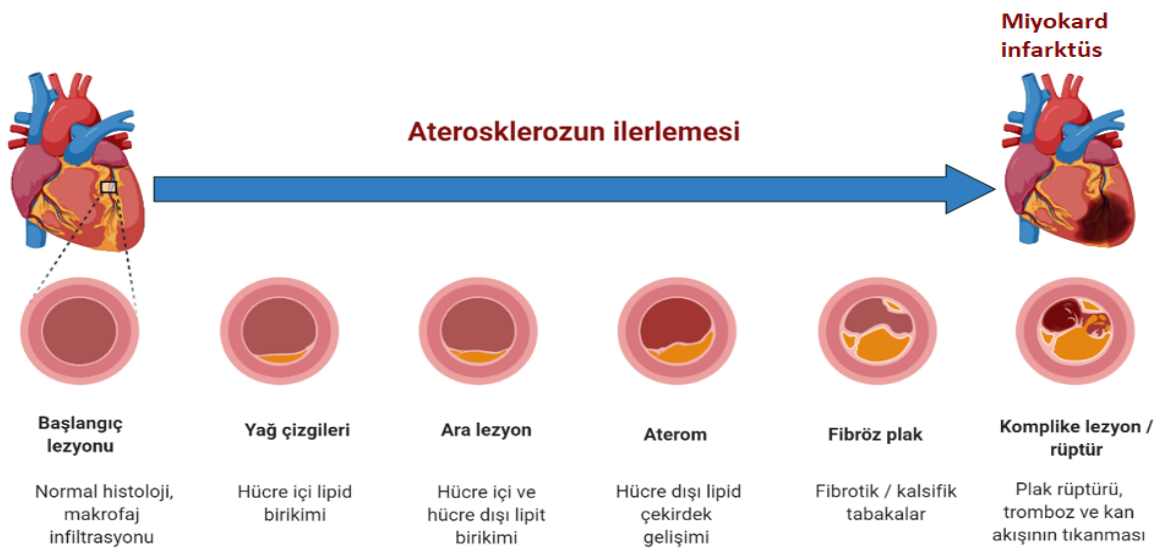
Aterosklerotik hastalığın ilerlemesi, hipertansiyon, diyabet, yüksek yağlı beslenme, kalp hastalığı veya sigara içme gibi risk faktörlerinin varlığı ve derecesi ile yakından ilişkilidir (Nayler, 1995; Lee ve Cooke, 2011; Ashen ve Blumenthal, 2005). Yapılan çalışmalar, aterosklerozdaki en belirgin risk faktörlerinin endotelial disfonksiyon, ox-LDL ve oksidatif stres olduğunu ortaya koymuştur (Libby, Ridker ve Maseri, 2002; Ross, 1986; Winterbourn, 2008). Fizyolojik koşullar altında hücreler redoks homeostazisini korumaktadırlar. Bu homeostazdaki herhangi bir dengesizlik serbest radikallerin artışına sebep olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrozatif türlerinin (RNS) oluşumunu teşvik etmektedir (Winterbourn, 2008; D'Autréaux ve Toledano, 2007). Bozulmuş redoks dengesi veya reaktif türler ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik, nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi biyomoleküllere zarar veren oksidatif strese sebep olmaktadır (Winterbourn, 2008; Sies, Berndt ve Jones, 2017; Dickinson ve Chang 2011).

Reaktif oksijen-nitrojen türlerinin birincil hedeflerinden birisi olan lipidler KVH takibi için önemli parametrelerdir (Sies ve diğerleri, 2017; Münzel ve diğerleri 2017; Yin, Xu ve Porter 2011). Özellikle plazma total kolesterol ve LDL düzeylerinin sınır değerlerden düşük olması KVH görülme riskini azaltmaktadır (Marventano ve diğerleri, 2015; Kruth, Huang, Ishii ve Zhang, 2002). Dolaşımdaki LDL'nin artması damar endotelinden daha fazla LDL'nin media tabakasına göç etmesine sebep olmaktadır. Bu göç sonunda bir yandan LDL okside olurken diğer yandan salınan kemotaktik faktörler sayesinde monositler endotel hücrelerine yapışır ve doku içerisine sızarak makrofajlara dönüşür. Makrofajlar ox-LDL partiküllerini çöpçü reseptörler yardımıyla içine alır. Bir süre sonra bu kontrolsüz alım makrofajların işlevsiz yapılar olan köpük hücrelere dönüşümüne neden olur. Köpük hücreler bir süre sonra lipid alım kapasitesini aştığında bu makrofojlar apoptoz ile ölmektedir. Bunun yanında makrofajlar bir yandan oxLDL'leri toplarken diğer yandan İnterlökin-1 Beta (IL-1 β), IL6, TNF- α ve Monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1) salınımını sağlayarak proinflamatuvar sürecide başlatmaktadır. Bu durum daha fazla sayıda monositin damar içerisine göç etmesine neden olur. Sürekli olarak yeni köpük hücre oluşumu ve makrofajların infiltrasyonu sonucu bir döngü halinde bu birikim devam etmektedir. Oluşan bu lezyon alanında makrofajlara damar düz kas hücrelerinin eşlik etmesiyle birlikte bu lezyon damarın içerisine doğru genişlemektedir (Şekil 2. 6.) (Brophy ve diğerleri, 2017).



Şekil 2. 6. Aterosklerotik plak ilerlemesi (Brophy ve diğerleri, 2017)

Son aşamada ise kalsiyum birikimiyle bu alanda kalsifikasyon gözlenebilir (Saso, Chakrabarti ve Miller, 2022). Aynı zamanda hasarlanmış olan endotel artık kan pıhtılaşmasını önlemek için yeterli antitrombotik faktörleri üretemez ve bu durum trombüs oluşumuna son aşamada sebep olur. Oluşan plak eğer buradan koparak koroner arterleri tıkarsa bu durum miyokard infarktüsüne neden olabilmektedir (Şekil 2. 7.) (Saso ve diğerleri, 2022).



Şekil 2. 7. Aterosklerozun gelişimi (BioRender)

2.4.4. Mİ klinik biyobelirteçleri

KVH'nin teşhisinde fizik muayene, elektrokardiyogram (EKG), biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (Hamm ve diğerleri, 2012). Miyokardiyal nekroz geri döndürülemez olduğu ve kalp krizinin başlamasından sonraki ilk 2 saat içinde %85 kalp hasarı ile ilerlemesi nedeniyle, erken tedaviyle (önceki belirtiler 6 saatten az) daha başarılı olma ihtimali yüksek olabilmektedir (Reyes-Retana ve Duque-Ossa, 2021).

Son yıllarda Mİ tanısı oluşturma ana yöntemi elektrokardiyografik araştırma olmuştur. Ancak AMİ hastalarında yalnızca %57'lik bir kesimde EKG sonuçlarının değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Bu nedenle acil serviste AKS bulunan hastaların çoğunda AMİ'yi teşhis etmek için EKG kullanımı klinik değerlendirmeler için tek başına yeterli değildir (Reyes-Retana ve Duque-Ossa, 2021). Bu yüzden EKG değerlendirmesinin yanında plazmadaki bazı biyobelirteçlerin ölçülmesi AMİ'nin tanısı için en yaygın uygulanan stratejilerden biridir (Procopio ve diğerleri, 2019). AKS'nin biyolojik belirteçlerle erken teşhisi acil servise kabul edilen hastalarda komplikasyonları ve uzun vadeli tekrarlanma semptomlarını azaltır (Garg ve diğerleri, 2017). Özellikle Mİ tanısı için kullanılan biyobelirteçler Kreatin kinaz MB (CK-MB), Laktat dehidrogenaz (LDH), Troponin, Miyogloblin, Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C ve yeni kardiyak biyobelirteçler olarak sıralanabilir (Bostan ve diğerleri, 2020).

2.4.4.1. Kreatin kinaz MB (CK-MB)

CK-MB, miyokardda bulunan bir enzimdir ve kasılma oluşumunda rol oynamaktadır. Miyokard hasarının tanısında en çok kullanılan biyobelirteçlerden biridir. Ağrının başlangıcından 4-8 saat sonra plazmada saptanabilir ve 18-24 saatte zirveye ulaşmaktadır (Bostan ve diğerleri, 2020).

Özellikle AMİ tanısında toplam CK ve CK-MB seviyeleri birlikte değerlendirilerek iskelet kası hasarı ya da başka rahatsızlıkları olan hastalarda yanlış pozitiflik engellenmeye çalışılır (Sarhene ve diğerleri, 2019).

2.4.4.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)

LDH kalp, iskelet kası, karaciğer, akciğer, böbrek ve eritrositler dahil olmak üzere pek çok dokuda eksprese edilmektedir. LDH'nin 5 izoenzimi bulunmaktadır. Bunlardan LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi tanısında kullanılmaktadır. Mİ durumunda LDH-1, LDH-2'den daha fazla yükselmektedir. Göğüs ağrısı başlangıcından sonra 6-12 saat içerisinde artmakta, 1-3 gün içerisinde pik yapmakta ve 8-14 gün içerisinde normal değerlere dönmektedir (S. Aydın, Ugur, S. Aydın, Şahin ve Yardım, 2019). LDH ve CK-MB'nin birlikte ölçülmesi AMİ'nin daha doğru teşhisini sağlamaktadır (Cao ve diğerleri, 2022).

2.4.4.3. Troponin

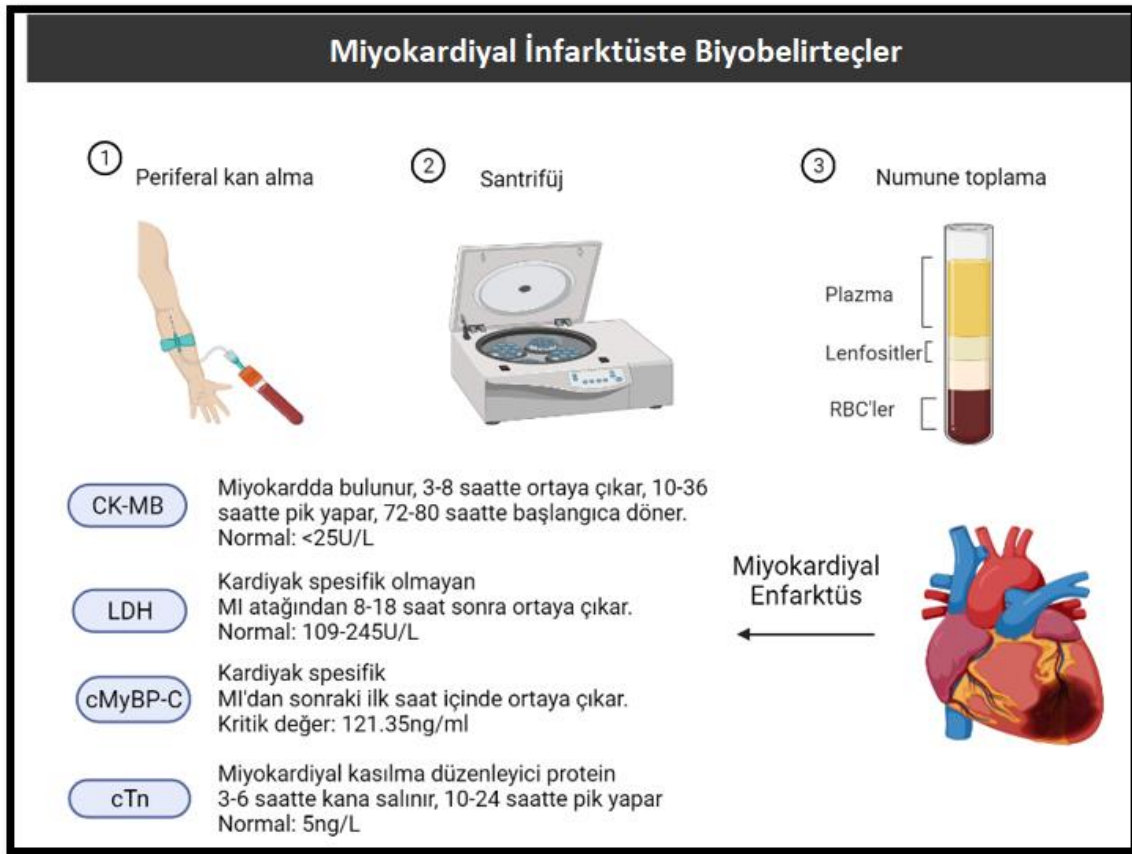
Troponin, tropomiyozinle birlikte kalp ve iskelet kasının kasılmasında düzenleyici rol oynayan yapısal bir proteindir. Troponinler troponin I (TnI), troponin T (TnT) ve troponin C (TnC) olmak üzere üç proteinden oluşmaktadır (Sarhene ve diğerleri, 2019). Kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin C (cTnC) gibi kardiyak troponinler (cTn) infarktüs sonrasında 3 ila 12 saat içinde dolaşımda görünen belirteçlerdir. Spesifik olarak, cTnI aktomiyozinin adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini inhibe eder, cTnT aktomiyosin ile etkileşime girer ve cTnC Ca^{+2} 'yı bağlar. cTnC, AMİ tanısı için spesifik olmayan hem kalp hem de iskelet kaslarında bulunmaktadır. Miyokarda özgü genlerden eksprese edilen hem cTnI hem de cTnT AMİ teşhisi için yüksek özgüllük ve hassasiyet göstermektedir. Bu nedenle cTnI ve cTnT'nin özellikle CK-MB ile birlikte ölçümü AMİ tanısının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Rahman, Lopa ve Lee, 2022).

2.4.4.4. Miyogloblin

Miyogloblin dokularda bulunan oksijen bağlayıcı bir proteindir. Miyogloblin AMİ'de göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 2-4 saat içerisinde hızla yükselmekte, 8-10 saatte pik yapmakta ve 18-24 saat içinde çok hızlı bir şekilde normale dönmektedir. AMİ'deki tanısız değerine ek olarak, hastalığın ciddiyeti ve prognozunun değerlendirilmesinde de faydalı olmaktadır (Aydın ve diğerleri, 2019).

2.4.4.5. Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C

Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C (cMyBP-C) hem miyozin hem de aktin ile gevşek bir şekilde bağlantı kuran bir proteindir. MyC'nin cTnI/T'ye kıyasla daha hassas bir miyokardiyal hasar biyobelirteci olduğu belirtilmektedir. Miyokardiyal hasardan sonra cMyC cTnI/T'ye göre kanda daha erken saptanabilmektedir. Akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda başvuru sırasında alınan kan örneklerine dayanarak cMyC, cTnI ve cTnT'nin akut miyokard infarktüsü için tanısal doğruluğunun benzer olduğu saptanmıştır. Ancak cMyC hızlı teşhis etmede daha etkilidir. cMyC'nin sarkomerik bir konumu ve cTnI/T'den farklı kinetik profili olmasına rağmen, konsantrasyonu benzer şekilde akut ve kronik miyokard hasarı ile birlikte artmaktadır (Şekil 2. 8.) (Marber ve diğerleri, 2021).



Şekil 2. 8. Mİ biyobelirteçleri (BioRender)

2.4.4.6. Yeni kardiyak biyomarkerlar

C-reaktif protein

CRP bir pozitif akut faz reaktanıdır ve inflamasyonun nonspesifik bir belirteçidir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolünde sentezlenmektedir. AMİ olan hastalarda, CRP semptomlardan 4-6 saat sonra yükselmekte, 2-4 gün sonra pik yapmakta ve 7-10 gün sonra normale dönmektedir (Biasucci ve diğerleri; 2013). Geçmişte sadece doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaktadır (Upadhyay, 2015).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP)

H-FABP, 132 amino asitten oluşan 15 kDa ağırlığında çözünür bir proteindir. Kardiyak miyositlerde hücre içi yağ asidi transportu ve depolanmasında görevlidir. İskemi sırasında, H-FABP miyokard dokusundan sızarak kandaki konsantrasyonu 2 saat içinde yükselmekte, yaklaşık 4-6 saatte pik yapmakta ve yaklaşık 20 saatte normale dönmektedir. Kalp kasında çizgili kasta olduğundan çok daha yüksek oranda bulunur ve Myoglobinden daha üstün bir belirteç olduğu belirtilmektedir (Ghani ve diğerleri, 2000; PyAti, Devaranavadagi, SajjAnnAr, Nikam ve Shannawaz, 2015).

İskemi modifiye albumin

Akut iskemide, albüminin N-terminal ucu hasar görmektedir. Bu durum albuminin kobalt, bakır gibi elementlere bağlanma yeteneğini azaltmaktadır. İskemi durumunun belirlenmesinde iskemi ile modifiye olan albümin özellikle troponin testi ve EKG ile birlikte istendiğinde yüksek doğruluğa sahip kardiyak bir biyobelirteçtir (Mehta ve diğerleri, 2015). Bu biyobelirteç kombinasyonunun (troponin ve modifiye albümin) birlikte değerlendirilmesi ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha yüksek bir öngörü değerine sahip olduğu belirtilmektedir (Manini ve diğerleri, 2009).

Metalloproteinazlar

Matriksinler olarak da adlandırılan Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren kalsiyum bağımlı homolog bir enzim ailesidir (Rundhaug, 2005).

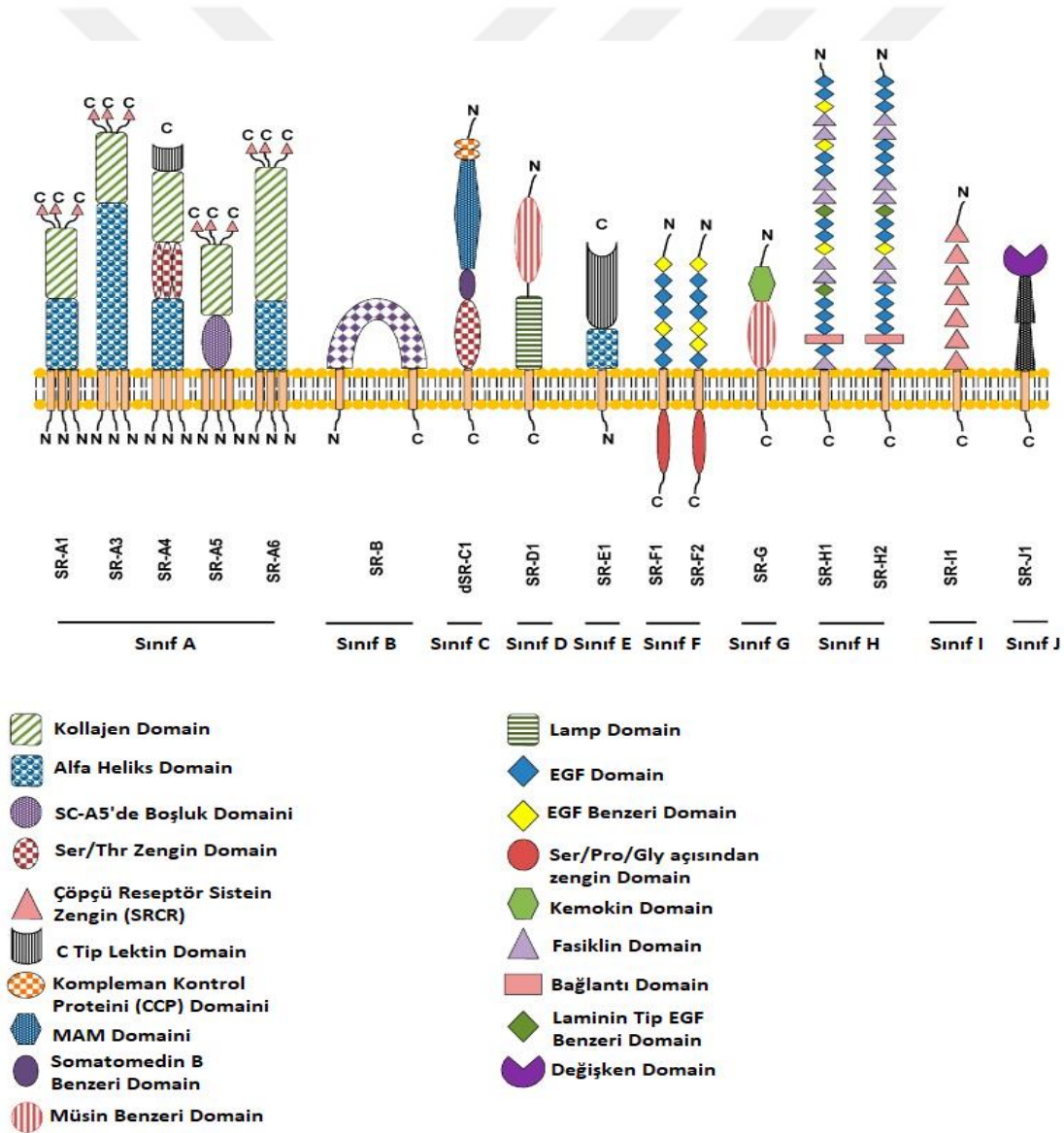
Çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenebilirler. Bu hücre tipleri arasında endotel hücreleri, mezanşimal hücreler, makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler, trombositler, fibroblastlar, epitel hücreleri, osteoblastlar, kondrositler, vasküler düz kas hücreleri, keratinositler ve trofoblastlar gibi yaşam için önemli fonksiyonlara sahip hücreler bulunmaktadır. MMP'ler doku yeniden yapılanması, organ gelişimi, morfogenezis, inflamasyon, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynamasının yanında fibroz gelişimi, tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer almaktadır (Wiseman vd., 2003; Foidart vd., 2019). Kardiyak hasar durumunda artmış fibroz durumu görülmektedir. Fibroz durumu ekstraselüler matriks (ECM) komponentlerinin doku içerisinde fazla birikmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve miyokard infarktüsü durumlarında serumda MMP 2, MMP 7 ve MMP 9 miktarlarının önemli ölçüde arttığı bildirilmiş ve bu enzimlerin potansiyel bir kardiyak marker olabileceği gösterilmiştir (Mishra, Srivastava, Mittal, Garg, Mittal, 2012; Provenzano ve diğerleri, 2020).

MikroRNA

MikroRNA'lar, kodlama işlevi olmayan, endojen olarak eksprese edilen, plazmada çok kararlı ve saptanabilir olan küçük RNA molekülleridir. Bunların ilişkili olduğu farklı patolojilere bağlı olarak serum konsantrasyonları değişkendir, bu da onları tanısal veya prognostik biyobelirteçler olarak uygun kılmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı görülen birden fazla kardiyospesifik mikroRNA tanımlamıştır ve bunların ventriküler yeniden şekillenmeye yol açan hemen hemen tüm süreçlerle bağlantılı oldukları gösterilmiştir (Sun ve diğerleri, 2017; A.E. Berezin ve A. A Berezin, 2020). Özellikle miyokard infarktüsü olan hastalarda miRNA-208a, miRNA-499, miRNA-1 ve miRNA-133'ün bu hastalığın patolojisi ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Gidlöf ve diğerleri, 2013, Xiao ve diğerleri, 2014).

2.5. Çöpçü Reseptörler

ÇR'ler farklı ligandlara bağlanma özellikleriyle yabancı ve atık maddelerin toplanarak hücre içerisine alınmasını sağlayan integral membran proteinleridir. ÇR'ler protein yapılarına göre 10 aile olarak sınıflandırılmıştır (ÇR A-J) (Şekil 2. 9.). Bu reseptörler poliyonik ligandlar, apoptotik hücreler, kolesterol esterleri, modifiye lipoproteinler, fosfolipidler, proteoglikanlar, karbonhidratlar, ferritin, bakteriyel ve fungal patojenler gibi pek çok liganda bağlanabilmektedir. ÇR'ler kardiyak yetmezlik, ateroskleroz, alzheimer, obezite, diyabet, immün yanıt, inflamasyon, patojen enfeksiyonları ve kanser olmak üzere birçok patofizyolojik olayda rol oynamaktadır (Zani ve diğerleri, 2015).



Şekil 2. 9. Çöpçü reseptörlerin yapısı (Zani ve diğerleri, 2015).

2.5.1. Sınıf A çöpçü reseptörler

Bu sınıftaki reseptörler kısa sitoplazmik N terminali ve büyük bir ekstraselüler ligand bağlama bölgesi bulunan yaklaşık 400-500 amino asitten oluşan proteinlerdir (Zani ve diğerleri, 2015). A Sınıfı proteinler kollajen benzeri bağlama bölgelerine sahiptir (Gowen, Borg, Ghaffar ve Mayer, 2001). Üyeleri arasında ÇR-A1, ÇR-A3, ÇR-A4, ÇR-A5 ve ÇR-A6 bulunmaktadır (Zani ve diğerleri, 2015).

ÇR-A1 reseptörü makrofaj çöpçü reseptör (MÇR1) ya da CD204 olarak da adlandırılmaktadır. Bu reseptör 49 kDa ağırlığında ve 469 amino asitten oluşan trimerik bir membran glikoproteinidir (Ingersoll ve diğerleri, 2010). ÇR-A1 geni hem farelerde hem de insanlarda kromozom 8 üzerinde kodlanmaktadır (Zani ve diğerleri, 2015).

ÇR-A1 ağırlıklı olarak hem farelerde hem de insanlarda monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve mast hücrelerinde bulunmaktadır (Ingersoll, 2010). Çok çeşitli ligandlar bu sınıfın üyeleri tarafından tanınmaktadır. ÇR-A1, β -amiloid (Frenkel ve diğerleri, 2013), hepatit C virüsü (Plüddemann, Neyen ve Gordon, 2007), ısı şok proteinleri (Berwin ve diğerleri, 2003), gram pozitif ve gram negatif bakterilerin yüzey molekülleri (Dunne, Resnick, Greenberg, Krieger ve Joiner, 1994; Zani ve diğerleri, 2015), Ox-LDL ve asetlenmiş LDL'yi (AcLDL) bağlayarak hücre içerisine toplamaktadır. Ancak doğal LDL bu reseptörler için bir ligand değildir (PrabhuDas ve diğerleri, 2017).

ÇR-A3 reseptörü makrofaj çöpçü benzeri reseptör 1 (MSLR1) olarak da adlandırılmaktadır. MSLR1 65 kDa ağırlığında ve 606 amino asitten oluşan bir reseptördür. MSLR1 geni 8. Kromozomda yer almaktadır. ÇR-A3, hücreleri reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerinden korumakla ilişkilendirilmiştir (Canton, Neculai ve Grinstein, 2013).

ÇR-A4 reseptörü kollektin plasenta proteini 12 (COLEC12) olarak da adlandırılmaktadır. COLEC12 81,5 kDa ağırlığında ve 742 amino asitten oluşan bir reseptördür. COLEC12 geni 1. Kromozomda yer almaktadır (Selman ve diğerleri, 2008; Yu ve diğerleri, 2020).

ÇR-A4, lipoproteinler için bir endositik reseptör olarak işlev görmektedir. Ayrıca vasküler endotel hücreleri tarafından ox-LDL'nin tanınmasına ve hücre içine alınarak yıkılmasına

aracılık etmektedir. ÇR-A4 kalp ve iskelet kası, akciğer, plasenta ve göbek kordonu dahil olmak üzere pek çok dokuda üretilmektedir (Selman ve diğerleri, 2008).

ÇR-A5 reseptörü testiste eksprese edilen çöpçü reseptör (TEÇR) olarak da adlandırılmaktadır. ÇR-A5 reseptörü yaklaşık olarak 54 kDa ağırlığındadır ve 495 amino asitten oluşmaktadır (Jiang, Oliver, Davies ve Platt, 2006). ÇR-A5 geni insanlarda kromozom 8 üzerinde bulunmaktadır. Bu gen ayrıca diğer memelilerde, kuşlarda ve balıklarda da bulunur. ÇR-A5 epitelyal hücreler, testis, kalp ve beyin dokularında eksprese edilir ve ferritine bağlı demir için bir reseptördür. Buna ek olarak doğuştan gelen bağışıklıkta da fonksiyonel bir rol oynamaktadır (Li ve diğerleri, 2009).

ÇR-A6 reseptörü kollajen yapısı içeren makrofaj reseptörü (MARCO) olarak da adlandırılmaktadır. ÇR-A6 reseptörü, yaklaşık 52,5 kDa moleküler ağırlığa sahip ve 520 amino asitten oluşan bir reseptördür. ÇR-A6 geni insan kromozomu 1 üzerinde bulunmaktadır (Xu ve diğerleri, 2017; Kraal, van der Laan, Elomaa ve Tryggvason, 2000).

ÇR-A6, lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve periton makrofajlarında eksprese edilmektedir. Bakteriler veya bakteriyel lipopolisakkarit (LPS)'ler ÇR-A6 ifadesini arttırarak doğal bağışıklık yanıtını uyarabilmektedir (Kraal ve diğerleri, 2000; Thelen ve diğerleri, 2010).

2.5.2. Sınıf B çöpçü reseptörler

Sınıf B ÇR-B1, ÇR-B2 ve ÇR-B3 olmak üzere 3 üyeden oluşmaktadır (Ding ve diğerleri, 2016). ÇR-B1 reseptörü CD36 ligand 1 (CD36L1) olarak da adlandırılmaktadır. ÇR-B1 82 kDa ağırlığında ve 509 amino asitten oluşan glikozillenmiş bir transmembran reseptördür. Bu reseptörü kodlayan gen bölgesi 12. Kromozomda lokalize olmuştur (Shen, Azhar ve Kraemer, 2018). ÇR-B1 gen ürünü HDL'yi, virüsleri ve bakterileri bağlamaktadır. ÇR-B1'deki mutasyonlar veya allelik varyasyonlar, artmış ateroskleroz, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde bozulma riski veya kısırlıkla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Guo, Chen, Song, Daugherty ve Li, 2011; Scarselli ve diğerleri, 2002; Yates, Kolmakova, Zhao ve Rodriguez, 2011).

ÇR-B2 reseptörü CD36 olarak da adlandırılmaktadır. CD36 88 kDa ağırlığında ve 472 amino asitten oluşan glikoprotein yapısında bir transmembran reseptördür (Shu ve diğerleri, 2022).

Bu reseptörü kodlayan gen bölgesi 7. Kromozomda yer almaktadır. Bu reseptör dendritik hücreler, mikrovasküler endotelyal hücreler, retinal epitel hücreleri, monosit, makrofaj, adiposit, platelet, enterosit, mikrogliyal hücreler ve podositler gibi birçok farklı hücre tipinde üretilmektedir (PrabhuDas ve diğerleri, 2017). CD36 ilk olarak trombospondin reseptörü olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bunun yanında uzun zincirli yağ asitleri, oxLDL, acLDL, anyonik ve okside fosfolipitler, amiloid proteinler, ileri oksidasyon protein ürünleri, ileri glikasyon son ürünleri, integrinler, apoptotik hücreler, plasmodium falciparum ile enfekte olmuş kırmızı kan hücreleri, stafilokok ve mikobakterilerin hücre duvarı bileşenleri gibi birçok farklı liganda bağlanarak bu yapıların ortadan kaldırılmasını sağladığı bildirilmiştir (Wang ve Li, 2019).

ÇR-B2, köpük hücre oluşumu, trombosit aktivasyonu/agregasyonu, anjiyogenez, apoptoz ve inflamasyon gibi birçok duruma sebep olmaktadır. ÇR-B2 seviyeleri yağ açısından zengin bir beslenme, inflamasyon ve oksidatif stres ile artmaktadır (Silverstein, Li, Park ve Rahaman, 2010; Liani ve diğerleri, 2012; Nishikawa, Sugimoto, Okada, Sakairi ve Takagi, 2012).

Miyokard dokusunda CD36 reseptörü hücre içerisine uzun zincirli yağ asitlerinin alımına aracılık etmektedir (Kim ve Dyck, 2016). Yağ asitleri, miyokardiyal doku için ATP'nin %70'inden fazlasını sağlamaktadır. Yağ asiti alımının yaklaşık %70'lik kısmına CD36 aracılık etmektedir. Bu nedenle CD36, miyokardiyal lipid metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır (Kim ve Dyck, 2016).

Ayrıca terapötik bir yaklaşım olarak yapılan bir çalışmada ateroskleroz gelişen farelere tanshinon IIA uygulamasının serum oxLDL düzeyleri ile aortta CD36 ve ÇR-A mRNA düzeylerinde düşüşe bağlı olarak aterosklerotik lezyonlarda azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir (Tang ve diğerleri, 2011). Bunun yanında tavşanlarda yapılan hiperkolesterolemi modelinde CD36'nın hem aortta hem de periferik mononükleer kan hücrelerinde arttığı gözlenmiştir (Yazgan ve diğerleri, 2018).

Aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde kritik bir öneme sahip olan köpük hücre oluşumu hastalığın prognozunda oldukça önemlidir. Köpük hücre oluşumundaki kritik adım oxLDL'nin çöpçü reseptör vasıtasıyla makrofajlar tarafından hücre içine alınmasıdır (Silverstein ve Febbraio, 2000). Öyle ki, makrofajlara oxLDL uygulamasının c-Jun N-terminal kinaz (JNK 1/2) fosforilasyonunu artırdığı, ÇR-B sınıfı çöpçü reseptör olan CD36 geninden yoksun makrofajlarda ise JNK 1/2 fosforilasyonunu arttırmadığı belirtilmiştir (Rahaman ve diğerleri, 2006). Ayrıca ApoE geninden yoksun farelerde aynı zamanda JNK inhibisyonun köpük hücre oluşumunu engellediği ve plak oluşumunu önlediği gösterilmiştir. Bu durum CD36 aracılı ateroskleroz koşullarında JNK 1/2 yolağının önemini destekler niteliktedir (Rahaman ve diğerleri, 2006).

ÇR-B3 reseptörü lizozomal integral membran protein 2 (LIMP2) olarak da adlandırılmaktadır. LIMP2 85 kDa ağırlığında ve 478 amino asitten oluşan glikozillenmiş bir reseptördür. Bu reseptörü kodlayan gen bölgesi 4. Kromozomda yer almaktadır (Tabuchi, Akasaki, Sasaki, Kanda ve Tsuji, 1997). ÇR-B3 kalp, beyin, karaciğer ve makrofajlarda eksprese edilmektedir. ÇR-B3 proteini, HDL partiküllerine bağlanmaya aracılık etmektedir (Ishikawa ve diğerleri, 2009).

2.5.3. Sınıf C çöpçü reseptörler

Bu sınıf ÇR-C1, ÇR-C2, ÇR-C3 ve ÇR-C4 olmak üzere 4 üyeden oluşmaktadır. Bu reseptörler meyve sinekleri ve sirke sineklerinde bulunurken memelilerde bu sınıfa ait bir üye tanımlanmamıştır. 320–629 amino asitten oluşan bu reseptörlerden ÇR-C1 ve ÇR-C2 membran bağlı reseptörken, ÇR-C3 ve ÇR-C4 çözünür haldeki salgı proteinleridir. Bu reseptörler özellikle bakteriyel ve fungal patojenlere karşı doğal immünitede görev almaktadır (PrabhuDas ve diğerleri, 2017).

2.5.4. Sınıf D çöpçü reseptörler

CD68, D sınıfı çöpçü reseptörlerin tek üyesidir (PrabhuDas ve diğerleri, 2017). CD68 110 kDa ağırlığında, 354 amino asitten oluşan ve ileri derecede glikozilasyona uğrayan bir transmembran reseptördür. Bu reseptör 17. Kromozomda bulunan gen bölgesi tarafından kodlanmaktadır. CD68 monosit/makrofaj farklılaşmasının belirlenmesinde kullanılan

önemli bir belirteçtir (Chistiakov, Killingsworth, Myasoedova, Orekhov ve Bobryshev, 2017).

CD68 makrofaj, monosit, mikrogliyal hücreler, osteoklast, Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerde üretilmektedir. Bunun yanında CD68 özellikle selektin, oxLDL, fosfatidilserin, lektin ve apoptotik hücrelerin tanınarak ortadan kaldırılmasında görev almaktadır ayrıca kemik rezorbsiyonun düzenlenmesinde aracılık edebilir (Chistiakov, Killingsworth, Myasoedova, Orekhov ve Bobryshev, 2017).

İmmünohistokimyasal boyama sonucunda, ateroskleroz ile ilişkili bir başka çöpçü reseptör olan CD68'in karotis aterosklerotik plaklarında miktarının arttığı belirtilmiştir (Ren ve diğerleri, 2013). Dahası, kolesterol içeriği yüksek yem ile beslenen ApoE knockout farelere rekombinant CD68 verilmesinin aort kökünde T lenfosit ve makrofajların infiltrasyonunu baskıladığı, aortta ve aort kökündeki plak genişlemesinde önemli azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Buna karşılık, oxLDL bağlanma kapasitenin CD68 geninden yoksun fare makrofajlarında değişmediği ifade edilmiştir (Song ve diğerleri, 2011).

ApoE (-/-) knockout farelerle yapılan bir çalışmada çözünür rekombinant ÇR-D1 verilmesinin köpük hücre insidansı ve abdominal aort plak gelişimini azalttığı gösterilmiştir (Zeibig ve diğerleri, 2011).

2.5.5. Sınıf E çöpçü reseptörler

Sınıf E ÇR-E1, ÇR-E2, ÇR-E3 ve ÇR-E4 olmak üzere 4 üyeden oluşmaktadır. ÇR-E1 aynı zamanda lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LOX-1/OLR1/ÇR-E1) olarak da bilinir. Bu reseptör 273 amino asitten oluşan ve 50 kDa ağırlığında olan tip 2 membran glikoproteinidir. LOX1 geni 12. Kromozomda bulunmaktadır. Kısa bir sitoplazmik amino terminal bölgesi içermektedir. LOX1 vasküler endotelial hücreler, plateletler, düz kas hücreleri, adipositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerde bulunmaktadır. LOX1 özellikle oxLDL, karbamillenmiş LDL, glikozillenmiş LDL, apoptotik hücreler, gram pozitif-negatif bakteriler ve akut faz proteini olan C reaktif protein (CRP) gibi ligandları bağlayarak bu yapıların hücre içerisine alınmasında görevlidir (Sawamura ve diğerleri, 1997; Mehta ve Basnakian, 2014; Shiu, Tan, Wong, Leng ve Bucala, 2009; Shimaoka ve diğerleri, 2001; Kattoor, Goel ve Mehta, 2019).

Lektin benzeri ox-LDL reseptörü olan LOX-1 ox-LDL, fosfatidilserin ve bakteriler de dahil olmak üzere çeşitli ligandları bağlayabilmesinin yanı sıra, ısı şoku proteinlerinden HSP70'e bağlanarak dendritik hücrelerin antijen sunmasını da sağlamaktadır (Mehta ve diğerleri, 2007). Doğumdan itibaren LOX-1 geninden yoksun olan fareler sağlıklı bir şekilde yaşamını devam ettirebilmektedir. Öte yandan yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen ve genetik yolla LDL reseptör eksikliği oluşturulan farelerde artan p38, mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) düzeylerinin aynı farelerde LOX-1 gen delesyonu ile azaldığı ve ateroskleroz gelişimini önlediği belirtilmiştir. Keza insanlarda LOX-1 gen polimorfizminin serebral ateroskleroz riskini artırdığı gösterilmiştir (Mehta ve diğerleri, 2007; Guo ve diğerleri, 2017).

ÇR-E2 reseptörü dektin 1 olarak da adlandırılmaktadır. Bu reseptör 247 amino asitten oluşan tip 2 membran glikoproteinidir. Dektin 1 geni 12. Kromozomda bulunmaktadır. Dektin 1 makrofaj, dendritik hücreler, nötrofil, eozinofil ve B lenfositlerinde üretilmektedir. Bu reseptör bakteriler, mantarlar ve bitkisel karbonhidratlarda β -1,3 ile β -1,6 glukan yapısı bulunduran ligandların tanınmasında görev almaktadır (Herre, Willment, Gordon, Brown, 2004; Drummond ve Brown, 2011; Reid ve diğerleri, 2004).

ÇR-E3 reseptörü mannoz reseptörü ya da CD206 olarak da adlandırılmaktadır. Bu reseptör 1456 amino asitten oluşan ve 175 kDa ağırlığında tip 1 membran glikoproteinidir. CD206 kısa intrasellüler bir bölge ile 8 adet lektin benzeri domain, fibronektin tip 2 domain ve sisteince zengin domain içermektedir (Wollenberg ve diğerleri, 2002). CD206'nın dendritik hücreler, makrofaj, karaciğer sinüzoidal endotelial hücreleri ve keratinositlerde üretildiği bilinmektedir. Bu reseptör özellikle glikoproteinlerin mannoz ve diğer karbonhidrat içeriklerinin tanınmasında görev alır. Bunun yanında kollajen, CD45, tümöral münler ve nötrofil kaynaklı mieloperoksidaz diğer ligandlarıdır. Fungal, bakteriyel, viral ve parazit türevli antijenik yapıların tanınmasını da sağlamaktadır (Nielsen ve diğerleri, 2020; Martinez-Pomares, 2012).

ÇR-E4 reseptörü asialoglikoprotein reseptör 1 (ASGPR1) olarak da adlandırılmaktadır. ÇR-E4 33 kDa ağırlığında ve 291 amino asitten oluşan bir transmembran reseptördür. Bu reseptör birçok glikoprotein galaktoz ya da N asetilgalaktozamin kısmından tanınarak endositoz ile hücre içine alınmasını sağlamaktadır. ASGPR özellikle klinik açıdan önemli olan transferrin, alkalen fosfataz, fibronektin, immünoglobulinler ve apoptotik

hücreler gibi birçok ligandın tanınması ve ortadan kaldırılmasında görevlidir (PrabhuDas ve diğerleri, 2017; Hooper, 2020).

2.5.6. Sınıf F çöpçü reseptörler

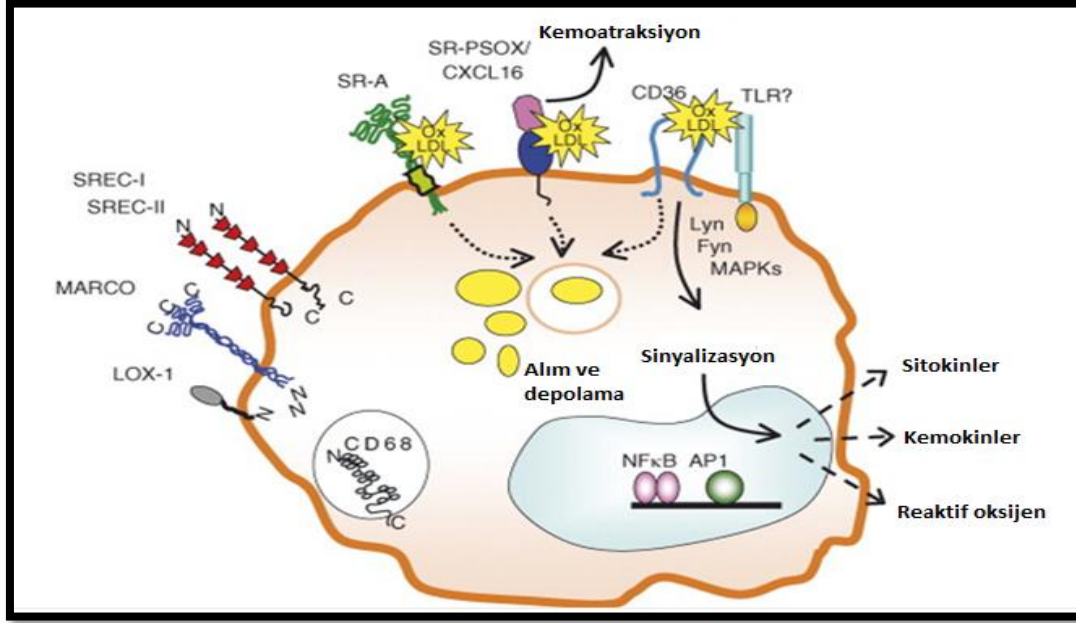
F sınıfı ÇR-F1 (ÇREC1) ve ÇR-F2 (ÇREC2)'yi içermektedir. Bu reseptörler yaklaşık olarak 900 amino asitten oluşmaktadır. ÇR-F1'i kodlayan gen bölgesi 17. Kromozomda bulunurken ÇR-F2'yi kodlayan gen bölgesi 22. Kromozomda bulunmaktadır. ÇR-F1'in moleküler ağırlığı 86 kDa'dur. ÇR-F1, kalp, akciğer, yumurtalık ve plasentadaki nöronal ve endotelial hücrelerde bulunmaktadır. ÇR-F1 oxLDL, ısı şok proteinleri (HSP70, HSP90, HSP110), karbamillenmiş LDL, acLDL, apoptotik hücreler, bakteriyel lipopolisakkarit, kalretikulin ve fungal β glukanlar gibi birçok ligandı bağlayarak etki göstermektedir. Bunun yanında ÇR-F2'nin çöpçü özelliği olmadığı, ancak kompleman q10 ve β amiloid gibi ligandları bağlayabildiği bildirilmiştir. Aynı zamanda ÇR-F2'nin ÇR-F1'e bağlanarak onun etkilerini azaltıcı etki gösterebildiği de ileri sürülmektedir (Patten, 2018; Murshid, Gong ve Calderwood, 2010; Sano ve diğerleri, 2012).

2.5.7. Sınıf G çöpçü reseptörler

G sınıfı çöpçü reseptörlerin tek üyesi ÇR-G ya da ÇR-PSOX ve kemokin 16 olarak da (CXCL16) adlandırılan reseptördür. CXCL16 30 kDa moleküler ağırlığında ve 254 aminoasitten oluşmaktadır. İnsan CXCL16'nın membran formu tip I transmembran glikoproteini, hücre dışı bir N-terminal kemokin alanı, glikozile müsin benzeri alan, transmembran bölge ve potansiyel bir tirozin fosforilasyonu ile SH2-protein bağlama bölgesi olan bir YXPV motifine sahip kısa bir sitoplazmik alandan oluşmaktadır (Şekil 2. 10.) (Izquierdo ve diğerleri, 2014).

İnsan ÇR-G'si 17. Kromozom üzerinde bulunmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde, kardiyomiyositler, plateletler ve makrofajlarda eksprese edilmektedir (Gutwein ve diğerleri, 2009). Bu reseptör özellikle fosfatidilserin ve oxLDL gibi ligandların tanınmasında görev almaktadır. Bunun yanında bakteriyel antijenlerin tanınmasını da sağlamaktadır (M. Gursel, I. Gursel, Mostowski ve Klinman, 2006; Sheikine ve Sirsjö, 2008). Yapılan bir çalışmada CXCL16 geni içindeki polimorfizmlerin

analizi, insanlardaki aterosklerotik süreçte CXCL16'nın önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Lundberg ve diğerleri, (2005).



Şekil 2. 10. Çöpçü reseptörlerin hücresel sinyalizasyonu (Moore ve Freeman, 2008).

2.5.8. Sınıf H çöpçü reseptörler

H sınıfı ÇR'lerin, ÇR-H1 ve ÇR-H2 olmak üzere iki üyesi bulunmaktadır. Bu reseptörler 2570 amino asitten oluşan yüksek oranda glikozile olmuş transmembran proteinlerdir. Reseptörün yapısında özellikle epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri domain'ler bulunmaktadır. Bu reseptörler için düşünülen diğer isimler FEEL ya da Stabilindir. Stabilin 1'in molekül ağırlığı yaklaşık 280 kDa iken, Stabilin 2'nin 190 kDa ve 315 kDa olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Stabilin 1'i kodlayan gen bölgesi 3. Kromozomda bulunurken, Stabilin 2'yi kodlayan gen bölgesi 12. Kromozomda bulunmaktadır. Stabilin 1 kemik iliği, lenf nodları, makrofajlar, dalak, karaciğer endotel hücreleri ve hematopoietik kök hücrelerde bulunurken, Stabilin 2 hepatik sinusoidal endotel hücrelerde bulunmaktadır (Patten ve Shetty, 2018; Miller ve diğerleri, 2016; Kzhyshkowska, 2010). Bu reseptörler özellikle heparin ve hiyaluronik asit, acLDL, ileri glikasyon son ürünleri, apoptotik ve nekrotik hücreler, plasental laktojen ve gram pozitif-negatif bakteri mikropartikülleri gibi ligandları bağlayabilmektedir (Patten ve Shetty, 2018; Miller ve diğerleri, 2016; Kzhyshkowska, 2010).

2.5.9. Sınıf I çöpçü reseptörler

I sınıfı çöpçü reseptörlerin tek üyesi ÇR-I1 diğer adıyla CD163'tür. Bu reseptör 125 kDa ağırlığında ve 1156 amino asitten oluşan glikoprotein yapısında transmembran bir reseptördür. CD163, 12. Kromozomda bulunan gen bölgesi tarafından kodlanmaktadır. Bu reseptör özellikle çok sayıda sisteince zengin domainler içermektedir. ÇR-I1, esas olarak monositlerde ve makrofajlarda eksprese edilmektedir. ÇR-I1 dalak, ince bağırsak ve plasentada bulunmaktadır (Etzerodt ve Moestrup, 2013; Onofre, Kolácková, Jankovicová ve Krejsek, 2009; Kowal ve diğerleri, 2011).

CD163'ün ana ligandı hemoglobin-haptoglobin kompleksidir. Özellikle doku içerisinde hemoglobin bağlanmasını ve makrofajlar tarafından temizlenmesini kontrol eder. Ayrıca, gram pozitif ve negatif bakterilerin tanınmasında da sensör görevi görmektedir (Fabriek ve diğerleri, 2009).

2.5.10. Sınıf J çöpçü reseptörler

ÇR-J1, immünoglobulin gen süper ailesine ait 32 kDa moleküler ağırlığında birçok ligandlı transmembran reseptördür. ÇR-J1 endotelial hücrelerde, hepatositlerde, monositlerde ve düz kas hücrelerinde eksprese edilmektedir (Ramasamy, Yan ve Schmidt, 2009). Enfeksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar uyarıların alınmasında da rol oynadığı bilinmektedir (Lee ve Park, 2013). ÇR-J1, ligand olarak AGE'yi seçtiğinden dolayı ileri glikasyon son ürünleri için bir reseptör (RAGE) olarak da adlandırılmaktadır. Ligand olarak glikasyon ürünlerinin yanında S100 proteinleri/calgranulin, β amiloid, fosfatidilserin ve yüksek hareketlilik grubu protein B1 (HMGB1) gibi molekülleri bağlamaktadır (Ramasamy ve diğerleri, 2009; Egaña-Gorroño ve diğerleri, 2020, Hori ve diğerleri, 1995).

2.5.11. Diğer çöpçü reseptörler

Sınıf A-J reseptörlerinin haricinde CD44 (K sınıfı) yapısal olarak çöpçü reseptörlere benzemese de bağladığı büyüme faktörleri, hyaluronik asit, matriks metalloproteinazlar, sitokinler, osteopontin ve kollajen gibi birçok liganddan dolayı bu reseptör ailesi altına dahil edilebileceği düşünülmektedir. Başka bir reseptör olan LDL ilişkili protein 1 (LRP1) LDL reseptör gen ailesinin üyelerinden biridir ve bu proteinin L sınıfı olarak

sınıflandırmaya dahil edilmesi düşünülmektedir. Buna ek olarak CD11b/CD18, CD13 ve CD14 gibi reseptörlerin de potansiyel birer çöpçü reseptör olabileceği düşünülmektedir (PrabhuDas ve diğerleri, 2017).

2.6. Apoptoz

Apoptoz yaşlanmış, fonksiyonlarını yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş, genetik olarak hasarlı hücrelerin organizma için güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen bir programlı hücre ölüm tipidir (Elmore, 2007). Yunanca ağaçtan düşen yaprak veya çiçekten ayrılan petal anlamına gelir. Apo: ayrı, Ptoxis: düşme demektir. Biyolojik araştırmalarda en çok araştırılan süreçlerden biri olan apoptoz, 1970'lerde Kerr ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (Kerr, Wyllie ve Currie, 1972).

Apoptozun gerçekleşmesi öncelikle bir ölüm sinyalinin indüklemesiyle başlar. Daha sonra hücre içi proteazlar aktive olarak birçok hedef proteini keserler ve apoptotik yapıların oluşmasını sağlarlar. Oluşan bu yapılar en son makrofajlar ve komşu hücreler tarafından fagositozla temizlenerek ortadan kaldırılır. Apoptotik hücre ölüm sinyaline büyüme faktörü eksikliği, hücre yaşlanması, HIV, hücreler arası bağlantıların kaybolması, kanser ilaçları, radyasyon, yüksek doz glukokortikoid, Fas, DR veya TNF reseptörlerinin aktivasyonu, sitotoksik T lenfositler, hipoksi, oksidatif stres ve ER stres yol açabilir (Galluzzi ve ark., 2012; Elmore, 2007; Ouyang ve ark., 2012). Apoptozla ölüme giden hücrede meydana gelen bazı morfolojik değişiklikler şu şekilde sıralanabilirler (Galluzzi ve ark., 2012; Elmore, 2007; Ouyang ve ark., 2012);

- Hücre yüzeyinin yuvarlaklaşarak hücreler arası bağlantıların kaybolması
- Hücre zarında tomurcuklanma (bleb)'lerin oluşumu
- Kromatinin nükleer membran civarında toplanarak kondenzasyonu
- Hücre sitoplazmasının su kaybederek yoğunlaşması ve büzülmesi
- Hücrenin apoptotik cisimciklere (apoptotic bodies) parçalanması

Apoptozis sırasında hücre içerisinde gerçekleşen biyokimyasal durumlar aşağıda sıralanmıştır (Galluzzi ve ark., 2012; Elmore, 2007; Ouyang ve ark., 2012);

- Apoptozis enerji bağımlı ATP gerektiren bir olaydır. Apoptotik hücrelerde RNA ve protein sentezi devam etmektedir.
- Apoptoziste hücre içi kalsiyumun artışı ve su miktarında azalma hücre büzülmesine yol açmaktadır.
- Kaspazlar aktifleşerek birçok hedef proteini keserler.
- Kromozomal DNA internükleozomal fragmentasyon ile 180 kb çiftinin katları olacak şekilde kesilerek mono ve oligonukleozomalara ayrılır.
- Normalde hücre membranının iç tabakasında olan fosfatidil serin, aminofosfolipid transferaz enzimiyle membranın dış yüzüne çıkar.

Apoptotik hücre ölümü dış yol (ekstrinsik) ve iç yol (intrinsik) olmak üzere iki şekilde indüklenmektedir. Bunların haricinde ayrı bir yol olan içsel endoplazmik retikulum yoluda bulunmaktadır (O'Brien ve Kirby, 2008).

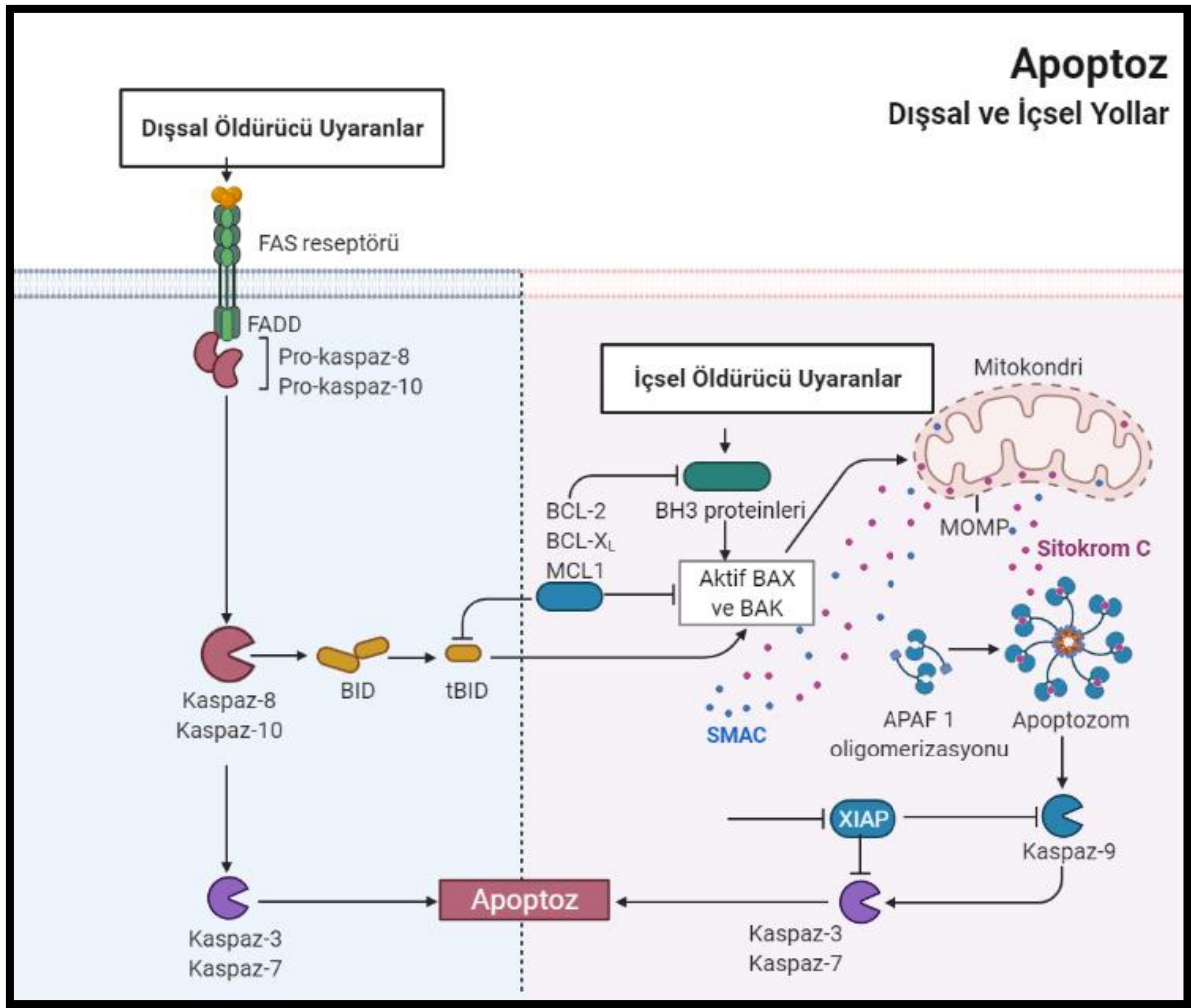
2.6.1. Dışsal apoptotik yol

Bu yol, ölüm ligandlarının bir ölüm reseptörüne bağlanmasıyla başlamaktadır. Birkaç ölüm reseptörü tanımlanmış olmasına rağmen, en iyi bilinen ölüm reseptörleri tip-1 TNF reseptörü (TNFR1) ve Fas (CD95) adı verilen reseptörlerdir. Bunların ligandları sırasıyla TNF ve Fas ligandı (FasL) olarak da adlandırılmaktadır (Hengartner, 2000). Bu ölüm reseptörleri, TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) ve Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) gibi adaptör proteinlerine sahiptir (Schneider ve Tschopp, 2000). Ölüm ligandının ölüm reseptörüne bağlanması, adaptör protein için bir bağlanma bölgesinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Bütün ligand-reseptör-adaptör protein kompleksi, ölümü indükleyen sinyal kompleksi (DISC) olarak tanımlanmaktadır (O'Brien ve Kirby, 2008). Daha sonra aktifleşen DISC pro-kaspaz-8'in kesilmesini ve aktivasyonunu başlatmaktadır. Enzimin aktive edilmiş formu olan kaspaz-8, prokaspaz 3'ün aktif kaspaz 3'e dönüşmesini sağlar (Şekil 2. 9).

Aktif kaspaz 3 ise birçok hedef proteini keserek apoptotik hücre ölümünü gerçekleştirir (Elmore, 2007; Karp, 2008).

2.6.2. İçsel apoptotik yol

İntrinsik yol hücre içerisinden alınan sinyaller ile başlamaktadır. DNA hasarı, hücre içi sitozolik kalsiyumun fazla artması, hücre içi pH'nın düşmesi, radyasyon, kemoterapi ilaçları, oksidatif stres ve ER'de katlanmamış proteinlerin birikimi gibi birçok faktör bu yolun aktivasyonuna yol açmaktadır (Karp, 2008). Uyarılardan bağımsız olarak bu yol, mitokondriyal geçirgenliğin artmasına ve sonrasında sitoplazmaya sitokrom-c gibi proapoptotik moleküllerin salınımını sağlamaktadır (Danial ve Korsmeyer, 2004). Bu yol, foliküler Hodgkin olmayan lenfomada 18.- 14. Kromozom translokasyonunun kromozomal kırılma noktasında orijinal olarak gözlenen BCL-2 geninden ismini alan BCL-2 ailesine ait bir protein grubu tarafından sıkı şekilde düzenlenmektedir (Tsujimoto ve diğerleri, 1984). BCL-2 proteinlerinin, proapoptotik proteinler (örn. BAX, BAD, BAK, BCL-XS, BİM, BİK, BİD ve HRK) ve anti-apoptotik proteinler (örn. BCL-2, BCL-W, BCL-XL, BFL-1 ve MCL-1) olmak üzere iki ana grubu vardır. Anti-apoptotik proteinler sitokrom-c'nin mitokondriyal salınımını bloke ederek apoptozu düzenlerken, proapoptotik proteinler bu salınımı teşvik ederek hücreyi ölüme sürüklemektedir. Bu süreci pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinler arasındaki denge belirlemektedir. Mitokondriyal zarlar arası boşluktan sitoplazmaya salınan tek faktör sitokrom c değildir. Bunun yanında diğer apoptotik faktörler olan apoptoz indükleyici faktör (AIF), Düşük pI'li doğrudan IAP bağlayıcı protein (DIABLO), ikinci mitokondri türevli kaspaz aktivatörü (Smac) ve Omi/yüksek sıcaklık gereksinimi proteini de bulunmaktadır (Kroemer, Galluzzi ve Brenner, 2007). Sitokrom-c'nin sitoplazmaya geçişi sonrasında sitokrom-c, pro-kaspaz-9 ve Apaf-1'den oluşan apoptozom olarak bilinen bir kompleks oluşmaktadır. Daha sonrasında apoptozom pro-kaspaz-9'u aktif kaspaz-9'a çevirir. Kaspaz-9 ise kaspaz-3'ü aktive ederek apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesini sağlar (Kroemer ve diğerleri, 2007). Diğer yandan Omi/HtrA2 veya Smac/DIABLO gibi proteinler kaspazlar üzerinde inhibitör etkisi bulunan IAP'lara bağlanarak kaspaz aktivasyonunu desteklemekte ve hücre ölümüne yol açmaktadır (Şekil 2. 11.) (Kroemer ve diğerleri, 2007; LaCasse ve diğerleri, 2008).



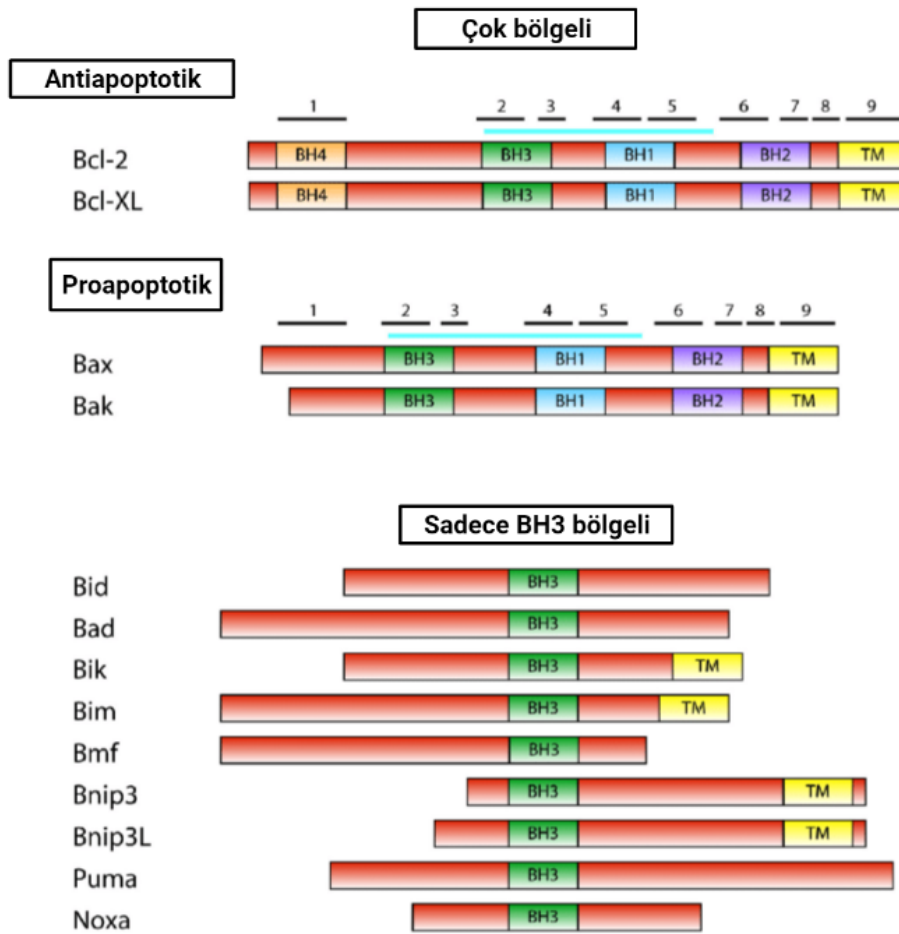
Şekil 2. 11. Apoptozda dışsal ve içsel yollar (BioRender)

2.6.3. Endoplazmik retikulum yolu

Endoplazmik retikulum (ER) yolu mitokondriden bağımsız olan bir içsel yoldur ve kaspaz-12 aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir (Szegezdi ve Fitzgerald, 2003). ER’de gerçekleşen hipoksi, glikoz eksikliği, ER’den aşırı kalsiyum çıkışı ya da serbest radikaller gibi hücresel stres faktörleri gibi etmenler ER strese yol açarak çeşitli sinyal yolları ile pro-kaspaz 12’nin aktif kaspaz-12’ye dönüşmesini sağlar. Kaspaz-12 ise pro-kaspaz 3’ü aktive ederek apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesini sağlamaktadır (Szegezdi ve Fitzgerald, 2003).

2.6.4. BCL-2 protein ailesi ve apoptozis

BCL-2 protein ailesi, özellikle intrinsik yol aracılığıyla apoptozun düzenlenmesinde çok önemli etkiler gösteren pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinlerden oluşmaktadır. BCL-2, bu ailenin tanımlanan ilk proteinidir. Adını BCL-2 geni tarafından kodlanan, insan B hücreli lenfomalarda bulunan bir dizi proteinin t (14; 18) kromozomal translokasyonuna sahip ikinci üyesi olan B hücreli lenfoma-2'den almaktadır (Tsujimoto ve diğerleri, 1984). İç yolun aktivasyonunda özellikle dış mitokondriyal zar üzerinde bulunan BCL-2 üyeleri önemli rol oynamaktadır. Bu proteinler dimer ya da oligomerler oluşturarak kanal oluşumu ve bu sayede çeşitli faktörlerin mitokondriden salınımına aracılık etmektedir (Danial, 2007; Siddiqui, Ahad ve Ahsan, 2015). Fonksiyonlarına ve BCL-2 homoloji (BH) alanlarına göre BCL-2 ailesi üyeleri üç gruba ayrılmaktadır (Dewson ve Kluc, 2010). İlk grup, dört BH bölgesinin tümünü içeren anti-apoptotik proteinlerdir ve hücreyi apoptotik uyarılardan korurlar. Anti-apoptotik bu proteinlere BCL-2, BCL-XL, BCL-W, MCL-1, BCL-B/BCL-2-L-10 ve A1/BFL-1 örnek verilebilir. İkinci grup sadece BH-3 domainini içeren proteinlerinden oluşmaktadır. Diğer üyelerle karşılaştırıldığında BH-3 alanı ile sınırlı oldukları için bu şekilde adlandırılmaktadır. Bu gruptaki örnekler arasında BID, BAD, BIM, PUMA, BIK, NOXA, PUMA, BNIP3, BMF ve HRK proteinleri sayılabilir. Bu proteinler çeşitli sinyallerle aktive olduğunda diğer grup proapoptotik proteinlerin regülasyonunu sağlamaktadır. Üçüncü grubun üyeleri ise dört BH alanının tümünü içermekte ve proapoptotik özellik göstermektedir. Bu gruba örnek olarak BAK, BAX ve BOK/MTD proteinleri verilebilir (Dewson ve Kluc, 2010). BCL-2 ailesinin pro-apoptotik üyelerinin anti-apoptotik üyelere olan oranının artması hücrenin apoptoza sürüklenmesine yol açmaktadır (Şekil 2. 12.) (Raffo ve diğerleri, 1995).



Şekil 2. 12. BCL-2 protein ailesi (Polčic, Jaká ve Mentel, 2015).

2.6.5. Kaspazlar ve apoptozis

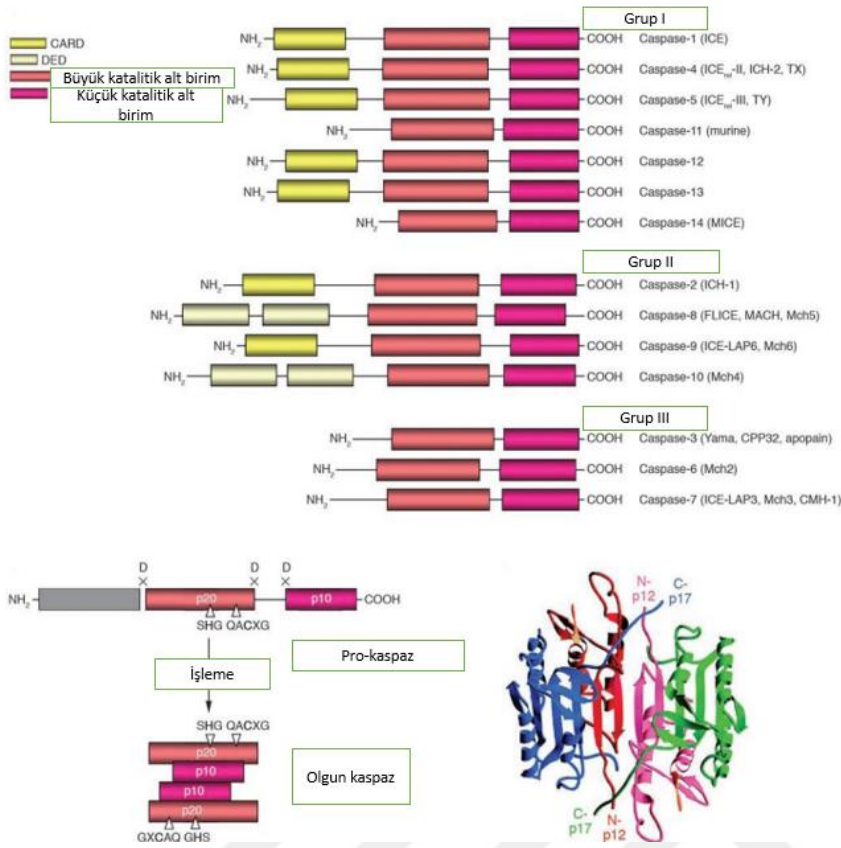
Kaspazlar apoptotik hücre ölümü esnasında önemli rol oynayan sistein-proteaz “Cysteine Aspartate Specific ProteASEs- CASPASE” grubu enzimlerdir. Zimojen olarak üretilen bu proteazlar otokatalitik proses veya aktif kaspazlar tarafından kesilmeyle aktive olmaktadır (Thornberry ve Lazebnik, 1998). Aktive olan bu proteazlar hedeflerindeki proteinleri aspartat rezidüsünün karboksil tarafından ayırır. Kaspazlar 3 alt ünite içeren prokaspazlar (30-50 kDa) olarak sentezlenir; Bunlar NH2 terminal alt ünite, geniş alt ünite (20 kDa veya p20) ve küçük alt ünite (10 kDa veya p10)’dir. Proteolitik süreç sonrasında geniş ve küçük alt üniteler heterodimerizasyonla aktif kaspazı oluşturur (Thornberry ve Lazebnik, 1998).

Kaspazlar fonksiyonlarına göre 3 grupta incelenmektedir.

İnflamatuvar kaspazlar: Kaspaz 1, 4, 5, 11, 12, 13 ve 14'ü içermektedir. Esas olarak inflamatuvar süreçler sırasında sitokin işlenmesinde yer alırlar ve apoptotik süreçte merkezi bir rol oynarlar. Ayrıca kaspaz 1, 4, 5 tetrapeptid olup kendi kendilerine otokatalitik olarak aktive olabilmektedir.

Apoptozisi başlatan (initiatör) kaspazlar: Kaspaz 2, 8, 9, 10 ve 12'yi içermektedir. Apoptozisi yürüten (efektör) kaspazlar: Kaspaz 3, 6 ve 7'yi içermektedir (Shen ve diğerleri, 2010; Thornberry ve Lazebnik, 1998).

Efektör kaspazların aktive olması sonrasında birçok molekül kesilerek hücre apoptozla ölmektedir. Efektör kaspazlardan olan kaspaz 3'ün bazı hedefleri; hücre iskeleti ve hücreler arası haberleşme proteinleri olan aktin, fodrin, plectin kaderin, gelsolin, vimentin, sitokeratin, fokal adezyon kinaz, fodrin, membran tomurcuklanmasında görevli rock1, Nükleer iskelet proteini lamin B, DNA yıkımında 180- bp'lık DNA parçaları oluşturan DNA ladder nükleaz'ın inhibitörü (ICAD/CAD), DNA tamir enzimi PARP'ın (polyADP-ribose polimeraz) kesilerek inaktivasyonu, hücre siklusunun durdurulmasında p27 ve p21'dir (Şekil 2. 13.) (Los ve Walczak, 2002)



Şekil 2. 13. Kaspazların yapısı (Lavrik, Golks ve Krammer, 2005).

2.7. Apoptoz ve Mİ

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir. Normalde kardiyovasküler sistemin embriyonik gelişimi sırasında apoptozis yoğun olarak meydana gelirken erişkin kardiyomiyositler postmitotik hücreler olduğundan apoptozis mekanizmaları inaktif halde bulunur ve hasara karşı cevap yetenekleri sınırlıdır. Apoptoz normal miyokarda çok nadirdir ve %0.001-0.002 oranında olduğu bildirilmiştir (Favaloro, Allocati, Graziano, Di Ilio ve De Laurenzi, 2012). Kronik stres arttığında bu oran artarak çeşitli kardiyak ve vasküler hastalıklara neden olmaktadır (Kültürsay ve Kayıkçıoğlu, 2002). Özellikle damarlarda lipid birikimi sonrasında oluşan köpük hücreler apoptoza uğramakta ve bu durumun yenilenme kapasitesini aşması damarlarda hasara sebep olmaktadır (Rafieian-Kopaei ve diğerleri, 2014).

Çizelge 2. 2. Apoptozisin kardiyovasküler sistemde görüldüğü bazı durumlar (Kültürsay ve Kayıkçıoğlu, 2002)

Damar Duvarı	Miyokard
Ateroskleroz	Akromegalik kardiyomiyopati
Hipertansiyon	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
Vasküler allogreft reddi	Kardiyak allogreft reddi
Vasküler gelişme bozukluğu	Yeniden biçimlenme (remodelling)
Vasküler yeniden biçimlenme	Reperfüzyon hasarı
Restenoz	Kalp yetersizliği
Aort diseksiyonu ve anevrizması	Akut miyokard infarktüsü

Oksijen, besin ve yaşam faktörlerinin eksikliğinde gerçekleşen iskemi/reperfüzyon uzun süreli olduğunda nekrozu arttırırken kısa süreli olduğunda apoptozu arttırmaktadır. Ratlarla yapılan bir çalışmada %2 kolesterol içeren diyet ile beslenmenin kontrol grubuna göre kalbin sol ventrikülünde apoptotik proteinlerin ekspresyonlarını önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2013). Yukatan domuzlarında yapılan bir çalışmada hiperkolesteroleminin kontrol grubuna göre kalp dokusunda PARP, kaspaz 3 ve Bnip-3 gibi proapoptotik faktörleri arttırdığı, BCL-2 antiapoptotik proteinini ise azaltarak apoptotik hücre ölümünü tetiklediği ve bu durumun miyokardiyal infarktüs alanlarında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Osipov ve ark., 2009)

Yapılan bir başka çalışmada ise BAX geninin eksikliğinin farelerde I/R ve Mİ sonrasında infarktüs boyutunu ve kardiyak disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir (Hochhauser ve diğerleri, 2007). BCL-2'nin aşırı ekspresyonunun olduğu transgenik fare modelinde yapılan bir çalışmada BCL-2 artışının infarktüs boyutunu, kardiyak miyosit apoptozunu ve I/R'yi takiben kardiyak disfonksiyonu önemli ölçüde azalttığını ve kardiyoprotektif bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (Chen, Chua, Ho, Hamdy, Chua, 2001). Benzer olarak ratlarda yapılan bir çalışmada hiperkolesteroleminin kontrol grubuna göre kalp dokusunda apoptozisi ve paralel olarak infarktüs alanlarını anlamlı düzeyde arttırdığı gözlenmiş, ancak kombine statin ve resveratrol tedavisi ile birlikte hiperlipideminin azaldığı bu durumunda apoptozu ve beraberinde infarktüs alanlarını azalttığını göstermişlerdir

(Penumathsa ve diğ erleri 2007). Dahası ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada M  grubunda özellikle kalp dokusunda kaspaz-3 ve BAX protein seviyeleri artarken tam tersi BCL-2 seviyelerinin azaldığı bulunmuştur (Liao ve diğ erleri, 2018).

2.8. Nekroz

Kaza sonucu olan hücre ölüm tipi nekrozdur. Patolojik hücre ölümü olan nekroza hipertermi, iskemi, büyüme faktörü eksikliği, hipoksi, şiddetli oksidatif stres, HIV, litik viral enfeksiyon, yüksek doz glukokortikoid, arsenik, siyanid, insektisitler ve ağır metaller neden olmaktadır. Nekrozda hücreler gruplar halinde ölmektedirler. Nekrozda zar bütünlüğü bozulur, hücre volümü artar (oncosis), organeller   şerek parçalanır, iyon dengesi kaybolur, DNA aktive olan proteazlar tarafından rastgele kesilir, en sonunda total hücre parçalanması ile sitoplazmanın ve çekirdeğin içeriği hücreler arasındaki boşluğa salınır. Bu durum inflamasyona neden olur (Galluzzi ve diğ erleri, 2012). Özellikle M  geçiren hastalarda kardiyak dokudaki miyositlerin nekroz ile öldüğü ve bu durumun kardiyak hasara sebep olduğu belirtilmektedir. Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda son dönem kalp yetmezliğinde nekrotik hücre ölümünün apoptozdan daha sık gözlendiği ve neredeyse bu oranın 7 kat civarında olduğu belirtilmektedir (Clarke, Bennett ve Littlewood, 2007).

2.9. M 'de Kullanılan Tedaviler

M 'de yaygın olarak kullanılan yaklaşımlar arasında trombolitik tedavi, koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi, perkütan koroner girişim (PCI) ve farmakoterapi bulunmaktadır (Chacko ve diğ erleri, 2020; Peng, Zhou ve Wu, 2017; Watson, Ong ve Tcheng, 2018; Weaver ve diğ erleri, 1996).

2.9.1. Trombolitik tedavi ve farmakoterapi

Klinik ve biyokimyasal çalışmalara dayanarak, tromboz adı verilen kan pıhtılaşma süreci ve tromboliz adı verilen ilacı uygulayarak kan pıhtılarının parçalanması dinamiktir ve aynı anda gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, trombozun birincil nedeni hala devam ettiğinden ve trombin molekülleri tromboz nidus rolünü oynadığından dolayı streptokinaz gibi reçete edilen trombolitik ajanların varlığına rağmen M 'nin ilk saatlerinde yeniden tromboz

gözlenebilmektedir. Bu durum da yeniden tıkanmaya veya yeniden infarktüse sebep olabilmektedir. Trombüs oluşumunun inhibisyonu kan pıhtılarının çözünmesini hızlandıracaktır (Ohman ve diğerleri, 2001). Güncel olarak kan pıhtılarını uygun şekilde çözen en yaygın trombolitik ajanlar, streptokinaz, ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerini içermektedir (Burlen, Cholin, Ruzieh ve Dasa, 2017; Kunamneni ve Durvasula, 2014; Omraninava, Hashemian ve Masoumi, 2016). Ayrıca kan akışını düzenlemek için antitrombinler (heparin) ve antiplatelet ajanlar (aspirin) kullanılmaktadır (Weaver ve diğerleri, 1996). Miyokard infarktüsü sonrası zaman birincil endişe kaynağıdır. Bu nedenle tıkalı koroner arteri teşhis etmek, iskemi ile mücadele etmek için rekanalizasyon prosedürleri uygulamak, perfüzyonu düzeltmek ve istenmeyen sonuçları hızlı bir şekilde önlemek aciliyet teşkil etmektedir (Peng ve diğerleri, 2017; Bonyan, Shareef ve Al-waily, 2020). Yapılan bazı çalışmalara göre trombolitik tedavi miyokard infarktüsünün başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde en önemli iyileştirici etkiyi sağlamaktadır. Ayrıca, daha erken tedavinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Jariwala ve Chandra, 2010).

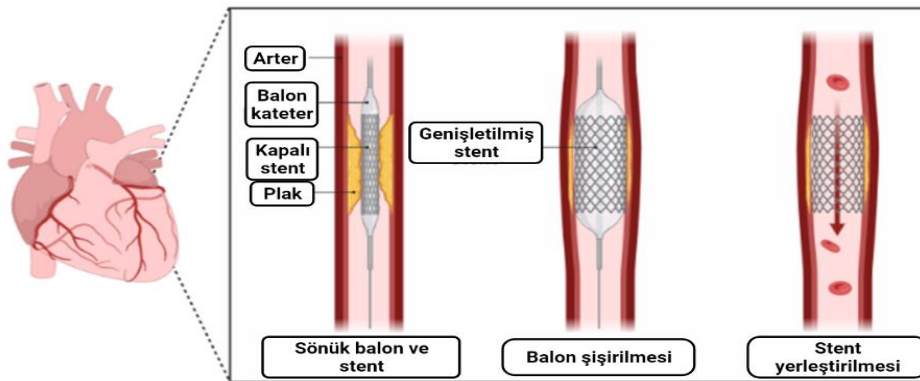
2.9.2. Koroner arter baypas greftleme ameliyatı

KAH olan hastalarda kan akışını yeniden sağlamak için yapılan bir ameliyat olan koroner arter baypas greftleme ameliyatı (KABG) on yıllardır tıkanan koroner arter tedavisinde en yaygın yaklaşımdır. KABG prosedüründe genellikle iç memeli arteri olan sağlıklı bir damar tıkanmış koroner artere göre greftlenmiş ve koroner arterin tıkanmış kısmını baypas etmektedir. KABG'nin avantajları PCI'ya göre kapsamlı olarak değerlendirilse de her ikisi de kan akışını düzenleme yöntemleri olarak kabul edilmektedir (Watson ve diğerleri, 2018; Abdallah ve diğerleri, 2017; Lee ve diğerleri, 2020). Etkili bir cerrahi müdahale olarak, kalbe oksijen gelmemesi ve aterosklerotik plaklar tarafından tıkanmış arterler nedeniyle miyokardiyal fonksiyon bozukluklarını önlemek amacıyla angina pectoris gibi semptomları hafifletmek için KABG tercih edilmektedir. Buna ek olarak KABG, restenoz ve tekrarlayan KAH komplikasyonlarını önlemek için pratik bir müdahale görevi görmektedir. Mİ'den sonra gerçekleşen miyokardiyal hasarda KABG olumsuz olayları ve hastane ölümlerini en aza indirebilmektedir (Chang ve diğerleri, 2016; Bianco ve diğerleri, 2021). Akut miyokard infarktüsü sonrasında Çin'de 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, AMİ'den (Chen ve diğerleri, 2003) sonraki 30 gün içinde KABG'nin mutlaka gerekli olduğunu belirtmektedir.

2.9.3. Perkütan koroner müdahale

Akut miyokard infarktüsünde tedavi yaklaşımında perkütan koroner girişim; öncesinde ya da eşzamanlı trombolitik tedavi verilmeden yapılan anjiyoplasti ve/veya stent işlemi şeklinde tanımlanmaktadır. Deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabildiği takdirde stent AMİ’de tercih edilen tedavi şeklidir (Van de Werf ve diğerleri, 2008). Sistemik ilaç tedavisi risk faktörlerini azaltmakla beraber KAH’ı önlemede yeterli değildir ve hastada intolerans görülebilir. İlaç tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda ameliyatsız ciltten bir damar yoluyla girilerek koroner damarları açmada balon anjiyoplasti ve stent gibi perkütan koroner girişimler uygulanmaktadır (Gollapudi ve diğerleri, 2004; Madhavan ve diğerleri, 2020).

PCI kan akışını etkili bir şekilde eski haline getirmekte ve koroner arterin daralmış kısmında şişirilmiş bir kan damarına kateter yerleştirilmesi yoluyla kalp kası fonksiyonunu eski haline getirmektedir (Prasad ve Herrmann, 2011). Perkütan koroner girişimlerden olan balon anjiyoplasti sonrasında yeniden tıkanma denilen restenoz görülme olasılığı oldukça fazladır. Stentlerin kullanılmasıyla restenoz riskinde düşme başlamıştır. Etkin madde salımı yapan stentler ise restenozun azalmasında daha başarılıdır. Lokal olarak istenilen bölgedeki etkin madde konsantrasyonunun artması sistemik toksik etkileri de azaltmaktadır (Şekil 2. 14.) (Kraitzer, Kloog ve Zilberman, 2007). Trombolitik tedavi ile kıyaslandığında, PCI pıhtıyı uzaklaştırır ve %95-99’luk bir reperfüzyon oranına sahiptir (Peng ve diğerleri, 2017). 2019’da yapılan bir meta-analiz çalışmasında PCI’nın kan akışını sınırlayan lezyonların tedavisine odaklandığı bildirmiştir (Doenst ve diğerleri, 2019).



Şekil 2. 14. Perkütan koroner müdahale (BioRender)

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Çalışmada kullanılan ekipmanların model ve kullanım amaçları Çizelge 3. 1.'de verilmiştir.

Çizelge 3. 1. Kullanılan ekipmanların marka ve kullanım amaçları

Ekipman Türü	Marka	Kullanım Amacı
Santrifüj cihazı	Hermle/Z216MK	Çöktürme işlemlerinin gerçekleştirilmesi ve PBMC izolasyonu
Buz Makinası	Hoshizaki	Moleküler çalışmalarda soğuk ortamın oluşturulması
μ Drop Mikropılaka Okuyucu (Thermo)	Thermo Scientific Multiscan Go	Total RNA miktarının ölçülmesi
Pipet takımı	Thermo Scientific pipet/10-200-1000 μ l	Örneklerin ve kimyasal maddelerin pipetlenmesi
Vortex	IKA Vortex 4 digital rpmx3000	Karıştırma işlemleri
Hassas Terazı	OHAUS/AdventurePRO AV264C	Kimyasal maddelerin tartılması
Real Time PCR	Thermo Scientific Pikoreal 96	Gen ifadelerinin ölçülmesi
Termal Cykler	Thermo Scientific Thermal cykler	cDNA sentezinin yapılması
Mini Santrifüj	IKA Mini G Santrifüj	Çöktürme işlemlerinin gerçekleştirilmesi
Hassas Terazı	OHAUS/AdventurePRO AV264C	Kimyasal maddelerin tartılması
ELISA okuyucu	Thermo Scientific Multiscan Go	ELISA ölçümlerinin yapılması
Derin dondurucu (-20°C)	Arçelik	Malzemelerin saklanması
Derin dondurucu (-80°C)	Thermo Scientific	Malzemelerin ve örneklerin saklanması
Buzdolabı (+4 °C)	Vestel	Tamponların saklanması

Saf su cihazı	Millipore Direct.Q8 UV	Saf su eldesi
Çalkalayıcı	IKA KS 260 Basic	Çalkalama işlemleri
Blok ısıtıcı	Techne	İnkübasyon işlemlerinin yapılması
Otoklav	HMC Hırayama	Sterilizasyon işlemleri
Çeker ocak		Tampon hazırlanması
pH metre	Thermo	Tamponların pH'nın ayarlanması
Biyokimya otoanalizörü	Beckman Coulter AU5800	Biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi
İmmünoassay otoanalizörü	Roche Cobas E411	Kardiyak belirteçlerin ölçülmesi

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler

1. Ficoll Paque solüsyon (Cytiva)
2. EDTA'lı tüp (BD)
3. Jelli serum tüp (BD)
4. Disodyum hidrojen fosfat (Merck)
5. Sodyum dihidrojen fosfat (Merck)
6. Sodyum klorür (Merck)
7. 15 ml Falcon tüp (İSOLAB)
8. 1,5 ml santrifüj tüpü (İSOLAB)
9. Beyaz, sarı ve mavi filtreli pipet ucu (İSOLAB)
10. Nitril Eldiven (Eco)

11. Parafilm (İSOLAB)
12. 96'lık mikropate (Thermo)
13. Etanol (Merck)
14. Total RNA izolasyon kiti: GeneJET RNA purification kit (ThermoScientific, Katalog No: K0731)
15. cDNA sentez kiti: RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoScientific, Katalog No: K1622)
16. Real Time PCR kiti: Maxima SYBR Green Master Mix (2X) (ThermoScientific, Katalog No: K0221)
17. Primer (Oligomer)
18. BAX ELISA kiti (MyBioSource, Katalog No: MBS2513810)
19. BCL-2 ELISA kiti (Invitrogen, Katalog No: BMS244-3)
20. Kaspaz-3 ELISA kiti (Invitrogen, Katalog No: KHO1091)
21. β -Merkaptoetanol (Merck)

3.1.3. Çözeltiler

10 mM Fosfat tampon solüsyonu (PBS-phospat buffer saline)

10 mM disodyum hidrojen fosfat üzerine 10mM sodyum dihidrojen fosfat pH'sı 7,4'e gelene kadar eklendi. Çözeltinin her 100 mL'si için 0,9 g NaCl eklendi. Hazırlanan çözelti otoklavlanarak sterilize edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kontrol ve Mİ klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması

Bu çalışma kapsamında örneklem grubunu Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran hastalar oluşturmuştur. Çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/05/2021 tarihi ve 2021/64 numarası ile onaylanmıştır. Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 28/06/2021 tarihli ve 62949364-000-7895 sayılı kurum izni alınmıştır.

Çalışmaya akut koroner sendrom tablosu bulunmayan ve koroner anjiyografide tıkalı koroner lezyonu olmayan kontrol grubu ve miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip 18 yaşın üzerindeki erkekler ve kadınlar dahil edilmiştir. Miyokard infarktüsü grubundaki hastalar; akut koroner sendrom tanısı alan, eşzamanlı yapılan primer koroner anjiyografide önemli koroner tıkalı lezyonu bulunan ve perkutan koroner stent implantasyonu uygulanan kişilerden seçilmiştir. Bu kapsamda her grupta 10 kişi çalışmaya dahil edilmiştir (Çizelge 3. 2.).

Çizelge 3. 2. Deney grupları ve özellikleri

Deney Grubu	N	Özellik
Kontrol grubu	10	Akut koroner sendrom tablosunda olmayan; Yapılan koroner anjiyografide koroner tıkalı lezyonu saptanmayan kişilerden kan örnekleri alınmıştır.
Perkutan koroner stent uygulanan grup	10	Stent uygulanması öncesinde kan örnekleri alınmıştır.
	10	Stent uygulanması sonrasında 72. saatte taburculuk öncesi kan örnekleri alınmıştır.
	10	Hastaya stent uygulanması sonrasında 4. haftada kontrole geldiğinde kan örnekleri alınmıştır.

Çalışmaya başarılı tromboliz, başarısız PCI (işlem sonunda TIMI 0, 1, 2 akım), acil bypass cerrahisi gereksinimi olanlar, 12 saatten uzun süren göğüs ağrısı olanlar; kronik veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunan, kanser tanısı olan, şüpheli veya bilinen immündefrese durumu olan, devam eden immün sistem hastalığı olan veya sistemik

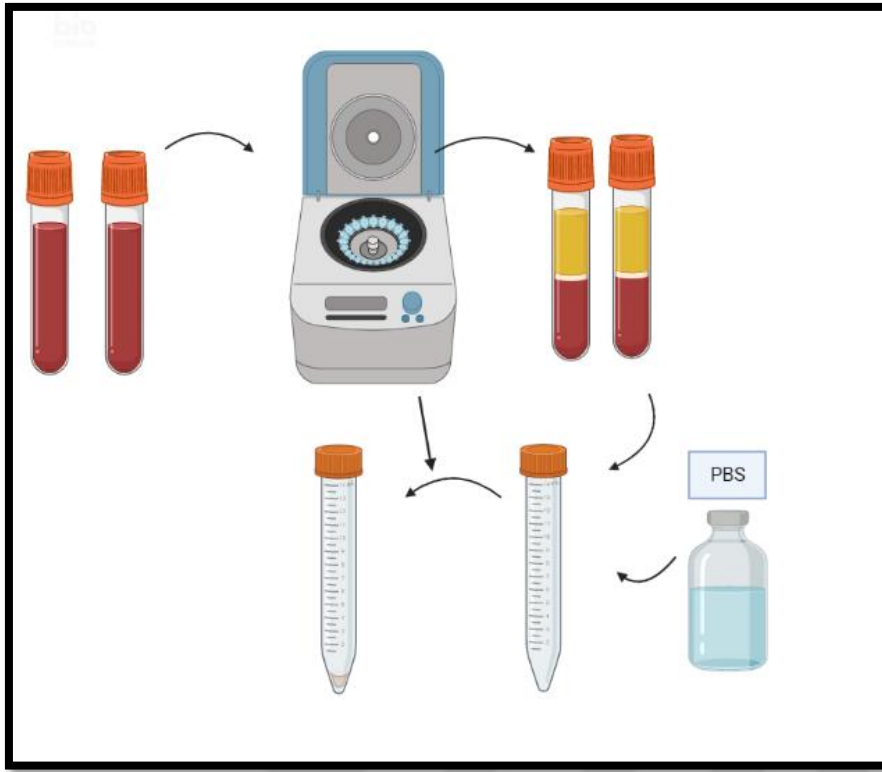
antiinflamatuvar tedavi kullananlar dahil edilmemiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen rutin biyokimya ve kardiyak marker sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında hastalardan belirtilen zamanlarda 2 tüp kan örneği alınmıştır (1 jelli tüp/1 EDTA'lı tüp). Alınan tam kan örneği periferik mononükleer hücrelerin izole edilmesi ve çöpçü reseptör profilinin incelenmesinde kullanılmıştır. Jelli tüpe alınan örneklerden ise serumların ayrılması sonrasında BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hermle) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüplere ayrılarak -80° C derin dondurucuya (Thermo) kaldırılmıştır.

3.2.2. Rutin biyokimya testlerinin ve kardiyak belirteçlerin ölçülmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden rutin biyokimya testleri ve kardiyak belirteçlerin ölçümü Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Nüve) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Rutin biyokimya testleri olan glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve total kreatin kinaz ölçümü spektrofotometrik olarak Beckman Coulter AU 5800 biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Kardiyak belirteçler olan Troponin I ve CK-MB ölçümü ise elektrokemilüminesans olarak Roche Cobas E411 immünoloji otoanalizörü ile ölçülmüştür.

3.2.3. Tam kan örneklerinden periferik mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu

15 ml'lik steril falcon tüpe 3 mL ficoll (1077 g/ml, Cytiva) solüsyonu konuldu. EDTA'lı tüpe alınmış kan örneğinden 2 mL pipetle yavaşça ficoll üzerine yayıldı. 1580 rpm'de oda sıcaklığında 20 dakika santrifüj edildi. Ficoll tabakası üzerinde bulunan bulutsu tabaka pipet ile yavaşça alınarak 15 mL'lik steril tüp içerisine konuldu. Tüp 15 mL'ye kadar PBS ile tamamlandı. 1200 rpm'de oda sıcaklığında 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan PBS solüsyonu dökülerek tüp dibinde PBMC'ler elde edildi. Elde edilen hücrelerden hemen total RNA izolasyonu basamağına geçildi (Şekil 3. 1.).



Şekil 3. 1. Tam kan örneklerinden periferik mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu (BioRender)

3.2.4. Total RNA izolasyonu

1. Total RNA izolasyonu (Thermo Scientific GeneJET RNA Purification) kit protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.
2. İzole edilen PBMC'ler üzerine 500 μ l Lysis buffer (Her 1 ml için 20 μ l β -merkaptoetanol taze olarak izolasyona başlanırken eklendi) konuldu ve pipet ile iyice karıştırıldı. 2 ml'lik şırınga yardımıyla 20 kez çek-bırak yapılarak hücrelerin lize olması sağlandı. 375 μ l etanol (%99) eklendi ve pipetaj yapılarak iyice karıştırıldı. Sonrasında 1 dakika vorteks yapıldı.
3. Elde edilen lizatın 700 μ l'si GeneJET RNA Purification kolonunun üzerine yavaşça pipetlendi ve 12 000 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi.
4. Tüp dibinde toplanan sıvı uzaklaştırıldı ve kolon tekrar 2 ml'lik temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.

5. Ardından kolona 700 µl yıkama tamponu 1'den eklendi ve 12 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
6. Tüpün dibinde toplanan sıvı uzaklaştırıldı ve kolon tekrar tüpe yerleştirildi.
7. Kolon üzerine 600 µl yıkama tamponu 2'den eklendi ve 12 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
8. Tüp dibinde toplanan sıvı uzaklaştırıldı ve kolon tekrar tüpe yerleştirildi.
9. Kolon üzerine 250 µl yıkama tamponu 2'den eklendi ve 12 000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
10. Toplama tüpü atıldı ve kolon yeni bir 1,5 mL Rnase-free tüpe yerleştirildi.
11. 50 µl nuclease-free su kolonun tam ortasına eklendi ve 1 dakika beklendi. 12 000 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi.
12. Santrifüj sonrası tüpün dibinde total RNA'ların eldesi gerçekleştirildi.
13. Total RNA izolasyonundan sonra örneklerin saflık değerleri ve miktar analizi için µDrop cihazı (Thermo Multiscan Go) kullanıldı. İzole edilen total RNA örneklerinden 2 µl alınarak µDrop aparatına pipetlendi ve cihaza yerleştirildi. Cihazda 260 nm'de RNA'nın vermiş olduğu absorpsiyon okunarak total RNA örneklerinin miktarları ng/µL olarak belirlendi. Örneklerin 260/280 nm absorpsiyon oranları da okunarak total RNA'ların saflık düzeyleri belirlendi. Total RNA örnekleri cDNA sentezi için kullanılıncaya kadar -20°C derin dondurucuda saklandı.

3.2.5. cDNA (Komplementer Zincir) sentezi

Total RNA'lardan cDNA sentezi RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo) kullanılarak içerisindeki prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Protokole göre;

1. Total RNA örnekleri 50 ng olacak şekilde uygun hacimde 0,2 ml'lik PCR tüpüne pipetlendi. Üzerine oligodT 18 primerden 1 µl eklenerek total hacim 12 µl olacak şekilde nükleaz free su ile tamamlanmıştır. Tüpler Termal cycler'a konularak 5 dakika 65°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında reaksiyonun durması için örnekler hemen buz üzerine alınmıştır.
2. 5X Reaksiyon tamponun'dan 4 µL, RiboLock Rnase Inhibitor (20 U/µL)'den 1 µL, 10 mM dNTP karışımından 2 µL ve RevertAid M-MuLV RT (200 U/µL) enziminden 1 µL eklenmiştir. Toplam hacim 20 µL olacak şekilde örnekler pipet ile yavaşça karıştırılmıştır. Sonrasında tüpler Termal cycler'a konularak Çizelge 3. 3.'deki program çalıştırılmıştır.

Çizelge 3. 3. cDNA sentezi için kullanılan termal cycler programı

Sıcaklık	Zaman
42 °C	60 dakika
70 °C	5 dakika
4 °C	1 dakika

Sentezlenen cDNA'lar, Real Time PCR analizinde kullanılabilecek kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır.

3.2.6. Real time PCR analizi

Sentezlenen cDNA örneklerinden Real Time PCR analizi Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (2x) (Thermoscientific, K0221) kit kullanılarak yapılmıştır. 0,2 ml'lik PCR tüplerine SYBR Green Master Mix 5 µl, Forward primer 0,5 µl, Revers primer 0,5 µl, nükleaz free su 3µl ve cDNA 1 µl olacak şekilde pipetlendi.

PCR çalışmalarında kullanılan primerler Aktin, LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 genleri için primer-blast programı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) kullanılarak tasarlanmış ve hedef genler için spesifikliği doğrulanmıştır. Bu genler ile ilgili primer dizileri Çizelge 3. 4.'te gösterilmiştir.

Çizelge 3. 4. PCR çalışmalarında kullanılan primer dizileri

Gen	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')	Ürün uzunluğu
β-Aktin	CTCACCATGGATGATGATATCGC	ATAGGAATCCTTCTGACCCATGC	165 bp
CD36	TCAATTCTCTGGCAACAAACC	AGTCCTACACTGCAGTCCTCA	142 bp
CD68	CCTAGCTGGACTTTGGGTGAG	TCTCTGTAACCGTGGGTGTC	165 bp
CXCL16	CTCTCCAGATCTGCCGGTTC	GCCTACCATGTTGTCAGGGG	144 bp
LOX-1	AAAGAGCCAAGAGAAGTGCTTG	AGTGGGGCATCAAAGGAGAAC	182 bp

Örnekler pipet ile karıştırıldıktan sonra 10 000 rpm'de 30 saniye spin yapıldı. 10 µl'lik karışım cihaza uygun 96'lık plate kuyularına pipetlendi ve plate Real Time PCR cihazına (Piko Real, Thermo) yerleştirilerek Çizelge 3. 5.' teki program kuruldu.

Çizelge 3. 5. Real Time PCR amplifikasyon programı

Reaksiyon Basamağı	Sıcaklık	Süre	Döngü
Başlangıç Denatürasyonu	95 °C	10 dakika	1
Denatürasyon	95 °C	15 saniye	40-50
Primer Bağlanması (Bağlanma ısısı)	β -Aktin için 59°C LOX-1 için 62°C CD36 için 59°C CD68 için 60°C CXCL16 için 59°C	30 saniye	
Primer Uzaması	72 °C	30 saniye	
Final Uzaması	72 °C	10 dakika	

Analiz sonrasında cihazdan elde edilen Cq (Cycle quantification) değerleri kullanılarak Livac yöntemine göre ΔCT , $\Delta\Delta CT$ ve nispi kat değişimi (fold change) hesaplanmıştır. Bu hesaplama yapılırken housekeeping gen olarak Aktin geni kullanılmıştır. Bu yöntemle göre aşağıdaki formülasyonlar kullanılmıştır;

$$\Delta CT = Ct (\text{Hedef gen}) - Ct (\beta\text{-Aktin geni})$$

$$\Delta\Delta CT = \Delta Ct (\text{Kontrol grubu}) - \Delta Ct (\text{Tedavi grubu})$$

Gen ifadelerinin artış veya azalışı $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerinin hesaplanmasıyla kat değişimi olarak hesaplanmıştır. Bunun dışında cihazdan alınan erime eğrisi (melt curve) analiz sonuçları ile primerlerin gen için olan özgünlüğü gösterilmiştir.

3.2.7. BAX protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden BAX protein düzeylerinin ölçümü MyBioSource, (Katalog No: MBS2513810) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kit içerisinde konsantrasyonu bilinen standartlardan, blankten ve serum örneklerinden 50 µl mikropate üzerindeki kuyucuklara eklendi.

Çalkalayıcı üzerinde 1 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl detection reagent A eklendi ve 1 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 350 µl wash buffer eklendi 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 3 kez tekrarlanarak kuyucukların yıkanması sağlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl detection reagent B eklendi ve 30 dakika 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

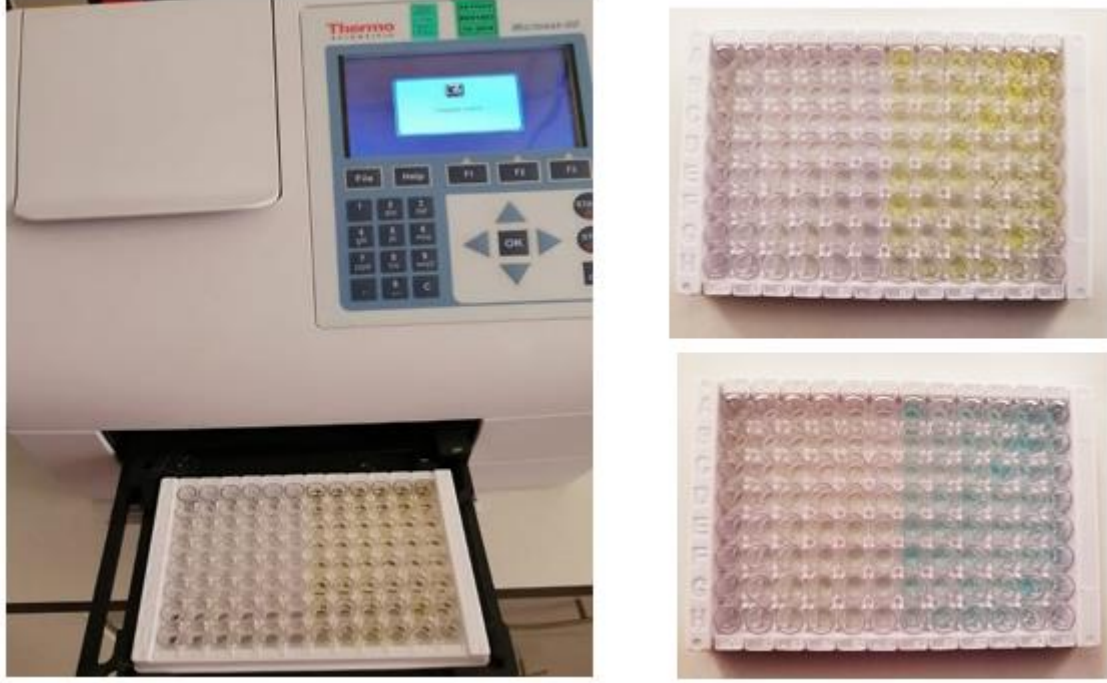
Plate üzerindeki kuyucuklara 350 µl wash buffer eklendi 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 5 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 90 µl TMB (3,3', 5,5' -tetramethylbenzidine) substrate solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.

Örnek, standart ve blank’in absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo

Multiscan Go) okunarak standart grafiğe karşı BAX proteinlerinin ekspresyonları her bir örnek için hesaplandı (Resim 3. 1.).



Resim 3. 1. BAX protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.8. BCL-2 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden BCL-2 protein düzeylerinin ölçümü Invitrogen (Katalog No: BMS244-3) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Mikroplate üzerindeki kuyucuklara 350 μ l wash buffer eklendi. 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 2 kez tekrarlandı.

Blank ve standartlardan 100 μ l kuyucuklara pipetlendi. Serum örneklerinden ise 20 μ l pipetlendi üzerine 80 μ l sample dilüent solüsyonu eklendi.

Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 μ l biotin konjugatı eklendi. Çalkalayıcı üzerinde 2 saat 25 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 350 μ l wash buffer eklendi 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 3 kez tekrarlandı.

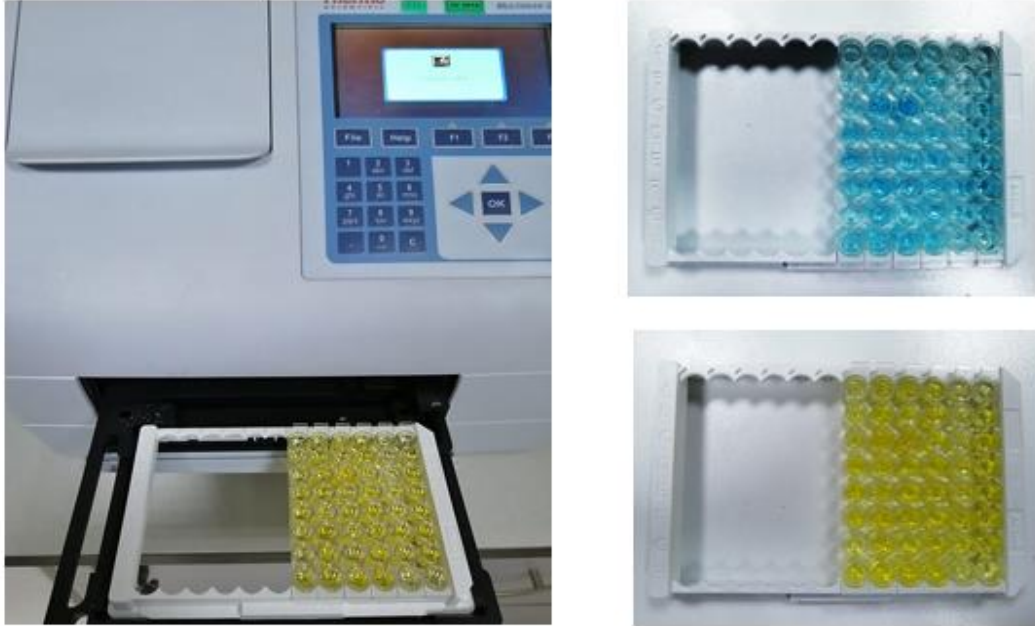
Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi. Çalkalayıcı üzerinde 1 saat 25 °C’de inkübasyona bırakıldı. Sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 350 µl wash buffer eklendi 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 3 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl TMB substrat solüsyonu eklendi ve 25 °C’de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Her bir kuyuya 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.

Örnek, standart ve blank’ın absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak standart grafiğe karşı BCL-2 protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı (Resim 3. 2.).



Resim 3. 2. BCL-2 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.9. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden kaspaz-3 protein düzeylerinin ölçümü Invitrogen (Katalog No: KHO1091) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Mikroplate üzerindeki kuyucuklara blank ve standarttan 100 µl pipetlendi. Serum örneklerinden ise 50 µl pipetlendi üzerine 50 µl sample dilüent solüsyonu eklendi.

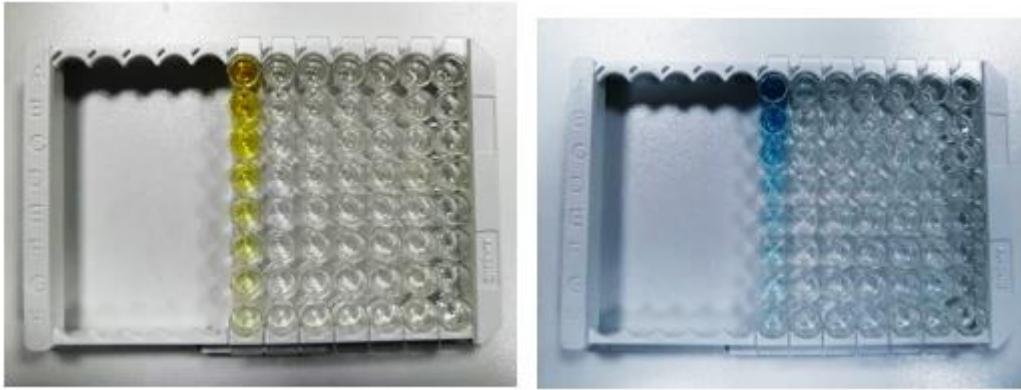
Çalkalayıcı üzerinde 3 saat 25 °C’de inkübasyona bırakıldı. Sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 350 µl wash buffer eklendi 1 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl TMB substrate solüsyonu eklendi ve 25 °C’de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.

Örnek, standart ve blank’ın absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak standart grafiğe karşı kaspaz-3 protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı (Resim 3. 3).



Resim 3. 3. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

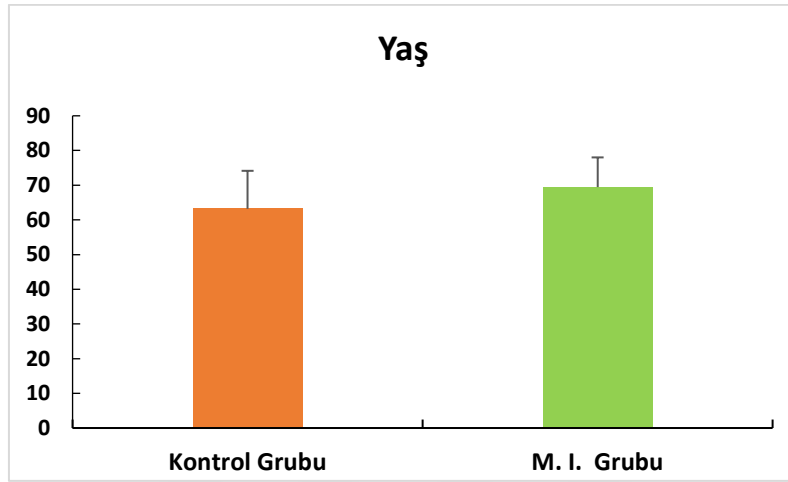
3.2.10. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar GraphPad Prism 8 programı kullanılarak ANOVA testi ve post hoc test olarak Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. 0,05 ten küçük “p” değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kontrol ve Mİ Grubu Yaş Grafiği

Kontrol grubunda yaş ortalamasının 63 ve Mİ grubundaki hastaların ise yaş ortalamasının 69 olduğu bulunmuştur. Kontrol ve Mİ grubu arasında yaşa bağlı anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4. 1.).



Şekil 4. 1. Kontrol ve Mİ grubu yaş grafiği. Gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.2. Rutin Biyokimya Testlerinin ve Kardiyak Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden kan glukozu, LDL, HDL, kolesterol, trigliserid, CK-MB, troponin ve kreatin kinaz biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek genel klinik durum değerlendirilmiştir.

Rutin biyokimya değerlerinde kontrol ve Mİ grupları arasında glukoz, trigliserid, kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır. HDL kolesterol seviyelerinin ise Mİ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Kardiyak belirteçlere bakıldığında Mİ grubunda troponin, kreatin kinaz ve CK-MB değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur ve bu artış Mİ grubunda tedavi süreci ile birlikte tekrar normal seviyelere inmiştir (Çizelge 4. 1.).

Çizelge 4. 1. Kontrol grubu ve Mİ hastalarında rutin biyokimya ve kardiyak belirteç düzeyleri. Kontrol grubu ile Mİ 0. gün grubu karşılaştırıldığında *** $p<0,001$, ** $p<0,01$ ve * $p<0,05$. Mİ 0 grubu ile Mİ 3.gün grubu ve Mİ 30. gün grubu karşılaştırıldığında ++ $p<0,01$ ve + $p<0,05$. Mİ 3. gün grubu ile Mİ 30. gün grubu karşılaştırıldığında ## $p<0,01$ ve # $p<0,05$, ortalama $\pm$ standart sapma.

	KONTROL	Mİ 0. GÜN	Mİ 3. GÜN	Mİ 30. GÜN
GLUKOZ (mg/ dL)	110,63 $\pm$ 26,2	190,25 $\pm$ 98,65	185,63 $\pm$ 93,46	122 $\pm$ 17,8
TRİGLİSERİD (mg/dL)	139,6 $\pm$ 57,25	148,63 $\pm$ 56,63		
KOLESTEROL (mg/ dL)	169,18 $\pm$ 42,6	174,72 $\pm$ 33,39		
HDL KOLESTEROL (mg/dL)	46,3 $\pm$ 7,48	35,81 $\pm$ 4,93***		
LDL KOLESTEROL (mg /dL)	112,76 $\pm$ 34,77	125 $\pm$ 30,07		
KREATİN KİNAZ (IU/L)	87,4 $\pm$ 41,7	963,8 $\pm$ 794,12***	505,44 $\pm$ 451,32	95,5 $\pm$ 61,98 ^{++, #}
TROPONİN I (ng/mL)	0,36 $\pm$ 0,35	11855,5 $\pm$ 12562**	6909,72 $\pm$ 11622##	0,48 $\pm$ 0,74 ^{+, ##}
KÜTLE CK-MB (ng/mL)	3,03 $\pm$ 1,69	46,87 $\pm$ 37,6*	6,09 $\pm$ 5,33 ⁺⁺	2,8 $\pm$ 1,16 ⁺⁺

4.3. Kontrol ve Mİ Gruplarının Koroner Anjiyografik Görüntüleri

Kontrol hastası ve Mİ hasta grubuna ait anjiyografik görüntüler değerlendirilerek hastalar profillenmiştir bazı hastaların anjiyografik görüntüleri aşağıda gösterilmiştir (Resim 4. 1., Resim 4. 2., Resim 4. 3., Resim 4. 4.)



Resim 4. 1. Kontrol hastası sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü



Resim 4. 2. Kontrol hastası sağ koroner sistem anjiyografik görüntüsü



Resim 4. 3. Mİ hastası koroner damar girişim öncesi sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü

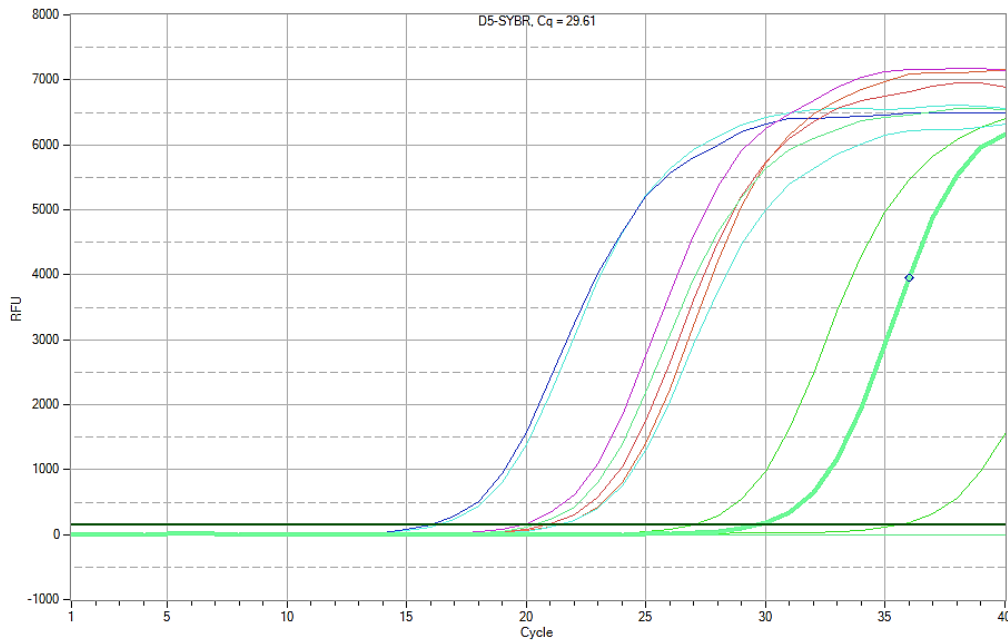


Resim 4. 4. Mİ hastası koroner damar girişim sonrası sol koroner sistem anjiyografik görüntüsü

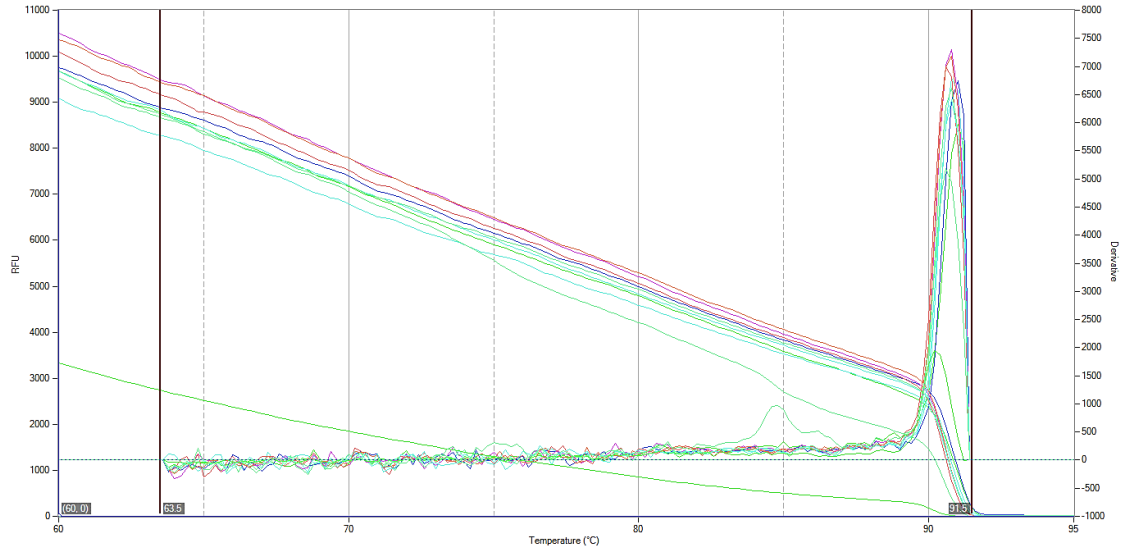
4.4. Mİ sürecinde PBMC'lerde Çöpçü Reseptör Gen Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Kontrol geni olarak kullanılan aktin genine ait Cq ve melting curve değerleri

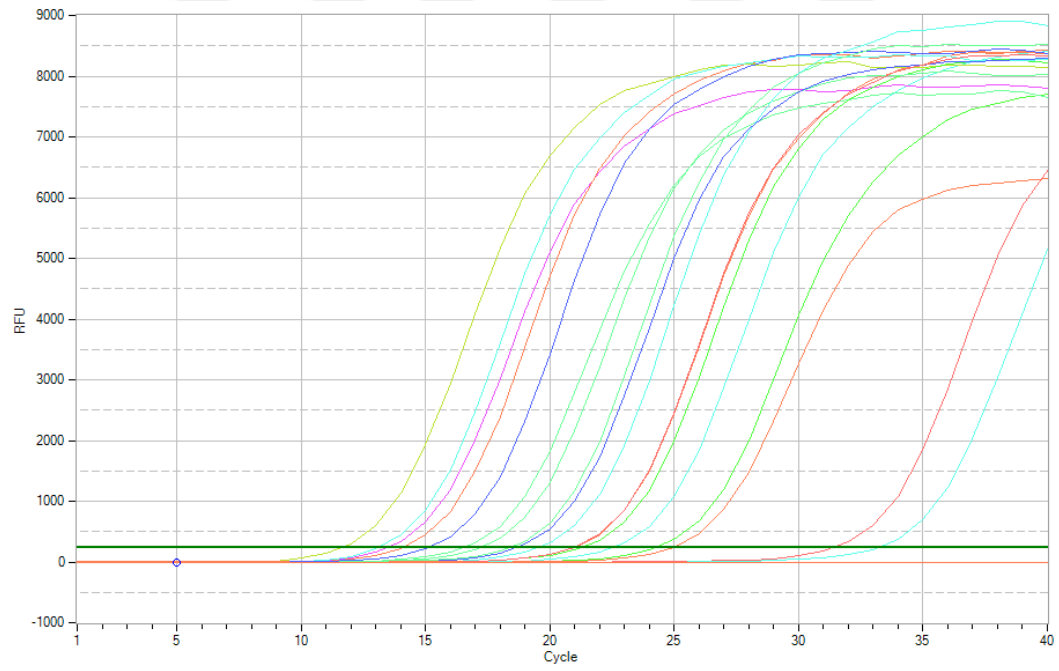
Diğer genlerin relative kantifikasyon değerlerinin kat değişimi olarak hesaplanabilmesi için aktin genine ait Cq değerleri her örnek için ölçülmüştür. Nonspesifik gen ürünlerinin varlığı melt curve ile belirlenmiştir (Şekil 4. 2., Şekil 4. 3., Şekil 4. 4. ve Şekil 4. 5.).



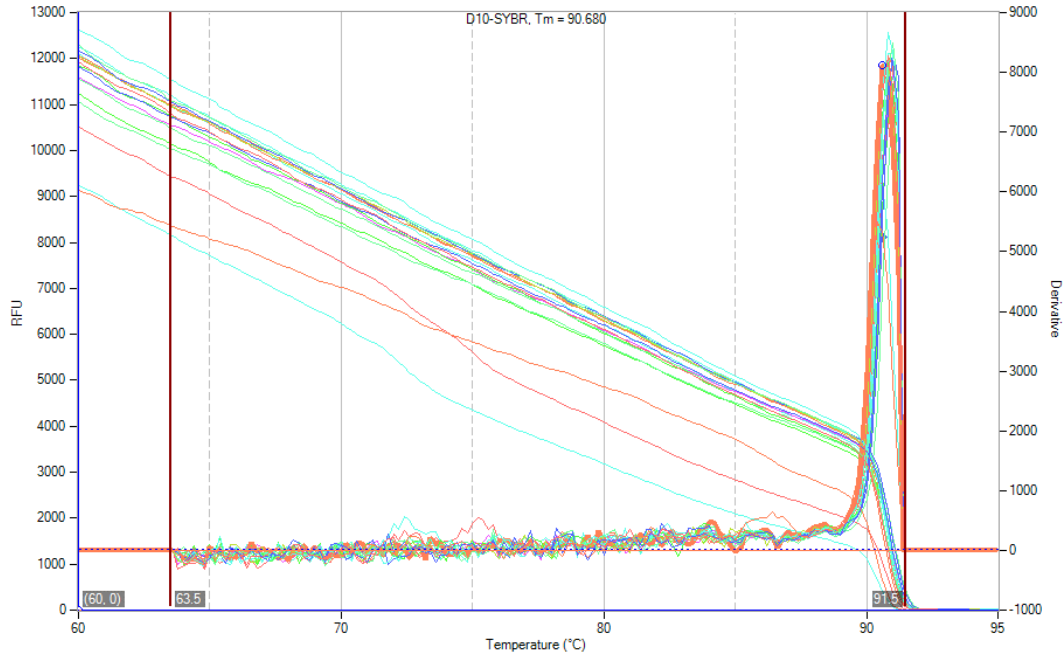
Şekil 4. 2. Aktin genine ait Cq sonuçları



Şekil 4. 3. Aktin genine ait Melting Curve analiz sonuçları



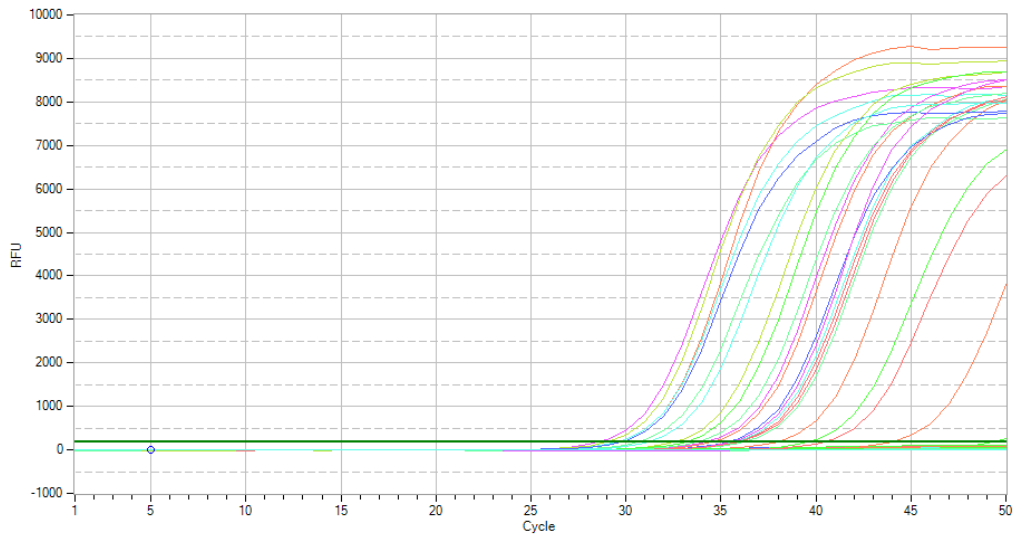
Şekil 4. 4. Aktin genine ait Cq sonuçları



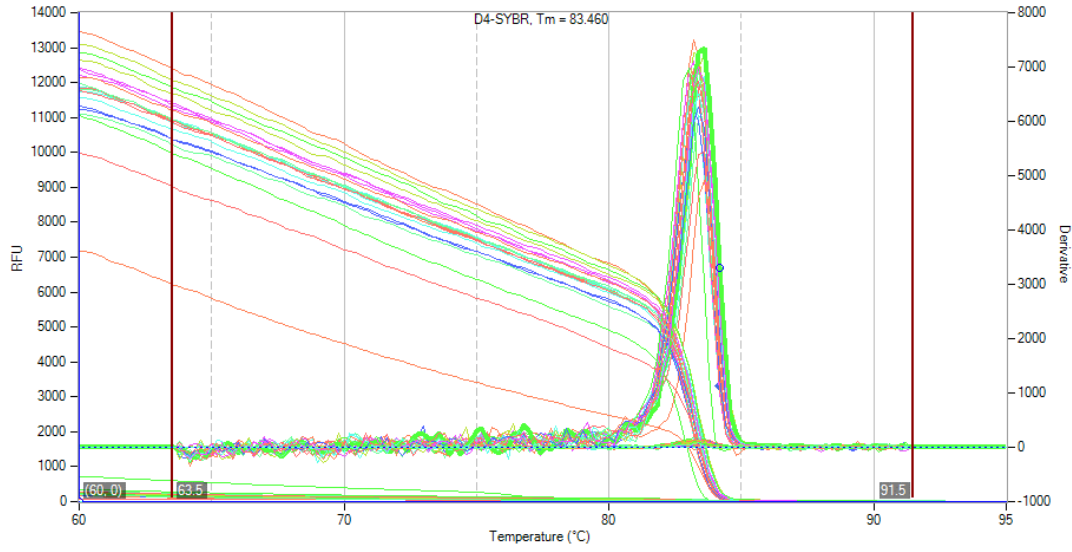
Şekil 4. 5. Aktin genine ait Melting Curve analiz sonuçları

4.4.2. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin LOX-1 gen ekspresyon düzeylerine etkisi

PBMC hücrelerinde LOX-1 gen ekspresyon düzeyleri Real Time PCR ile belirlenmiştir. Örneklerle ait Cq değerleri ve melt curve grafiği Şekil 4. 6. ve Şekil 4. 7.'de gösterilmiştir.

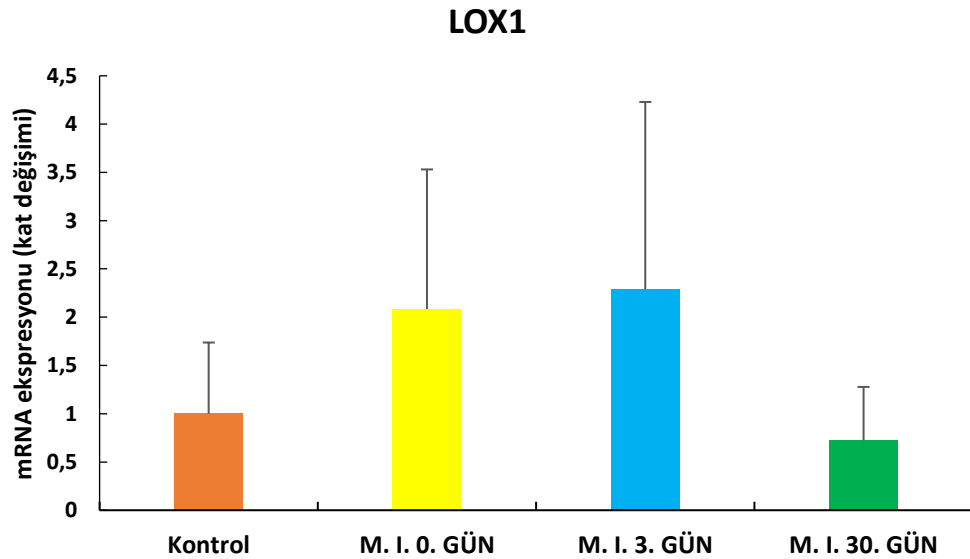


Şekil 4. 6. PBMC hücrelerinde LOX-1 genine ait Cq sonuçları



Şekil 4. 7. LOX-1 genine ait Melting Curve analiz sonuçları

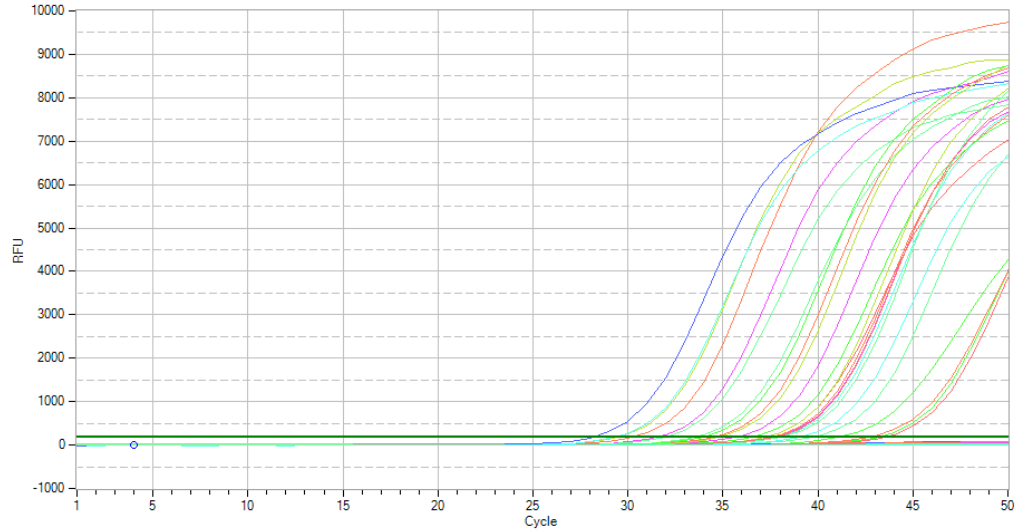
Mİ 0. Gün grubunda kontrol grubuna kıyasla LOX-1 gen ekspresyonunun 2 katına çıktığı gözlenmiştir. Bunun yanında LOX-1 gen ekspresyonunun Mİ 3. Gün grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla 0,1 kat arttığı gözlenmiştir. Mİ 0. Gün grubu ile Mİ 30. Gün grubu karşılaştırıldığında ise LOX-1 mRNA ekspresyonunun Mİ 30. Gün grubunda %60 oranında azaldığı gözlenmiştir (Şekil 4. 8.).



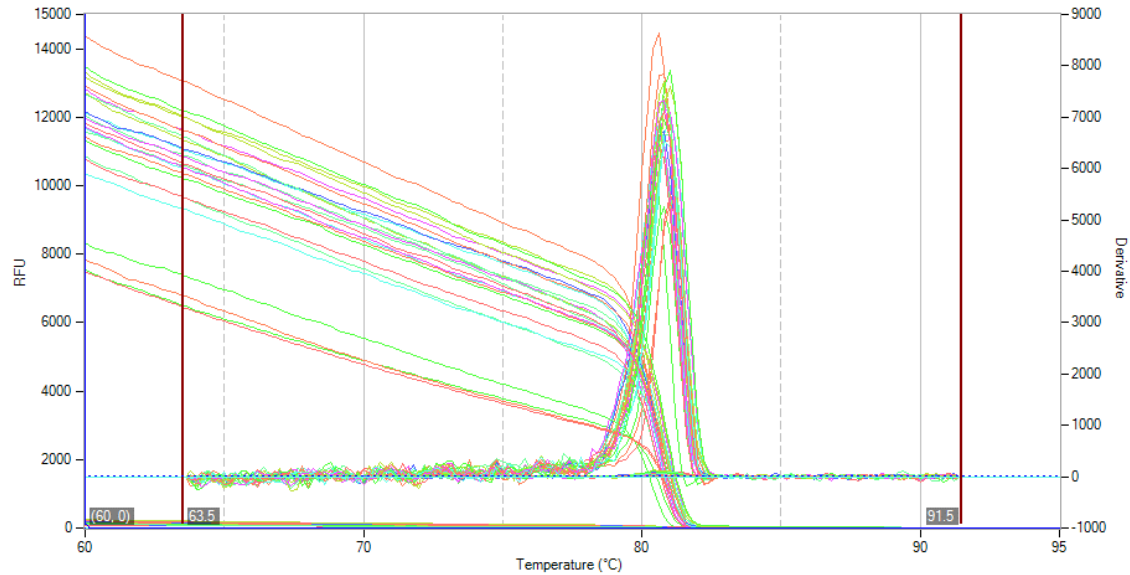
Şekil 4. 8. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin LOX-1 gen ekspresyon düzeylerine etkisi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.4.3. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD36 gen ekspresyon düzeylerine etkisi

PBMC hücrelerinde CD36 gen ekspresyon düzeyleri Real Time PCR ile belirlenmiştir. Örneklere ait Cq değerleri ve melt curve grafiği Şekil 4. 9. ve Şekil 4. 10.'da gösterilmiştir.

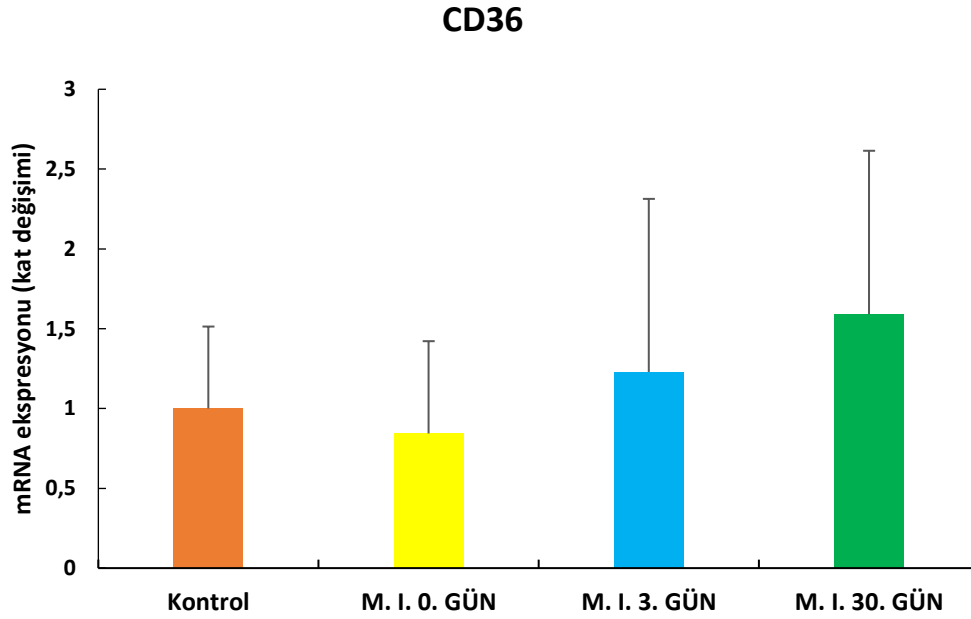


Şekil 4. 9. PBMC hücrelerinde CD36 genine ait Cq sonuçları



Şekil 4. 10. CD36 genine ait Melting Curve analiz sonuçları

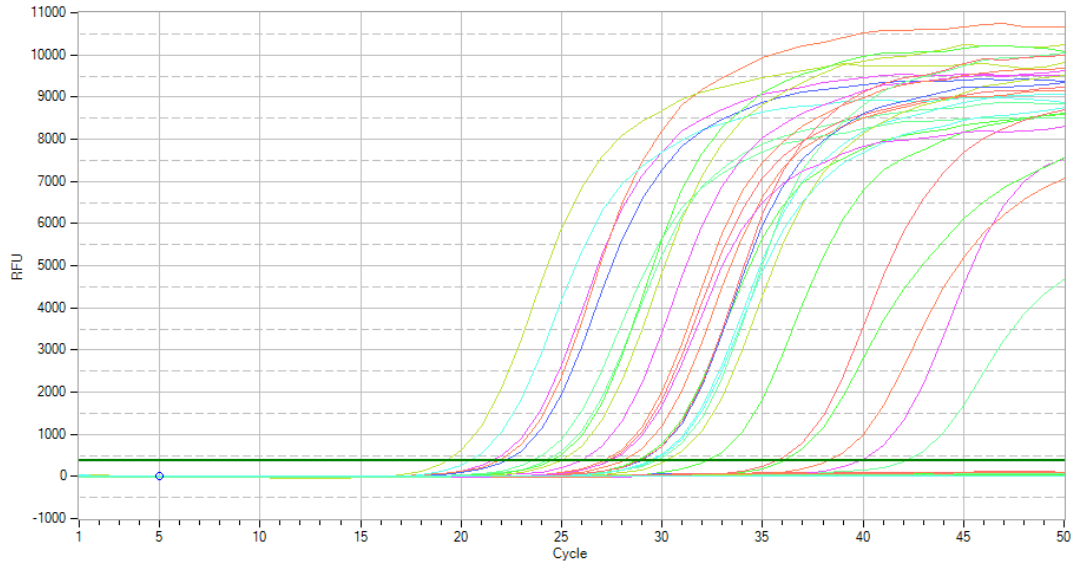
Kontrol ve Mİ 0. Gün grubu karşılaştırıldığında CD36 mRNA ekspresyonunun Mİ 0. Gün grubunda %15 oranında azaldığı gözlenmiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun 1,5 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubu değerlendirildiğinde Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun yaklaşık 2 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 11.).



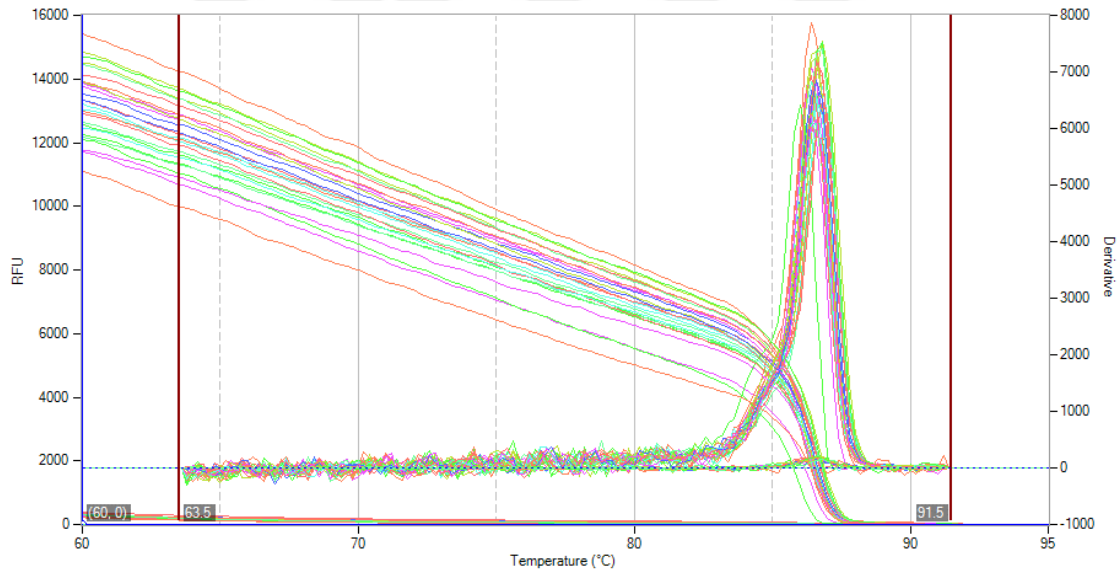
Şekil 4. 11. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD36 gen ekspresyon düzeylerine etkisi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.4.4. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD68 gen ekspresyon düzeylerine etkisi

PBMC hücrelerinde CD68 gen ekspresyon düzeyleri Real Time PCR ile belirlenmiştir. Örneklerle ait Cq değerleri ve melt curve grafiği Şekil 4. 12. ve Şekil 4. 13.' de gösterilmiştir.

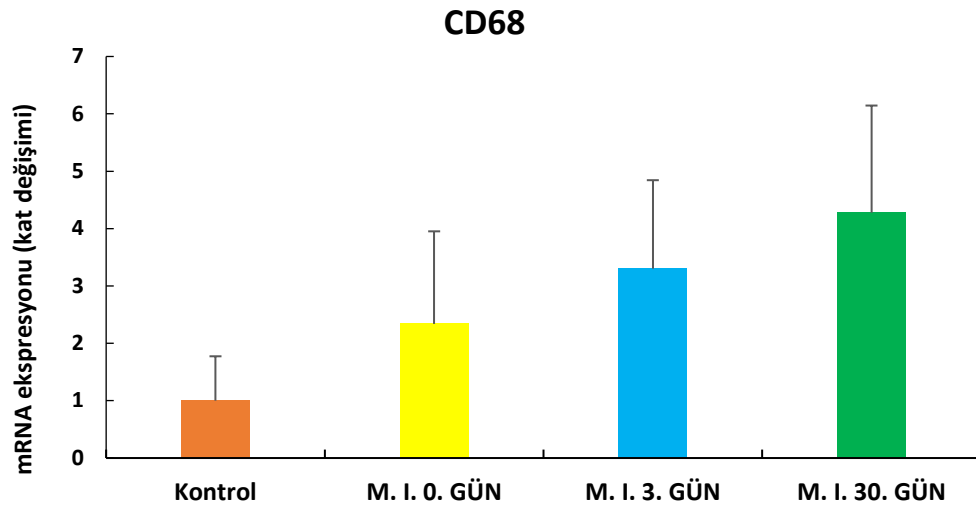


Şekil 4. 12. PBMC hücrelerinde CD68 genine ait Cq sonuçları



Şekil 4. 13. CD68 genine ait Melting Curve analiz sonuçları

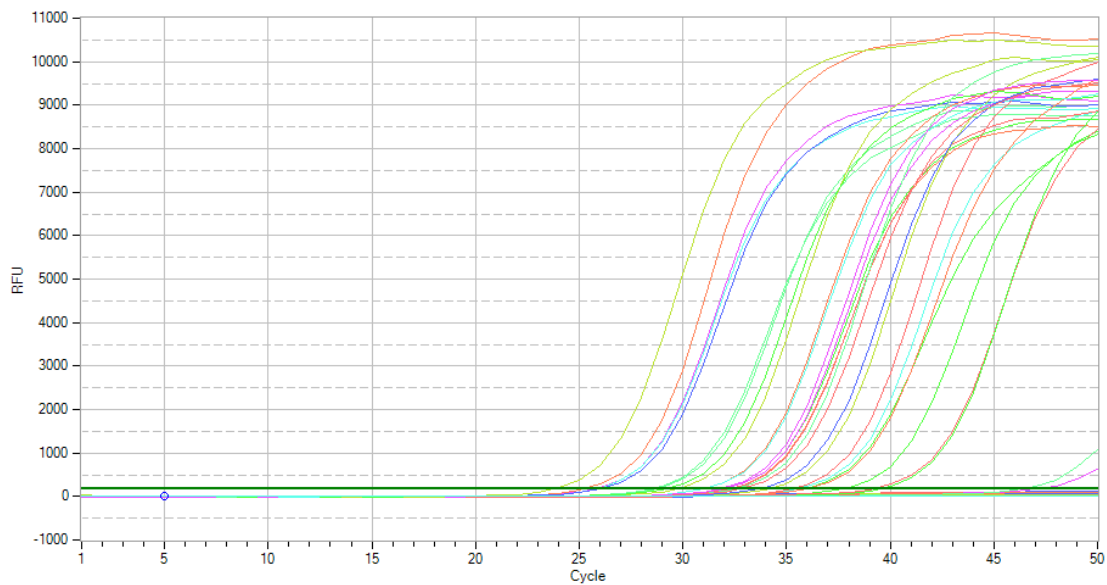
Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 3. Gün grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonun yaklaşık olarak 0,4 kat kadar arttığı gözlenmiştir. Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında ise Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonun yaklaşık olarak 1,8 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4.14.).



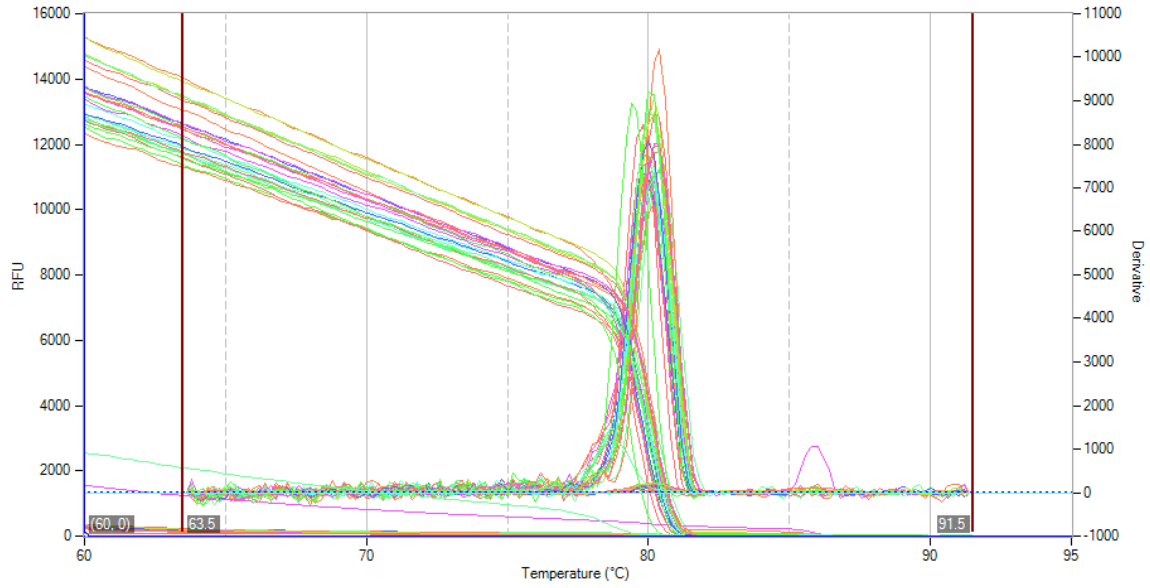
Şekil 4. 14. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CD68 gen ekspresyon düzeylerine etkisi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.4.5. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CXCL16 gen ekspresyon düzeylerine etkisi

PBMC hücrelerinde CXCL16 gen ekspresyon düzeyleri Real Time PCR ile belirlenmiştir. Örneklere ait Cq değerleri ve melt curve grafiği Şekil 4. 15 ve Şekil 4. 16.'da gösterilmiştir.

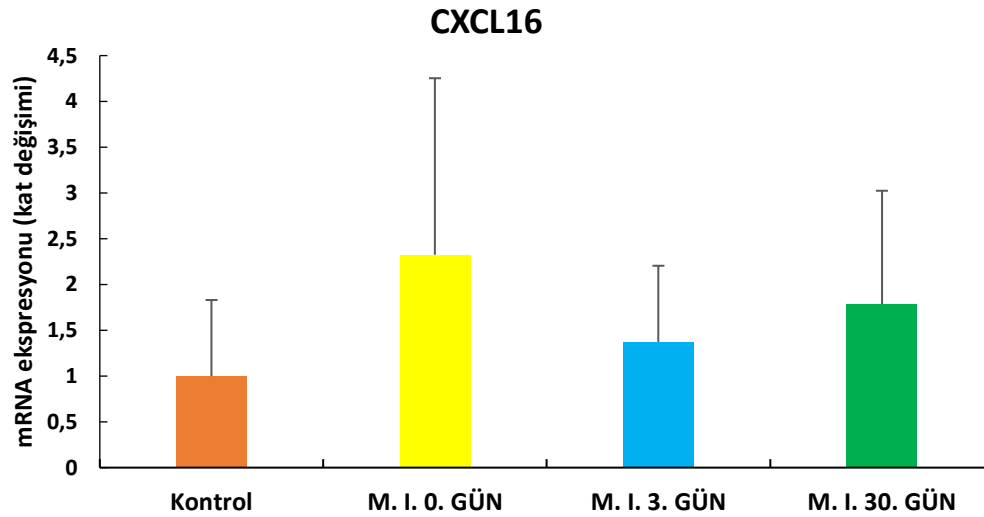


Şekil 4. 15. PBMC hücrelerinde CXCL16 genine ait Cq sonuçları



Şekil 4. 16. CXCL16 genine ait Melting Curve analiz sonuçları

Mİ 0. Grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CXCL16 mRNA ekspresyonunun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir. Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 gen ekspresyonunun yaklaşık olarak %40 oranında azaldığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 ekspresyonunun %23 oranında azaldığı bulunmuştur (Şekil 4. 17.).

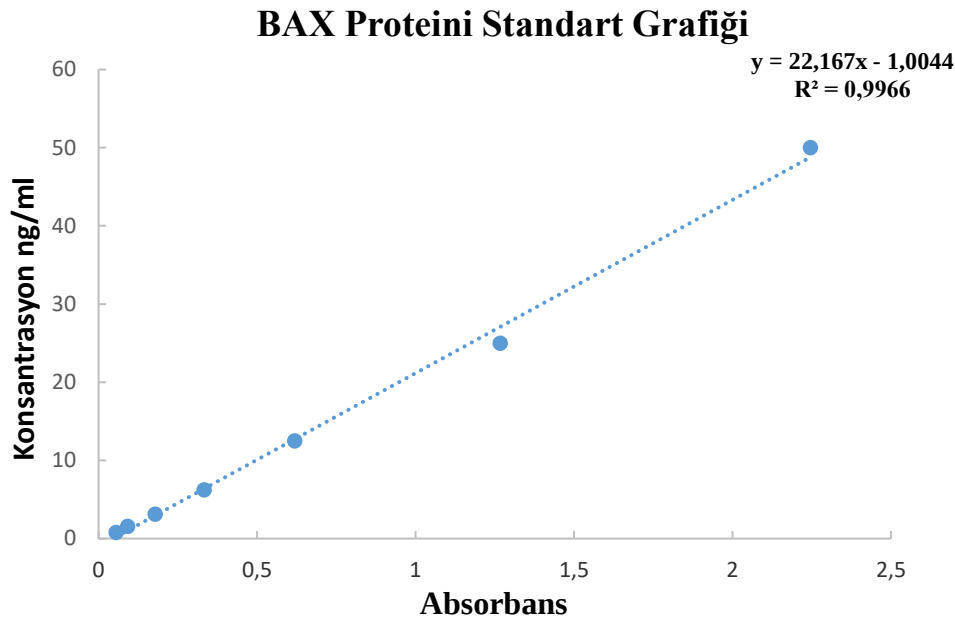


Şekil 4. 17. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin CXCL16 gen ekspresyon düzeylerine etkisi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.5. Mİ Sürecinde Serumdaki Apoptotik Protein Seviyelerinin Değerlendirilmesi

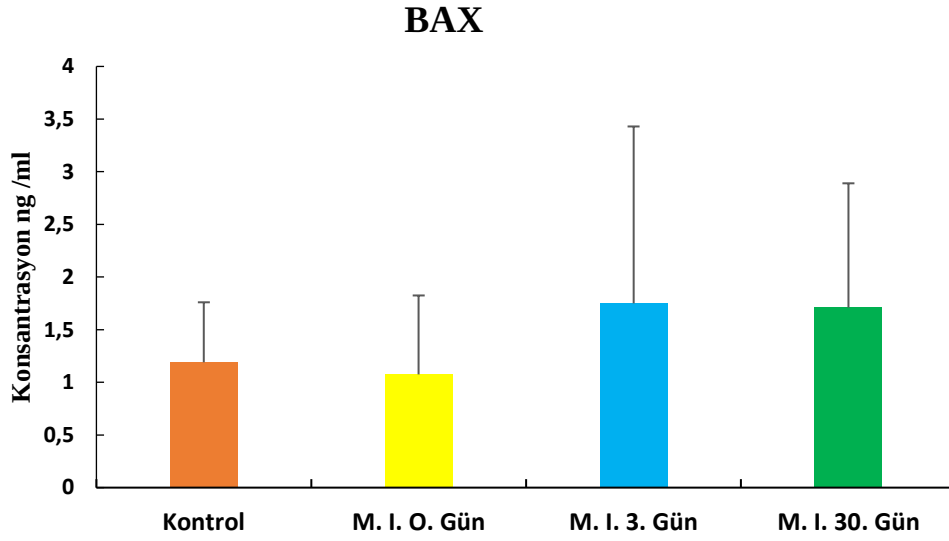
4.5.1. BAX

Serumda bulunan BAX protein miktarı ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbands değerlerine göre Şekil 4. 18.'deki standart grafiği çizilmiştir. Serumda bulunan BAX protein seviyeleri ise bu grafikte bulunan $y = 22,167x - 1,0044$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 4. 18. BAX proteini standart grafiği

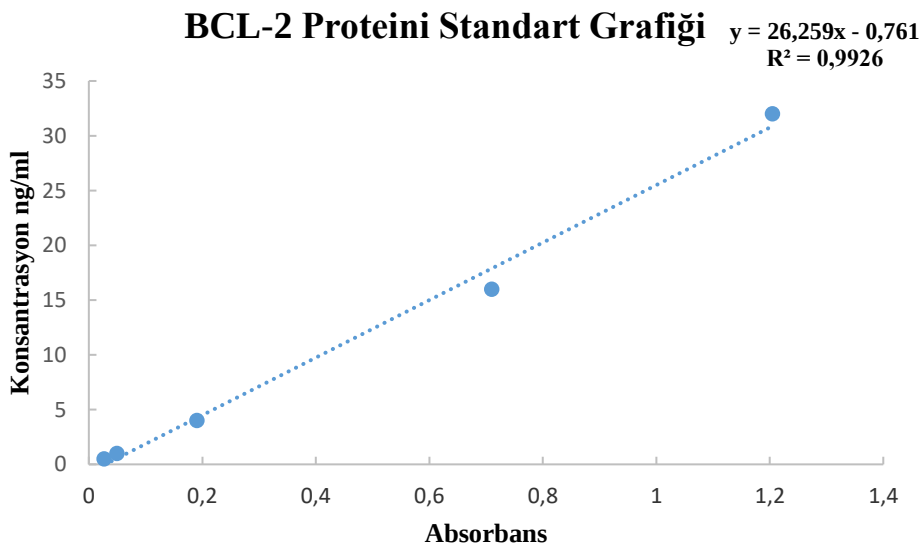
Kontrol ve Mİ 0. grubu karşılaştırıldığında Mİ 0. Gün grubundaki BAX protein miktarı yaklaşık olarak %10 oranında bir azalma göstermiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,7 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,6 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 19.).



Şekil 4. 19. Mİ klinik tablosu olan hastalarda serum BAX protein düzeyleri. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

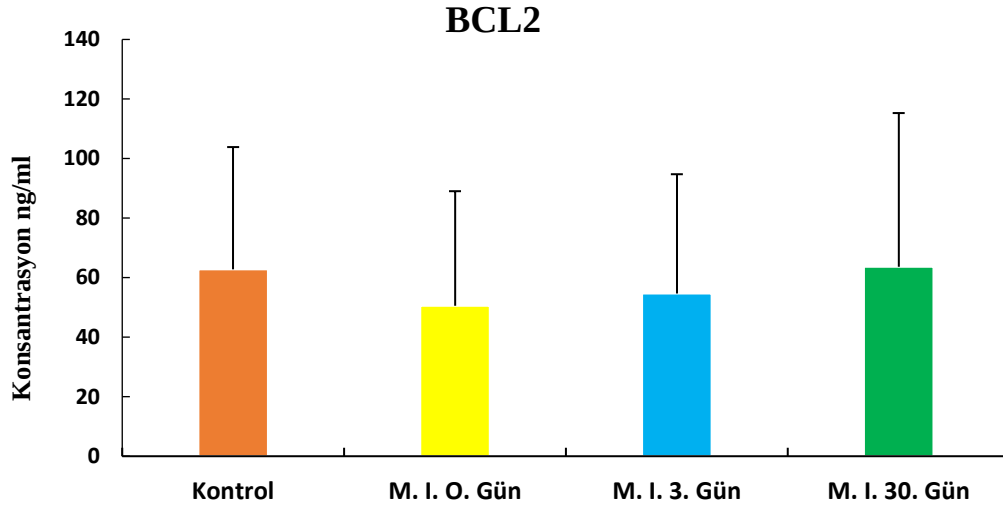
4.5.2. BCL-2

Serumda bulunan BCL-2 protein miktarı ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbans değerlerine göre Şekil 4.20.'deki standart grafiği çizilmiştir. Serumda bulunan BCL-2 protein seviyeleri ise bu grafikte bulunan $y = 26,259x - 0,761$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 4. 20. BCL-2 proteini standart grafiği

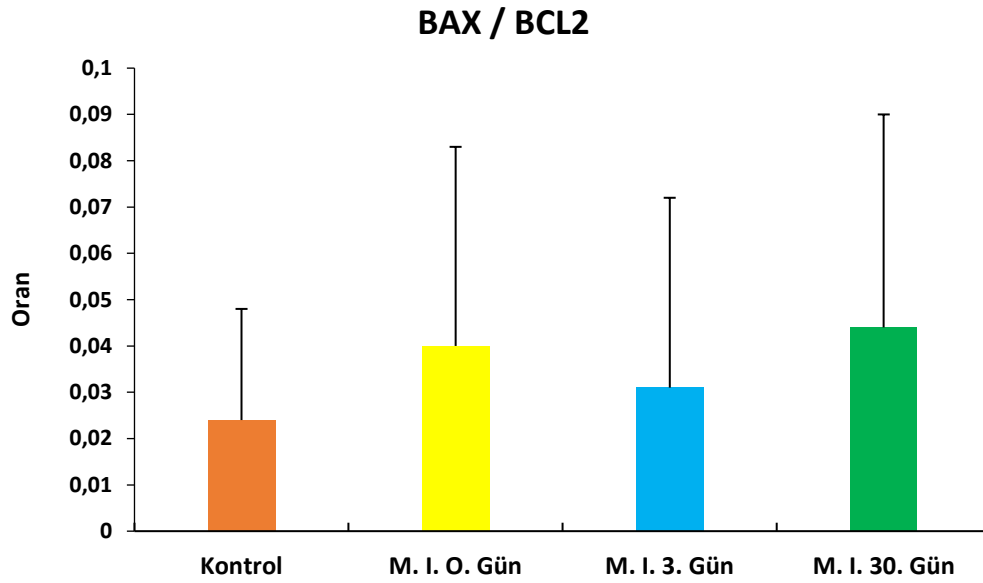
Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının yaklaşık olarak %15 oranında azaldığı gözlenmiştir. Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla yaklaşık olarak 0,1 kat artış olduğu bulunmuştur. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının 0,25 kat arttığı gözlenmiştir (Şekil 4. 21.).



Şekil 4. 21. Mİ klinik tablosu olan hastalarda serum BCL-2 protein düzeyleri. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

4.5.3. BAX / BCL-2 oranı

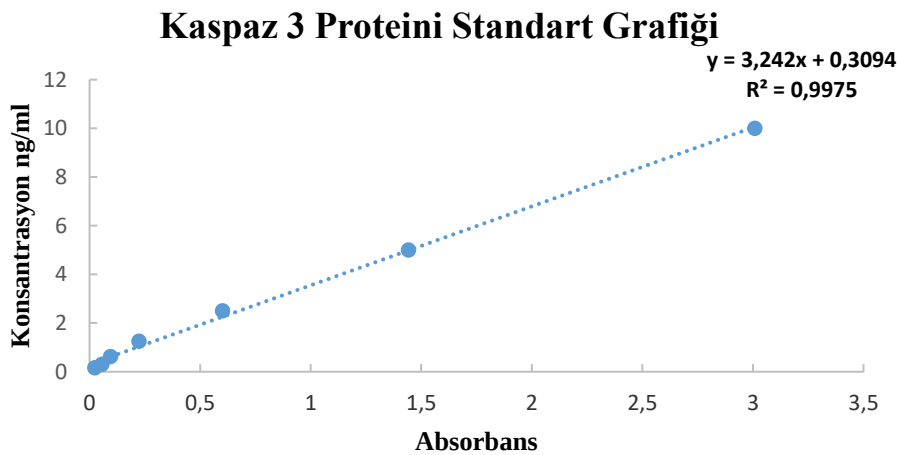
Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında BAX/ BCL-2 oranı kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 2 katına çıktığı bulunmuştur. Aksine Mİ 3. Gün grubunda BAX/ BCL-2 oranı Mİ 0. Gün grubuna göre yaklaşık olarak %25 oranında bir azalma göstermiştir. Ayrıca Mİ 30. Gün grubundaki BAX/ BCL-2 oranının Mİ 0. Gün grubuna göre 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 22.).



Şekil 4. 22. Mİ klinik tablosu olan hastalarda BAX / BCL-2 oranı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

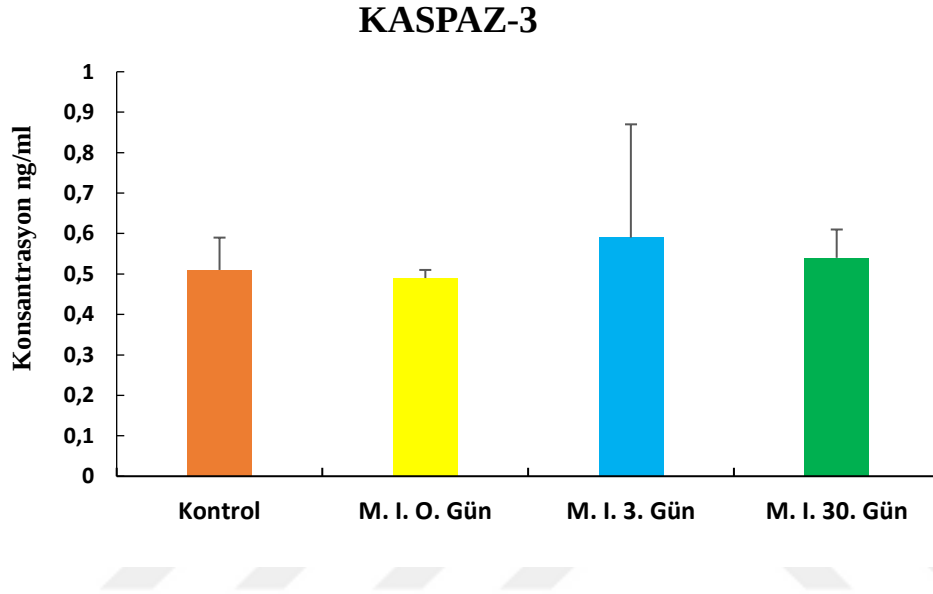
4.5.4. Kaspaz-3

Serumda bulunan kaspaz-3 protein miktarı ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorban değerlerine göre Şekil 4. 23.'deki standart grafiği çizilmiştir. Serumda bulunan kaspaz-3 protein seviyeleri ise bu grafikte bulunan $y = 3,242x + 0,3094$ formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 4. 23. Kaspaz-3 proteini standart grafiği

Mİ 0. Gün grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kaspaz-3 protein miktarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında kaspaz-3 seviyesinin Mİ 0. Gün grubuna göre 1,2 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubunda da Mİ 0. Gün grubuna göre kaspaz-3 protein seviyesinin 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 24.).



Şekil 4. 24. Mİ klinik tablosu olan hastalarda Kaspaz-3 protein düzeyleri. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır, ortalama $\pm$ standart sapma.

5. TARTIŞMA

AMİ genellikle epikardiyal koroner arterlerde akut trombotik tıkanma sonucu oluşan uzamış iskemiyle birlikte geri dönüşümsüz oluşan kalp kası nekrozudur (Thygesen ve diğerleri, 2007). Mİ, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. (Anderson ve Morrow 2017; Mozaffarian, 2015). DSÖ'nün 2019 yılı verilerine göre KVVH tüm küresel ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. 2019 yılında yaklaşık 17,9 milyon insan KVVH'lerden dolayı hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve felç nedeniyle gerçekleşmiştir (WHO, 2021).

AMİ tanısında; öykü, EKG bulguları ve kardiyak belirteçlerden yararlanılmaktadır. Özellikle Mİ tanısı için kullanılan biyobelirteçler CK-MB, LDH, Troponin, Miyogloblin, Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C ve yeni kardiyak biyobelirteçler olarak sıralanabilir (Bostan ve diğerleri, 2020).

Troponin, tropomiyozinle birlikte kalp ve iskelet kasının kasılmasında düzenleyici rol oynayan yapısal bir proteindir. Bununla birlikte kalp kası hasarı için duyarlı ve özgül bir belirteçdir. Total kreatin kinaz ve izoenzimleri (CK-MM, CK-MB ve CK-BB) de kardiyak hasarı tanılamak için kullanılabilir. Özellikle AMİ tanısında toplam CK ve CK-MB seviyeleri birlikte değerlendirilerek iskelet kası hasarı ya da başka rahatsızlıkları olan hastalarda yanlış pozitiflik engellenmeye çalışılır (Sarhene ve diğerleri, 2019). Miyogloblin dokularda bulunan oksijen bağlayıcı bir proteindir. AMİ'deki tanısız değerine ek olarak, hastalığın ciddiyeti ve prognozunu değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır. LDH, CK enzimi kalp dışında böbrekler, beyin, mide ve iskelet kasında yaygın olmaktadır. LDH'nin 5 izoenzimi bulunmaktadır; bunlardan LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi tanısında kullanılmaktadır. Mİ durumunda LDH-1, LDH-2'den daha fazla yükselmektedir. (Aydın ve diğerleri, 2019; Chacko ve diğerleri, 2017).

De Silva ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, acil servise kardiyak iskemi semptomları ile başvuran 259 hastanın hem troponin hem de lipid profil testlerini 105 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Göğüs ağrısı ve pozitif troponin testi (doğrulanmış kardiyak olayla) olan bireylerin yalnızca göğüs ağrısı ile negatif troponin testine sahip hastalar ve kontrol grubuna kıyasla total kolesterol, trigliserid ve LDL

düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu buna karşın HDL düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (De Silva, Kumar, Sathian, 2009). AMİ'nin başlangıcından önceki anjina olarak tanımlanan angina pectoris (pre-IA), miyokard infarktüs üzerinde olumlu etkiler olarak kabul edilmektedir. Kobayashi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, IA öncesi (IA öncesi grup, n = 507) ve IA öncesi olmayan (IA öncesi olmayan grup, n=653) AMİ hastalarını karşılaştırmışlardır. Başvuru sırasındaki bireylerin CK-MB değerlerinin pre-IA grupta pre-IA olmayan gruba kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (Kobayashi ve diğerleri, 2018). Shahbazi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise Mİ teşhisi konmuş (ilk 24 saatte) 40 gönüllü hasta grubunu incelemişlerdir. Tanı sonrasında elde ettikleri verilerde kadınlarda trigliserid, kolesterol ve LDL'nin normal değerlerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında troponinin seviyelerinin 72 saat boyunca önemli ölçüde artmaya devam ettiğini ve CK-MB'nin Mİ sırasında önemli derecede arttığı ancak 72. Saatte ise Mİ başlangıcındaki miktarın 1/3'üne düştüğünü gözlemlemişlerdir (Shahbazi, Maleknia ve Noroozi, 2021). Koroner anjiyografi, aterosklerotik KAH varlığını ve yaygınlığını belirlemek için altın standart testtir (Tavakol, Ashraf ve Brener, 2012). Koroner arter hastalığında asıl önemli olan koroner damarlardaki darlıkların infarktüse yol açmadan tedavi edilmesidir. Bu da öncelikle koroner damarların durumunun görülmesi ile olmaktadır. Bu amaç için kullanılan farklı yöntemler olmakla birlikte (miyokart sintigrafisi, efor testi vs) damar hastalığı olduğundan şüphe edilen hastalarda halen altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemi koroner anjiyografidir (Büyükaşık, 2008).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü reseptör profili ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya koroner anjiyografide koroner tıkalıcı lezyonu olmayan kişiler kontrol grubu olarak alınmıştır. Mİ grubunu ise koroner anjiyografide belirgin koroner tıkalıcı lezyonu olan Mİ klinik tablosuna sahip olan ve perkütan koroner stent implantasyonu yapılan hastalar dahil edilmiştir. Mİ'li hastalardan 0. Gün, 3. Gün ve 30. Gün kan örnekleri alınmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinde kan glukozu, kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, troponin, kreatin kinaz ve CK-MB biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek genel klinik durum değerlendirilmiştir. Rutin biyokimya değerlerinde kontrol ve Mİ grupları arasında glukoz, trigliserid, kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. HDL kolesterol seviyelerinin ise Mİ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Kardiyak

belirteçlere bakıldığında Mİ grubunda troponin, kreatin kinaz ve CK-MB değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur ve bu artış Mİ grubunda tedavi süreci ile birlikte tekrar normal seviyelere inmiştir (Çizelge 4. 1.). Hastaların seçiminde Mİ grubuna dahil edilmede kardiyak belirteçlere ek olarak koroner anjiyografi sonuçları da gözönünde bulundurulmuştur. Anjiyografi sonuçlarında koroner tıkalıcı lezyonu bulunan ve sonrasında perkütan koroner stent implantasyonu uygulanan kişiler çalışma için seçilmiştir.

ÇR'ler farklı ligandlara bağlanma özellikleriyle yabancı ve atık maddelerin toplanarak alınmasını sağlayan integral membran proteinleridir. Bu reseptörler poliyonik ligandlar, apoptotik hücreler, kolesterol esterleri, modifiye lipoproteinler, fosfolipidler, proteoglikanlar, karbonhidratlar, ferritin, bakteriyel ve fungal patojenler gibi pek çok liganda bağlanabilmektedir. ÇR'ler kardiyak yetmezlik, ateroskleroz, alzheimer, obezite, diyabet, immün cevap, inflamasyon, patojen enfeksiyonları ve kanser olmak üzere birçok patofizyolojik olayda rol oynamaktadır (Zani ve diğerleri, 2015). Modifiye olmuş LDL (acLDL ve ox-LDL) özellikle bu ailenin birçok üyesi için önemli bir ligandır. ÇR-A1, LOX-1 ve CD68 ox-LDL'ye seçici iken CD36 ve ÇRG'de ox-LDL-acLDL için tanıma bölgeleri bulunmaktadır. ÇR-F1 reseptörü ise acLDL, ox-LDL ve karbamaylate-LDL'yi tanımaktadır. Bu reseptörlerin hücre yüzeyinde artması hücre içine daha fazla modifiye LDL alınmasına ve sonuç olarak oksidatif stres, köpük hücre oluşumu, platelet aktivasyonu/agregasyon, endotelial disfonksiyon, apoptozis, inflamasyon ve anjiyogenez gibi birçok duruma yol açmaktadır (Kennedy ve diğerleri, 2013; Eom ve diğerleri, 2015; Meier ve diğerleri, 2015).

Lektin benzeri oxLDL reseptörü LOX-1 oxLDL, fosfatidilserin ve bakteriler de dahil olmak üzere çeşitli ligandları bağlayabilmesinin yanı sıra, ısı şoku proteinlerinden HSP70'e bağlanarak dendritik hücrelerin antijen sunmasını sağlar (Mehta ve diğerleri, 2007). Guo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, insanlarda LOX-1 gen polimorfizminin serebral ateroskleroz riskini artırdığını göstermişlerdir (Guo ve diğerleri, 2017). Lu ve arkadaşları kalıcı koroner arter ligasyonu tarafından indüklenen miyokard hasarı ve fonksiyonun modülasyonunu incelemişlerdir. LOX-1 gen delesyonunun miyokardiyal hasarı azalttığı ve kalp fonksiyonlarını iyileştirerek farelerin sağkalımını artırdığını bildirmişlerdir (Lu ve diğerleri, 2012). Mehta ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen ve genetik yolla LDL

reseptör eksikliği oluşturulan farelerde artan p38, mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) düzeylerinin aynı farelerde LOX-1 gen delesyonuyla azaldığı ve ateroskleroz gelişimini önlediğini göstermişlerdir (Mehta ve diğerleri, 2007).

CD36 ilk olarak trombospodin reseptörü olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bunun yanında uzun zincirli yağ asitleri, ox-LDL, acLDL, anyonik ve okside fosfolipitler, amiloid proteinler, ileri oksidasyon protein ürünleri, ileri glikasyon son ürünleri, integrinler, apoptotik hücreler, plasmodium falciparum ile enfekte olmuş kırmızı kan hücreleri, stafilokok ve mikobakterilerin hücre duvarı bileşenleri gibi birçok farklı liganda bağlanarak bu yapıların ortadan kaldırılmasını sağladığı bildirilmiştir (Wang ve Li, 2019).

Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ateroskleroz gelişen farelere tanshinon IIA uygulamasının serum ox-LDL düzeyleri ile aortta CD36 ve ÇR-A mRNA düzeylerinde düşüşe bağlı olarak aterosklerotik lezyonlarda azalmaya sebep olduğu belirtilmektedir (Tang ve diğerleri, 2011). Ackers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insan karotis aterosklerotik dokusundaki makrofajlarda CD36 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir (Ackers ve diğerleri, 2018). Bunun yanında Yazgan ve arkadaşları tavşanlarda yapılan hiperkolesterolemi modelinde CD36'nın hem aortta hem de periferik mononükleer kan hücrelerinde arttığını gözlemlemişlerdir (Yazgan ve diğerleri, 2018). Aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde kritik bir öneme sahip olan köpük hücre oluşumu hastalığın prognozunda da oldukça önemlidir. Köpük hücre oluşumundaki kritik adım oxLDL'nin çöpçü reseptör vasıtasıyla makrofajlar tarafından hücre içine alınmasıdır (Silverstein ve Febbraio, 2000). Öyle ki Rahaman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada makrofajlara oxLDL uygulamasının c-Jun N-terminal kinaz (JNK 1/2) fosforilasyonunu artırdığı, ÇR-B sınıfı çöpçü reseptör olan CD36 geninden yoksun makrofajlarda ise JNK 1/2 fosforilasyonunu arttırmadığını belirtmişlerdir (Rahaman ve diğerleri, 2006).

CD68 ox-LDL, lektinler ve selektinleri ligand olarak bağlayabilmekte, ayrıca fagositoz ve kemik rezorbsiyonuna aracılık edebilmektedir (Song, Lee ve Schindler, 2011). Song ve arkadaşları kolesterol içeriği yüksek yem ile beslenen ApoE knockout farelere rekombinant CD68 verilmesinin aort kökünde T lenfosit ve makrofajların infiltrasyonunu baskıladığı, aortta ve aort kökündeki plak genişlemesinde önemli azalmaya yol açtığını belirtmişlerdir.

Ek olarak, ox-LDL bağlanma kapasitenin CD68 geninden yoksun fare makrofajlarında değişmediğini ifade etmişlerdir (Song ve diğerleri, 2011). Zeibig ve arkadaşları ise ApoE (-/-) knockout farelerle yapılan bir çalışmada çözünür rekombinant ÇR-D1 verilmesinin köpük hücre insidansı ve abdominal aort plak gelişimini azalttığını göstermişlerdir (Zeibig ve diğerleri, 2011). Ren ve arkadaşları yapmış oldukları toplam 43 hastanın katıldığı bir çalışmada immünohistokimyasal boyama sonucunda karotis aterosklerotik plaklarında CD68'in miktarının arttığını belirtmişlerdir (Ren ve diğerleri, 2013).

CXCL16 özellikle fosfatidilserin ve oxLDL gibi ligandların tanınmasında görev almaktadır. Bunun yanında bakteriyel antijenlerin tanınmasını da sağlamaktadır (M. Gursel, I. Gursel, Mostowski ve Klinman, 2006; Sheikine ve Sirsjö, 2008). Lehrke ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonucunda CXCL16'nın insan aterosklerozunda, özellikle akut koroner sendromda proinflamatuvar bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (Lehrke ve diğerleri, 2007). Borst ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla CXCL16'nın inflamatuvar kardiyomiyopatili hastalarda inflamatuvar olmayan kardiyomiyopatili hastalara kıyasla anlamlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, akut miyokarditli hastalar interstisyel hücrelerin içinde ve yanında CXCL16 ekspresyonu sergilediği için CXCL16'nın akut miyokarditin hassas bir belirteci olabileceğini belirtmişlerdir (Borst ve diğerleri, 2014). Bunun yanında Liu yapmış olduğu bir çalışmada serebral infarktüsli hastalarda serum CXCL16 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek oranda eksprese edildiğini ve hastalık şiddeti ile arttığını belirtmiştir (Liu, 2021).

Bu kapsamda çalışmamızda Mİ sürecinde dolaşımda bulunan periferik mononükleer hücrelerdeki LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gibi çöpçü reseptörlerin gen ekspresyonlarındaki değişimler qPCR yöntemi ile ölçülmüştür. Mİ 0. Gün grubunda kontrol grubuna kıyasla LOX-1 gen ekspresyonunun 2 katına çıktığı gözlenmiştir. Bunun yanında LOX-1 gen ekspresyonunun Mİ 3. Gün grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla 0,1 kat arttığı gözlenmiştir. Mİ 0. Gün grubu ile Mİ 30. Gün grubu karşılaştırıldığında ise LOX-1 mRNA ekspresyonunun Mİ 30. Gün grubunda %60 oranında azaldığı gözlenmiştir (Şekil 4. 8.). Kontrol ve Mİ 0. Gün grubu karşılaştırıldığında CD36 mRNA ekspresyonunun Mİ 0. Gün grubunda %15 oranında azaldığı gözlenmiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun 1,5 katına çıktığı gözlenmiştir.

Benzer olarak Mİ 30. Gün grubu değerlendirildiğinde Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun yaklaşık 2 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 11.). Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonunun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 3. Gün grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonunun yaklaşık olarak 0,4 kat kadar arttığı gözlenmiştir. Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında ise Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonunun yaklaşık olarak 1,8 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4.14.). Mİ 0. Grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CXCL16 mRNA ekspresyonunun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir. Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 gen ekspresyonunun yaklaşık olarak %40 oranında azaldığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 ekspresyonunun %23 oranında azaldığı bulunmuştur (Şekil 4. 17.). Kontrol grubu ile Mİ grubu karşılaştırıldığında LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca 0. Gün, 3. Gün ve 30. Gün örneklerinde gen ekspresyonları değerlendirildiğinde zamana bağlı olarak da anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Bu sonuçlar özellikle, hastalarda kan total kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığından dolayı ÇR ekspresyonlarının da paralel şekilde değişmediğini düşündürmektedir.

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir. Apoptotik hücre ölümü dış yol (ekstrinsik) ve iç yol (intrinsik) olarak iki şekilde indüklenmektedir. Apoptotik hücre ölümünde mitokondri merkezi rol oynamaktadır. Özellikle stres gibi durumlarda oluşan uyarı mitokondriden hücre sitoplazmasına sitokrom c'nin salınmasına neden olur. Bu durum apoptozom oluşumunu sağlayarak kaspaz-9 üzerinden kaspaz- 3'ü aktifleştirerek apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesine sebep olur (Gupta ve ark., 2009; Brunelle ve Letai, 2009). Apoptotik hücre ölümünde sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya geçmesi BCL-2 protein ailesi tarafından sıkı şekilde yönetilmektedir. Oksidatif stres durumlarında proapoptotik Bax veya Bak proteinlerinin ekspresyonları artarak multimerik kanallar oluşturmakta ve bu durum sitokrom c'nin sitoplazmaya çıkışını sağlayarak apoptotik hücre ölümünde artışa neden olmaktadır (Hochman ve diğerleri, 1998; Kubli ve diğerleri, 2008). Apoptoz normal miyokarda çok nadirdir ve %0.001-0.002 oranında olduğu bildirilmiştir (Favaloro, Allocati, Graziano, Di Ilio ve De Laurenzi, 2012). Ancak kronik stres arttığında bu oran artarak çeşitli kardiyak ve vasküler hastalıklara neden olmaktadır (Kültürsay ve Kayıkçıoğlu, 2002).

Oksijen, besin ve yaşam faktörlerinin eksikliğinde gerçekleşen iskemi/reperfüzyon uzun süreli olduğunda nekrozu arttırırken kısa süreli olduğunda apoptozu arttırmaktadır. Cheng ve arkadaşlarının ratlarla yapmış oldukları bir çalışmada %2 kolesterol içeren diyet ile beslenmenin kontrol grubuna göre kalbin sol ventrikülünde apoptotik proteinlerin ekspresyonlarının önemli derecede arttığını bildirmişlerdir (Cheng ve ark., 2013). Osipov ve arkadaşlarının yukatan domuzlarında yaptıkları bir çalışmada hiperkolesteroleminin kontrol grubuna göre kalp dokusunda PARP, kaspaz 3 ve Bnip-3 gibi proapoptotik faktörleri artırdığı, BCL-2 antiapoptotik proteinini ise azaltarak apoptotik hücre ölümünü tetiklediği ve bu durumun miyokardiyal infarktüs alanlarında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Osipov ve ark., 2009). Benzer olarak Hochhauser ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada BAX geninin eksikliğinin farelerde I/R ve Mİ sonrasında infarktüs boyutunu ve kardiyak disfonksiyonu azalttığını göstermişlerdir (Hochhauser ve diğerleri, 2007). Chen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, BCL-2'nin aşırı ekspresyonunun olduğu transgenik fare modelinde BCL-2 artışının infarktüs boyutunu kardiyak miyosit apoptozunu ve I/R'yi takiben kardiyak disfonksiyonu önemli ölçüde azalttığını ve kardiyoprotektif bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (Chen ve diğerleri, 2001). Ayrıca Penumathsa ve arkadaşları ratlarda yapılan bir çalışmada hiperkolesteroleminin kontrol grubuna göre kalp dokusunda apoptozisi ve paralel olarak infarktüs alanlarını anlamlı düzeyde artırdığını gözlemişler, ancak kombine statin ve resveratrol tedavisi ile hiperlipideminin azaldığı bu durumda apoptozu ve beraberinde infarktüs alanlarını azalttığını bildirmişlerdir (Penumathsa ve ark., 2007). Dahası Liao ve arkadaşları ratlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada Mİ grubunda özellikle kalp dokusunda kaspaz-3 ve BAX protein seviyeleri artarken tam tersi BCL-2 seviyelerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (Liao ve diğerleri, 2018). Bunun yanında Liu sıçanlarda yapılan AMI modelinde kaspaz-3'ün azalmasının infarktüs boyutunu küçülttüğünü, miyositlerin apoptotik indeksini düşürdüğünü ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir (Liu, 2014). Benzer olarak Condorelli ve arkadaşları farelerle yapmış oldukları bir başka çalışmada ise infarktüs boyutunun artmasının kaspaz-3 seviyesi ile birlikte paralel olarak artış gösterdiğini belirtmişlerdir. (Condorelli ve diğerleri, 2001). Zhua ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada 12 hafta %2 kolesterol içeren diyet ile beslenen domuzlarda kontrol grubuna göre oksidatif stresin ve beraberinde kardiyak miyosit apoptozun arttığını bu durumda diastolik disfonksiyonla sonuçlandığını göstermişlerdir (Zhua ve diğerleri, 2007). Zheng ve arkadaşları farelerle yapmış oldukları bir çalışmada ise doksorubisin

verilmesi ile oluşan kardiyotoksisite gelişimiyle birlikte BNIP3 ve kaspaz-3 proteinlerinin arttığını gözlemlemiştir (Zheng ve diğerleri, 2020).

Çalışmamızda akut miyokard infarktüsü ve koroner stentleme sonrasındaki süreçte apoptotik protein düzeylerinin nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir. Serumdaki BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür. Kontrol ve Mİ 0. Gün grubu karşılaştırıldığında Mİ 0. Gün grubundaki BAX protein miktarı yaklaşık olarak %10 oranında bir azalma göstermiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,7 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,6 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 19.). Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının yaklaşık olarak %15 oranında azaldığı gözlenmiştir. Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla yaklaşık olarak 0,1 kat artış olduğu bulunmuştur. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının 0,25 kat arttığı gözlenmiştir (Şekil 4. 21.). Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında BAX/ BCL-2 oranı kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 2 katına çıktığı bulunmuştur. Aksine Mİ 3. Gün grubunda BAX/ BCL-2 oranı Mİ 0. Gün grubuna göre yaklaşık olarak %25 oranında bir azalma göstermiştir. Ayrıca Mİ 30. Gün grubundaki BAX/ BCL-2 oranı Mİ 0. Gün grubuna göre 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 22.). Mİ 0. Gün grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kaspaz-3 protein miktarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında kaspaz-3 seviyesinin Mİ 0. Gün grubuna göre 1,2 katına çıktığı gözlenmiştir. Benzer olarak Mİ 30. Gün grubunda da Mİ 0. Gün grubuna göre kaspaz-3 protein seviyesi 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4. 24). Ancak kontrol grubu ile miyokard infarktüsli grup arasında BAX, BCL-2 ve kaspaz-3 protein ifadelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, bu apoptotik protein ifadelerinde 0. Gün, 3. Gün ve 30. Gün grubunda zamana bağlı olarak da anlamlı bir değişim bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİ

Yapmış olduğumuz çalışmada elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda; AMİ sırasında ÇR ekspresyonlarının değişiminde önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bunun sebebi muhtemelen hastalarda kan kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığından dolayı ÇR ekspresyonlarının da paralel şekilde değişmediğini düşündürmektedir. Bunun yanında apoptotik protein ekspresyonlarında AMİ ile değişmediği gözlenmiştir. Bu durumda apoptotik hücre ölümünden ziyade nekrotik hücre ölümünün baskın olduğunu göstermektedir. Ancak daha doğru sonuçlar elde edebilmek adına örneklem grubunun büyütülerek daha geniş kitlelerde çalışılması gerekmektedir. Geniş hasta profillerinde kan lipidleri ile bu reseptörler arasındaki yapılacak korelasyonlar muhtemelen ileride kalp krizi için bu moleküllerin biyobelirteçler olup olmadığı hakkında daha net bilgiler verebilecektir.

KAYNAKLAR

- Abdallah, M. S., Wang, K., Magnuson, E. A., Spertus, J. A., Farkouh, M. E., Fuster, V., Cohen, D. J. and FREEDOM Trial Investigators (2013). Quality of Life after PCI vs CABG Among Patients with Diabetes and Multivessel coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 310(15), 1581–1590.
- Ackers, I., Szymanski, C., Duckett, K. J., Consitt, L. A., Silver, M. J. and Malgor, R. (2018). Blocking Wnt5a Signaling Decreases CD36 Expression and foam Cell Formation in Atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 34, 1–8.
- Amani, S., Faraji, G., Mehrabadi, H. K., Abrinia, K. and Ghanbari, H. (2017). A Combined Method for Producing High Strength and Ductility Magnesium Microtubes for Biodegradable Vascular Stents Application. *Journal of Alloys and Compounds*, 723, 467–476.
- Anderson, J. L. and Morrow, D. A. (2017). Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 376(21), 2053–2064.
- Antman E and Braunwald E. (2001). Acute Myocardial Infarction, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1114- 1231.
- Ashen, M. D. and Blumenthal, R. S. (2005). Clinical Practice. Low HDL Cholesterol Levels. *The New England Journal of Medicine*, 353(12), 1252–1260.
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ. and Yardim, M. (2019). Biomarkers in Acute Myocardial Infarction: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 1.
- Behera, S. S., Pramanik, K. and Nayak, M. K. (2015). Recent Advancement in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Conventional Therapy to Nanotechnology. *Current pharmaceutical design*, 21(30), 4479–4497.
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
- Berezin, A. E. and Berezin, A. A. (2020). Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*, 1215802.
- Berwin, B., Hart, J. P., Rice, S., Gass, C., Pizzo, S. V., Post, S. R. and Nicchitta, C. V. (2003). Scavenger Receptor-A Mediates gp96/GRP94 and Calreticulin Internalization by Antigen-presenting Cells. *The EMBO journal*, 22(22), 6127–6136.

- Bhargava, S., de la Puente-Secades, S., Schurgers, L. and Jankowski, J. (2022). Lipids and Lipoproteins in Cardiovascular Diseases: a Classification. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 33(6), 409–423.
- Bianco, V., Kilic, A., Gleason, T. G., Aranda-Michel, E., Wang, Y., Navid, F. and Sultan, I. (2021). Timing of Coronary Artery Bypass Grafting after Acute Myocardial Infarction May not Influence Mortality and Readmissions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 161(6), 2056–2064.e4.
- Biasucci, L. M., Koenig, W., Mair, J., Mueller, C., Plebani, M., Lindahl, B., Rifai, N., Venge, P., Hamm, C., Giannitsis, E., Huber, K., Galvani, M., Tubaro, M., Collinson, P., Alpert, J. S., Hasin, Y., Katus, H., Jaffe, A. S. and Thygesen, K. (2013) Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *European Heart Journal*, 34(48), 3687-90.
- Bink, N., Mohan, V. B. and Fakirov, S. (2021). Recent Advances in Plastic Stents: A Comprehensive Review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70(1), 54-74.
- Bonyan, F. A., Shareef, L. G. and Al-waily, A. (2020). The Immediate Outcome of Thrombolytic Therapy in ST-elevation Myocardial Infarction. *Medical Science*, 24(105), 2979-2984.
- Borrelli, M. A., Turnquist, H. R. and Little, S. R. (2021). Biologics and Their Delivery Systems: Trends in Myocardial Infarction. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 181–215.
- Borst, O., Schaub, M., Walker, B., Sauter, M., Muenzer, P., Gramlich, M., Mueller, K., Geisler, T., Lang, F., Klingel, K., Kandolf, R., Bigalke, B., Gawaz, M. and Zuern, C. S. (2014). CXCL16 is a Novel Diagnostic Marker and Predictor of Mortality in Inflammatory Cardiomyopathy and Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, 176(3), 896–903.
- Bostan, M. M., Stătescu, C., Anghel, L., Șerban, I. L., Cojocaru, E. and Sascău, R. (2020). Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers-The Key Link between Pathophysiology and Clinic. *Biomolecules*, 10(11), 1587.
- Brophy, M. L., Dong, Y., Wu, H., Rahman, H. N., Song, K. and Chen, H. (2017). Eating the dead to keep atherosclerosis at bay. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 4, 2.
- Brunelle, J. K. and Letai, A. (2009). Control of Mitochondrial Apoptosis by the Bcl-2 Family. *Journal of Cell Science*, 122(4), 437-41.
- Burlen, J., Cholin, L., Ruzieh, M. and Dasa, O. (2017). Intravenous Tissue Plasminogen Activator as Provocateur of Myocardial Infarction. *American Journal of Therapeutics*, 24(4), e489–e490.

- Büyükaşık, Ö. (2008). Koroner Anjiyografi Olacak Hastalarda Sağlık Eğitiminin Anksiyete Düzeyi Üzerine Etkisi (Doctoral Dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey).
- Canton, J., Neculai, D. and Grinstein, S. (2013). Scavenger Receptors in Homeostasis and Immunity. *Nature Reviews. Immunology*, 13(9), 621–634.
- Cao, M., Luo, H., Li, D., Wang, S., Xuan, L. and Sun, L. (2022). Research Advances on Circulating Long Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *International Journal of Cardiology*, 353, 109–117.
- Chacko, L., P Howard, J., Rajkumar, C., Nowbar, A. N., Kane, C., Mahdi, D., Foley, M., Shun-Shin, M., Cole, G., Sen, S., Al-Lamee, R., Francis, D. P. and Ahmad, Y. (2020). Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 13(2), e006363.
- Chacko, S., Haseeb, S., Glover, B. M., Wallbridge, D., Harper, A. (2017). The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Risk Stratification of Acute Coronary Syndrome. *Future Science OA*. 27;4(1): FSO251.
- Chai, J., Du, C., Wu, J. W., Kyin, S., Wang, X. and Shi, Y. (2000). Structural and Biochemical Basis of Apoptotic Activation by Smac/DIABLO. *Nature*, 406(6798), 855–862.
- Chang, M., Lee, C. W., Ahn, J. M., Cavalcante, R., Sotomi, Y., Onuma, Y., Zeng, Y., Park, D. W., Kang, S. J., Lee, S. W., Kim, Y. H., Park, S. W., Serruys, P. W. and Park, S. J. (2016). Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stents Implantation for Previous Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*, 118(1), 17–22.
- Chen, Y., Wan, F., Jiang, L., Chen, S., Wang, X. and Shen, D. (2003). *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences*, 35(5), 512–514.
- Chen, Z., Chua, C. C., Ho, Y. S., Hamdy, R. C. and Chua, B. H. (2001). Overexpression of Bcl-2 Attenuates Apoptosis and Protects Against Myocardial I/R Injury in Transgenic Mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 280(5), H2313–H2320.
- Chen, Z., Venkat, P., Seyfried, D., Chopp, M., Yan, T. and Chen, J. (2017). Brain–heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke. *Circulation Research*, 121(4), 451–468.
- Cheng, Y. C., Chang, M., Tsai, C. C., Chen, T. S., Fan, C. C., Lin, C. C., Lai, C. H., Tsaig, F. J., Linh, J. A. and Huang, C. Y. (2013). Garlic Oil Attenuates the Cardiac Apoptosis in Hamster-fed with Hypercholesterol Diet. *Food Chemistry*. 136(3-4), 1296–1302.

- Chistiakov, D. A., Killingsworth, M. C., Myasoedova, V. A., Orekhov, A. N. and Bobryshev, Y. V. (2017). CD68/macrosialin: Not Just a Histochemical Marker. *Laboratory Investigation*, 97(1), 4-13.
- Clarke, M., Bennett, M. and Littlewood, T. (2007). Cell Death in the Cardiovascular System. *Heart*, 93(6), 659-664.
- Condorelli, G., Roncarati, R., Ross, J. Jr., Pisani, A., Stassi, G., Todaro, M., Trocha, S., Drusco, A., Gu, Y., Russo, M. A., Frati, G., Jones, S. P., Lefer, D. J., Napoli, C. and Croce, C.M. (2001) Heart-targeted Overexpression of Caspase3 in Mice Increases Infarct Size and Depresses Cardiac Function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17), 9977-82.
- Cormack, D. H. (1987). *Han's Histology*, 9 th Ed. Lippincott Co, Philadelphia.
- Crow, M. T., Mani, K., Nam, Y. J. and Kitsis, R. N. (2004). The Mitochondrial Death Pathway and Cardiac Myocyte Apoptosis. *Circulation Research*, 95(10), 957–970.
- Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A. and Adams, J. M. (2014). Control of Apoptosis by the BCL-2 Protein Family: Implications for Physiology and Therapy. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 15(1), 49–63.
- Dahlöf B. (2010). Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *The American Journal of Cardiology*, 105(1 Suppl), 3A–9A.
- Danial, N. N. (2007). BCL-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death. *Clinical Cancer Research*, 13(24), 7254-7263.
- Danial, N. N. and Korsmeyer, S. J. (2004). Cell Death: Critical Control Points. *Cell*, 116(2), 205-219.
- D'Autréaux, B. and Toledano, M. B. (2007). ROS as Signalling Molecules: Mechanisms That Generate Specificity in ROS Homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 8(10), 813–824.
- De Silva, L. D. R., Kumar, A. and Sathian, B. (2009). The Significance of Lipid Profile and Positive Troponin in Predicting Cardiac Event. *Kathmandu University Medical Journal*, 7(3), 263-267.
- Demir Korkmaz F. (2016). *Kalp Damar Sistemi Cerrahisinde Bakım*. Eti Aslan F. (Ed.), *Cerrahi bakım vaka analizleriyle birlikte*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitap Evi. 699-812.
- Dewson, G. and Kluc, R. M. (2010). Bcl-2 Family-regulated Apoptosis in Health and Disease. *Cell Health and Cytoskeleton*, 2, 9-22.
- Dhingra, R. and Vasan, R. S. (2012). Age as a Risk Factor. *The Medical Clinics of North America*, 96(1), 87–91

- Dickinson, B. C. and Chang, C. J. (2011). Chemistry and Biology of Reactive Oxygen Species in Signaling or Stress Responses. *Nature Chemical Biology*, 7(8), 504–511.
- Diehm, C., Lange, S., Darius, H., Pittrow, D., Von Stritzky, B., Tepehl, G., Haberl L. R., Allenberg J. R., Dasch B. and Trampisch, H. J. (2006). Association of Low Ankle Brachial Index with High Mortality in Primary Care. *European Heart Journal*, 27(14), 1743-1749.
- Ding, Z., Luo, N., Kong, Y., Li, J., Zhang, Y., Cao, F. and Ye, J. (2016). Scavenger Receptor Class B, Type I, a CD36 Related Protein in *Macrobrachium nipponense*: Characterization, RNA Interference, and Expression Analysis with Different Dietary Lipid Sources. *International journal of Genomics*, 2016, 6325927.
- Doenst, T., Haverich, A., Serruys, P., Bonow, R. O., Kappetein, P., Falk, V. and Sigusch, H. (2019). PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(8), 964-976.
- Drummond, R. A. and Brown, G. D. (2011). The Role of Dectin-1 in the Host Defence Against Fungal Infections. *Current Opinion in Microbiology*, 14(4), 392–399.
- Dunne, D. W., Resnick, D., Greenberg, J., Krieger, M. and Joiner, K. A. (1994). The Type I Macrophage Scavenger Receptor Binds to Gram-positive Bacteria and Recognizes Lipoteichoic Acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(5), 1863–1867.
- Dülek, H., Tuzcular Vural, E. Z. ve Gönenç, I. (2018). Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9(2), 53-58.
- Eckhardt, E. R., Cai, L., Sun, B., Webb, N. R. and van der Westhuyzen, D. R. (2004). High Density Lipoprotein uptake by Scavenger Receptor SR-BII. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 14372–14381.
- Egaña-Gorroño, L., López-Diez, R., Yepuri, G., Ramirez, L. S., Reverdatto, S., Gugger, P. F., ShekhtmanÇ, A., Ramasamy, R. and Schmidt, A. M. (2020). Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights From Human Subjects and Animal Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 37.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
- Eom, M., Hudkins, K. L. and Alpers, C. E. (2015). Foam Cells and the Pathogenesis of Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(3), 245.
- Etzerodt, A. and Moestrup, S. K. (2013). CD163 and Inflammation: Biological, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(17), 2352–2363.

- Fabrick, B. O., van Bruggen, R., Deng, D. M., Ligtenberg, A. J., Nazmi, K., Schornagel, K., Vloet, R. P., Dijkstra, C. D. and van den Berg, T. K. (2009). The Macrophage Scavenger Receptor CD163 Functions as an Innate Immune Sensor for Bacteria. *Blood*, 113(4), 887–892.
- Favaloro, B., Allocati, N., Graziano, V., Di Ilio, C. and De Laurenzi, V. (2012). Role of Apoptosis in Disease. *Aging (Albany NY)*, 4(5), 330–349.
- Fawcett, D. W. (1994). *A Textbook of Histology*, 12th Ed., Chapman Hall, New York. p.403.
- Foidart, P., Yip, C., Radermacher, J., Blacher, S., Lienard, M., Montero-Ruiz, L., Maquoi, E., Montaudon, E., Château-Joubert, S., Collignon, J., Coibion, M., Jossa, V., Marangoni, E., Noël, A., Sounni, N. E. and Jerusalem, G. (2019). Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in Triple-Negative Breast Cancer Strongly Sensitizes Tumors to Erlotinib and Palbociclib Combination Therapy. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 25(6), 1838–1850.
- Frenkel, D., Wilkinson, K., Zhao, L., Hickman, S. E., Means, T. K., Puckett, L., Farfara, D., Kingery, N. D., Weiner, H. L. and El Khoury, J. (2013). Scara1 Deficiency Impairs Clearance of Soluble Amyloid- β by Mononuclear Phagocytes and Accelerates Alzheimer's-like Disease Progression. *Nature communications*, 4, 2030.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J. M., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., Blagosklonny, M. V., Dawson, T. M., Dawson, V.L., El-Deiry, W. S., Fulda, S., Gottlieb, E., Green, D. R., Hengartner, M. O., Kepp, O., Knight, R. A., Kumar, S., Lipton, S. A., Lu, X., Madeo, F., Malorni, W., Mehlen, P., Nunez, G., Peter, M. E., Piacentini, M., Rubinsztein, D. C., Shi, Y., Simon, H. U., Vandenabeele, P., White, E., Yuan, J., Zhivotovsky, B., Melino, G. and Kroemer, G. (2012). Molecular Definitions of Cell Death Subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death and Differentiation*, 19, 107–120.
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C. and Haaf, P. (2017). Cardiac Biomarkers of Acute Coronary Syndrome: From History to High-sensitivity Cardiac Troponin. *Internal and Emergency Medicine*, 12(2), 147–155.
- Ghani, F., Wu, A. H., Graff, L., Petry, C., Armstrong, G., Prigent, F. and Brown, M. (2000). Role of Heart-type Fatty Acid-binding Protein in Early Detection of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*, 46(5), 718-719.
- Ghosh, A., Murugesan, G., Chen, K., Zhang, L., Wang, Q., Febbraio, M., Anselmo, R. M., Marchant, K., Barnard, J. and Silverstein, R. L. (2011). Platelet CD36 Surface Expression Levels Affect Functional Responses to Oxidized LDL and are Associated with Inheritance of Specific Genetic Polymorphisms. *Blood*, 117(23), 6355–6366.

- Gidlöf, O., Smith, J. G., Miyazu, K., Gilje, P., Spencer, A., Blomquist, S. and Erlinge, D. (2013). Circulating Cardio-enriched MicroRNAs are Associated with Long-term Prognosis Following Myocardial Infarction. *BioMed Central Cardiovascular Disorders*, 13, 12.
- Goldblatt, Z. E., Cirka, H. A. and Billiar, K. L. (2021). Mechanical Regulation of Apoptosis in the Cardiovascular System. *Annals of Biomedical Engineering*, 49(1), 75–97.
- Gollapudi, R. R., Teirstein, P. S., Stevenson, D. D. And Simon, R. A. (2004). Aspirin Sensitivity: Implications for Patients with Coronary Artery Disease. *JAMA*, 292(24), 3017–3023.
- Gowen, B. B., Borg, T. K., Ghaffar, A. and Mayer, E. P. (2001). The Collagenous Domain of Class A Scavenger Receptors is Involved in Macrophage Adhesion to Collagens. *Journal of leukocyte biology*, 69(4), 575–582.
- Gratchev, A., Sobenin, I., Orekhov, A. and Kzhyshkowska, J. (2012). Monocytes as a Diagnostic Marker of Cardiovascular Diseases. *Immunobiology*, 217(5), 476–482.
- Guo, L., Chen, M., Song, Z., Daugherty, A. and Li, X. A. (2011). C323 of SR-BI is Required for SR-BI-mediated HDL Binding and Cholesteryl Ester Uptake. *Journal of Lipid Research*, 52(12), 2272–2278.
- Guo, X., Xiang, Y., Yang, H., Yu, L., Peng, X. and Guo, R. (2017). Association of the LOX-1 rs1050283 Polymorphism with Risk for Atherosclerotic Cerebral Infarction and its Effect on sLOX-1 and LOX-1 Expression in a Chinese Population. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(6), 572–582.
- Gupta, S., Kassı G. E., Szegezdi, E. and Joseph, B. (2009). The Mitochondrial Death Pathway: A Promising Therapeutic Target in Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(6), 1004–33.
- Gursel, M., Gursel, I., Mostowski, H. S. and Klinman, D. M. (2006). CXCL16 Influences the Nature and Specificity of CpG-induced Immune Activation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 177(3), 1575–1580.
- Gutwein, P., Abdel-Bakky, M. S., Schramme, A., Doberstein, K., Kämpfer-Kolb, N., Amann, K., Hauser, I. A., Obermüller, N., Bartel, C., Abdel-Aziz, A. A., El Sayed, e. and Pfeilschifter, J. (2009). CXCL16 is Expressed in Podocytes and Acts as a Scavenger Receptor for Oxidized Low-density Lipoprotein. *The American Journal of Pathology*, 174(6), 2061–2072.
- Guyton AC., Hall JE. (2013). *Tıbbi fizyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi. 101-281
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2007). *Textbook of Medical Physiology*. 11th Ed.

- Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., Caso, P., Dudek, D., Gielen, S., Huber, K., Ohman, M., Petrie, M. C., Sonntag, F., Uva, M. S., Storey, R. F., Wijns, W., Zahger, D. and European Society of Cardiology (aay). Linee Guida ESC Per Il Trattamento Delle Sindromi Coronariche Acute Nei Pazienti Senza Sopraslivellamento Persistente Del Tratto ST Alla Presentazione. Task Force Per Il Trattamento Delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) Nei Pazienti Senza Sopraslivellamento Persistente Del Tratto ST Alla Presentazione Della Società Europea Di Cardiologia (ESC) [ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation. The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *Giornale Italiano di Cardiologia* (2006), 13(3), 171–228.
- Hayashida, K., Kume, N., Murase, T., Minami, M., Nakagawa, D., Inada, T., Tanaka, M., Ueda, A., Kominami, G., Kambara, H., Kimura, T. and Kita, T. (2005). Serum Soluble Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 Levels are Elevated in Acute Coronary Syndrome: a Novel Marker for Early Diagnosis. *Circulation*, 112(6), 812–818.
- Hengartner, M. O. (2000). Apoptosis: corralling the corpses. *Cell*, 104, 325–328.
- Herre, J., Willment, J. A., Gordon, S. and Brown, G. D. (2004). The Role of Dectin-1 in Antifungal Immunity. *Critical Reviews in Immunology*, 24(3), 193–203.
- Hochhauser, E., Cheporko, Y., Yasovich, N., Pinchas, L., Offen, D., Barhum, Y., Pannet, H., Tobar, A., Vidne, B. A. and Birk, E. (2007). Bax Deficiency Reduces Infarct Size and Improves Long-term Function after Myocardial Infarction. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 47(1), 11–20.
- Hochman, A., Sternin, H., Gorodin, S., Korsmeyer, S., Ziv, I., Melamed, E. and Offen, D. (1998). Enhanced Oxidative Stress and Altered Antioxidants in Brains of Bcl-2-deficient Mice. *Journal of Neurochemistry*, 71(2), 741–8.
- Hong, D., Bai, Y. P., Gao, H. C., Wang, X., Li, L. F., Zhang, G. G. and Hu, C. P. (2014). Ox-LDL Induces Endothelial Cell Apoptosis Via the LOX-1-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Atherosclerosis*, 235(2), 310–317.
- Hoober, J. K. (2020). ASGR1 and its Enigmatic Relative, CLEC10A. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4818.
- Hori, O., Brett, J., Slattery, T., Cao, R., Zhang, J., Chen, JX., Nagashima, M., Lundh, ER., Vijay, S., Nitecki, D., et al. (1995). The Receptor for Advanced Glycation end Products (RAGE) is a Cellular Binding Site for Amphotericin. Mediation of Neurite Outgrowth and Co-expression of RAGE and Amphotericin in the Developing Nervous System. *Journal of biological chemistry*, 270(43), 25752–61.
- Igney, F. H. and Krammer, P. H. (2002). Death and Anti-death: Tumour Resistance to Apoptosis. *Nature Reviews. Cancer*, 2(4), 277–288.

- Ingersoll, M. A., Spanbroek, R., Lottaz, C., Gautier, E. L., Frankenberger, M., Hoffmann, R., Lang, R., Haniffa, M., Collin, M., Tacke, F., Habenicht, A. J., Ziegler-Heitbrock, L. and Randolph, G. J. (2010). Comparison of Gene Expression Profiles between Human and Mouse Monocyte Subsets. *Blood*, 115(3), e10–e19.
- Ishikawa, Y., Kimura-Matsumoto, M., Murakami, M., Murakami, M., Yamamoto, K., Akasaka, Y., Uzuki, M., Yuri, Y., Inomata, N., Yokoo, T. and Ishii, T. (2009). Distribution of Smooth Muscle Cells and Macrophages Expressing Scavenger Receptor BI/II in Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 16(6), 829–839.
- Izquierdo, M. C., Martin-Cleary, C., Fernandez-Fernandez, B., Elewa, U., Sanchez-Niño, M. D., Carrero, J. J. and Ortiz, A. (2014). CXCL16 in Kidney and Cardiovascular Injury. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25(3), 317–325.
- İnternet: <http://data.tuik.gov.tr> Erişim Tarihi: 24.05.2022
- İnternet: <https://biorender.com> Erişim Tarihi: 01.06.2022
- İnternet: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Erişim Tarihi: 24.05.2022
- İnternet: Koroner Kalp Hastalığı Riski ve Değerlendirilmesi <https://tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604> Son Erişim Tarihi: 18.06.2022.
- Jariwala, P. and Chandra, S. (2010). Diagnosis and Management of Failed Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Indian Heart Journal*, 62(1), 21–28.
- Jiang, Y., Oliver, P., Davies, K. E. and Platt, N. (2006). Identification and Characterization of Murine SCARA5, a Novel Class A Scavenger Receptor that is Expressed by Populations of Epithelial Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(17), 11834–11845.
- Kang, P. M. and Izumo, S. (2003). Apoptosis in Heart: Basic Mechanisms and Implications in Cardiovascular Diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 9(4), 177–182.
- Karp, G. (2008). Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments. 5 Edition. *John New Jersey: Wiley and Sons*, 653-657.
- Kattoor, A. J., Goel, A. and Mehta, J. L. (2019). LOX-1: Regulation, Signaling and its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*, 8(7), 218.
- Kennedy, D. J., Chen, Y., Huang, W., Viterna, J., Liu, J., Westfall, K., Tian, J., Bartlett, D. J. Tang, W. H. Xie, Z. Shapiro, I. J. and Silverstein, R. L. (2013). CD36 and Na/K-ATPase- α 1 form a Proinflammatory Signaling Loop in Kidney. *Hypertension*, 61(1), 216-224.

- Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H. and Currie. (1972). Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, 26, 239-257.
- Khatana, C., Saini, N. K., Chakrabarti, S., Saini, V., Sharma, A., Saini, R. V. and Saini, A. K. (2020). Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 5245308.
- Kim, T. T. and Dyck, J. R. (2016). The Role of CD36 in the Regulation of Myocardial Lipid Metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1861(10), 1450–1460.
- Kobayashi, N., Hata, N., Tsurumi, M., Shibata, Y., Okazaki, H., Shirakabe, A., Takano, M., Seino, Y. and Shimizu, W. (2018). Relation of Coronary Culprit Lesion Morphology Determined by Optical Coherence Tomography and Cardiac Outcomes to Serum Uric Acid Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 122(1), 17–25.
- Kong, D., Zheng, T., Zhang, M., Wang, D., Du, S., Li, X., Fang, J. and Cao, X. (2013). Static Mechanical Stress Induces Apoptosis in Rat Endplate Chondrocytes Through MAPK and Mitochondria-dependent Caspase Activation Signaling Pathways. *PloS One*, 8(7), e69403.
- Kowal, K., Silver, R., Sławińska, E., Bielecki, M., Chyczewski, L. and Kowal-Bielecka, O. (2011). CD163 and its Role in Inflammation. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 49(3), 365–374.
- Kraal, G., van der Laan, L. J., Elomaa, O. and Tryggvason, K. (2000). The Macrophage Receptor MARCO. *Microbes and Infection*, 2(3), 313–316.
- Kraitzer, A., Kloog, Y. and Zilberman, M. (2008). Approaches for Prevention of Restenosis. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 85(2), 583–603.
- Krijnen, P. A. J., Nijmeijer, R., Meijer, C. J. L. M., Visser, C. A., Hack, C. E. and Niessen, H. W. M. (2002). Apoptosis in Myocardial Ischaemia and Infarction. *Journal of clinical pathology*, 55(11), 801-811.
- Kroemer, G., Galluzzi, L. and Brenner, C. (2007). Mitochondrial Membrane Permeabilisation in Cell Death. *Physiological Reviews*, 87(1), 99-163.
- Kruth, H. S., Huang, W., Ishii, I. and Zhang, W. Y. (2002). Macrophage Foam Cell Formation with Native Low Density Lipoprotein. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(37), 34573–34580.
- Kubli, D.A., Quinsay, M.N., Huang, C., Lee, Y. and Gustafsson, A.B. (2008). Bnip3 functions as a mitochondrial sensor of oxidative stress during myocardial ischemia and reperfusion. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(5), 2025-31.

- Kunamneni, A. and Durvasula, R. (2014). Streptokinase-A Drug for Thrombolytic Therapy: A Patent Review. *Recent Advances in Cardiovascular Drug Discovery*, 9(2), 106–121.
- Kültürsay, H. ve Kayıkçıoğlu, M. (2002). Apoptozis ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Anadolu Kardiyol Dergisi*. 4, 323-329.
- Kzhyshkowska J. (2010). Multifunctional Receptor Stabilin-1 in Homeostasis and Disease. *The Scientific World Journal*, 10, 2039–2053.
- LaCasse, E. C., Mahoney, D. J., Cheung, H. H., Plenchette, S., Baird, S. and Korneluk, R. G. (2008). IAP-targeted Therapies for Cancer. *Oncogene*, 27(48), 6252-6275.
- Lavrik, I. N., Golks, A and Krammer, P. H. (2005). Caspases: Pharmacological Manipulation of Cell Death. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(10), 2665-2672.
- Lee, E. J. and Park, J. H. (2013). Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), Its Ligands, and Soluble RAGE: Potential Biomarkers for Diagnosis and Therapeutic Targets for Human Renal Diseases. *Genomics & Informatics*, 11(4), 224–229.
- Lee, J. and Cooke, J. P. (2011). The Role of Nicotine in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 215(2), 281–283.
- Lee, S. E., Lee, H. Y., Cho, H. J., Choe, W. S., Kim, H., Choi, J. O., ... and Oh, B. H. (2020). Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention in Acute Heart Failure. *Heart*, 106(1), 50-57.
- Lehrke, M., Millington, S. C., Lefterova, M., Cumarantunge, R. G., Szapary, P., Wilensky, R., Rader, D. J., Lazar, M. A. and Reilly, M. P. (2007). CXCL16 is a Marker of Inflammation, Atherosclerosis, and Acute Coronary Syndromes in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(4), 442–449.
- Li, D., Williams, V., Liu, L., Chen, H., Mehta, T., Romeo, F. and Mehta, J. L. (2003). Expression of Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptors During Ischemia-reperfusion and Its Role in Determination of Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(6), 1048–1055.
- Li, J. Y., Paragas, N., Ned, R. M., Qiu, A., Viltard, M., Leete, T., Drexler, I. R., Chen, X., Sanna-Cherchi, S., Mohammed, F., Williams, D., Lin, C. S., Schmidt-Ott, K. M., Andrews, N. C. and Barasch, J. (2009). Scara5 is a Ferritin Receptor Mediating Non-transferrin Iron Delivery. *Developmental cell*, 16(1), 35–46.
- Liani, R., Halvorsen, B., Sestili, S., Handberg, A., Santilli, F., Vazzana, N., Formoso, G., Aukrust, P. and Davì, G. (2012). Plasma Levels of Soluble CD36, Platelet Activation, Inflammation, and Oxidative Stress are Increased in Type 2 Diabetic Patients. *Free Radical Biology & Medicine*, 52(8), 1318–1324.

- Liao, Y., Chen, K., Dong, X., Li, W., Li, G., Huang, G., Song, W., Chen, L. and Fang, Y. (2018) Berberine Inhibits Cardiac Remodeling of Heart Failure after Myocardial Infarction by Reducing Myocardial Cell Apoptosis in Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3, 2499-2505.
- Libby, P., Ridker, P. M. and Maseri, A. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143.
- Lippi G and Maffulli N. Biological Influence of Physical Exercise on Hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35: 269–76.
- Liu, Q. (2014). Lentivirus Mediated Interference of Caspase-3 Expression Ameliorates the Heart Function on Rats with Acute Myocardial Infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(13), 1852-1858.
- Liu, W., Feng, Y., Wang, X., Ding, J., Li, H., Guan, H. and Chen, Z. (2022). Human Umbilical Vein Endothelial Cells-Derived Exosomes Enhance Cardiac Function after Acute Myocardial Infarction By Activating The PI3K/AKT Signaling Pathway. *Bioengineered*, 13(4), 8850–8865.
- Liu, X. (2021). Changes and Significance of Serum CXCL-16, GDF-15, PLA-2 Levels in Patients with Cerebral Infarction. *American Journal of Translational Research*, 13(5), 5617–5622.
- Lockhart, P. B. and Sun, Y. P. (2021). Diseases of the Cardiovascular System. *Burket's Oral Medicine*, 505-552.
- Locksley, R. M., Killeen, N. and Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF Receptor Superfamilies: Integrating Mammalian Biology. *Cell*, 104(4), 487–501.
- Los, M. and Walczak, H. (2002). Caspases: Their Role in Cell Death and Cell Survival. *Landes Bioscience*.
- Lu, J., Wang, X., Wang, W., Muniyappa, H., Hu, C., Mitra, S., Long, B., Das, K. and Mehta, J. L. (2012). LOX-1 Abrogation Reduces Cardiac Hypertrophy and Collagen Accumulation Following Chronic Ischemia in the Mouse. *Gene Therapy*, 19(5), 522–531.
- Lundberg, G. A., Kellin, A., Samnegård, A., Lundman, P., Tornvall, P., Dimmeler, S., Zeiher, A. M., Hamsten, A., Hansson, G. K. and Eriksson, P. (2005). Severity of Coronary Artery Stenosis is Associated with a Polymorphism in the CXCL16/SR-PSOX gene. *Journal of Internal Medicine*, 257(5), 415–422.
- Madhavan, M. V., Redfors, B., Ali, Z. A., Prasad, M., Shahim, B., Smits, P. C., von Birgelen, C., Zhang, Z., Mehran, R., Serruys, P. W., Maehara, A., Leon, M. B., Kirtane, A. J. and Stone, G. W. (2020). Long-Term Outcomes After Revascularization for Stable Ischemic Heart Disease: An Individual Patient-Level Pooled Analysis of 19 Randomized Coronary Stent Trials. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 13(4), e008565.

- Manini, A. F., Ilgen, J., Noble, V. E., Bamberg, F., Koenig, W., Bohan, J. S. and Hoffmann, U. (2009). Derivation and Validation of a Sensitive IMA Cutpoint to Predict Cardiac Events in Patients with Chest Pain. *Emergency Medicine Journal*, 26(11), 791–796.
- Marber, M. S., Mills, N. L., Morrow, D. A., Mueller, C. and Study Group on Biomarkers of the ESC Association for Acute CardioVascular Care (2021). Cardiac Myosin-binding Protein C as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 10(8), 963–965.
- Martens, M. D., Karch, J. and Gordon, J. W. (2022). The Molecular Mosaic of Regulated Cell Death in the Cardiovascular System. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1868(1), 166297.
- Martinez-Pomares, L. (2012). The Mannose Receptor. *Journal of Leukocyte Biology*, 92(6), 1177-1186.
- Marventano, S., Kolacz, P., Castellano, S., Galvano, F., Buscemi, S., Mistretta, A. and Grosso, G. (2015). A Review of Recent Evidence in Human Studies of n-3 and n-6 PUFA Intake on Cardiovascular Disease, Cancer, and Depressive Disorders: Does the Ratio Really Matter?. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(6), 611–622.
- Mehta, J. L. and Basnakian, A. G. (2014) Interaction of Carbamylated LDL with LOX-1 in the Induction of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. *European heart journal*. 35(43), 2996-7.
- Mehta, J. L., Sanada, N., Hu, C. P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P. L., Thomas, M. and Sawamura, T. (2007). Deletion of LOX-1 Reduces Atherogenesis in LDLR Knockout Mice Fed High Cholesterol Diet. *Circulation Research*, 100(11), 1634-1642.
- Mehta, M. D., Marwah, S. A., Ghosh, S., Shah, H. N., Trivedi, A. P. and Haridas, N. (2015). A Synergistic Role of Ischemia Modified Albumin and High-sensitivity Troponin T in the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 4(4), 570–575.
- Meier, SM, Wultsch, A., Hollaus, M., Ammann, M., Pemberger, E., Liebscher, F., Lambers, B., Fruhwürth, S., Stojakovic, T., Scharnagl, H., Schmit, A., Springer A., Becker, J., Aufricht, C., Handisurya, A., Kapeller, S., Röhr, C., Stangl, H. And Strobl, W. (2015). Kronik böbrek hastalığının makrofaj kolesterol akışına etkisi. *Yaşam bilimleri*, 136, 1-6.
- Miller, C. M., Donner, A. J., Blank, E. E., Egger, A. W., Kellar, B. M., Østergaard, M. E., Seth, P. P. and Harris, E. N. (2016). Stabilin-1 and Stabilin-2 are Specific Receptors for the Cellular Internalization of Phosphorothioate-modified Antisense Oligonucleotides (ASOs) in the Liver. *Nucleic Acids Research*, 44(6), 2782–2794.

- Mishra, A., Srivastava, A., Mittal, T., Garg, N. and Mittal, B. (2012). Association of Matrix Metalloproteinases. (MMP2, MMP7 and MMP9) Genetic Variants with Left Ventricular Dysfunction in Coronary Artery Disease Patients. *Clinica Chimica Acta*, 413(19-20), 1668-1674.
- Mishra, P. K., Adameova, A., Hill, J. A., Baines, C. P., Kang, P. M., Downey, J. M., Narula, J., Takahashi, M., Abbate, A., Piristine, H. C., Kar, S., Su, S., Higa, J. K., Kawasaki, N. K. and Matsui, T. (2019). Guidelines for Evaluating Myocardial Cell Death. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 317(5), H891–H922.
- Mitchell, T. R. and Larson, J. R. (1987). *People in Organizations*, 3th Ed., New York: Mc Graw-Hill.
- Mitra, S., Goyal, T. and Mehta, J. L. (2011). Oxidized LDL, LOX-1 and Atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 25(5), 419–429.
- Moeller, J. B., Nielsen, M. J., Reichhardt, M. P., Schlosser, A., Sorensen, G. L., Nielsen, O., Tornøe, I., Grønlund, J., Nielsen, M. E., Jørgensen, J. S., Jensen, O. N., Mollenhauer, J., Moestrup, S. K. and Holmskov, U. (2012). CD163-L1 is an Endocytic Macrophage Protein Strongly Regulated by Mediators in the Inflammatory Response. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 188(5), 2399–2409.
- Moore, K. J. and Freeman, M. W. (2008). Targeting Innate Immunity for CV Benefit. *Drug discovery today. Therapeutic strategies*, 5(1), 15–23.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Matchar, D. B., McGuire, D. K., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a Report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29–e322.
- Murshid, A., Gong, J. and Calderwood, S. K. (2010). Heat Shock Protein 90 Mediates Efficient Antigen Cross Presentation Through the Scavenger Receptor Expressed by Endothelial Cells-I. *The Journal of Immunology*, 185(5), 2903-2917.
- Münzel, T., Camici, G. G., Maack, C., Bonetti, N. R., Fuster, V. and Kovacic, J. C. (2017). Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(2), 212–229.
- Nayler, W. G. (1995). Atherosclerosis and Endothelial Damage: a Brief Overview. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 9(1), 25-30.
- Nielsen, M. C., Hvidbjerg Gantzel, R., Clària, J., Trebicka, J., Møller, H. J. and Grønbaek, H. (2020). Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-chronic Liver Failure. *Cells*, 9(5), 1175.

- Nishikawa, S., Sugimoto, J., Okada, M., Sakairi, T. and Takagi, S. (2012). Gene Expression in Livers of BALB/C and C57BL/6J Mice Fed a High-fat Diet. *Toxicologic Pathology*, 40(1), 71–82.
- Norbury, C. J. and Zhivotovsky, B. (2004). DNA Damage-induced Apoptosis. *Oncogene*, 23(16), 2797–2808.
- O'Brien, M. A. and Kirby, R. (2008). Apoptosis: a Review of Pro-apoptotic and Anti-apoptotic Pathways and Dysregulation in Disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(6), 572–585.
- Ohman, E. M., Harrington, R. A., Cannon, C. P., Agnelli, G., Cairns, J. A. and Kennedy, J. W. (2001). Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. *Chest*, 119(1 Suppl), 253S–277S.
- Omraninava, A., Hashemian, A. M. and Masoumi, B. (2016). Effective Factors in Door-to-Needle Time for Streptokinase Administration in Patients With Acute Myocardial Infarction Admitted to the Emergency Department. *Trauma Monthly*, 21(1), e19676.
- Onofre, G., Kolácková, M., Jankovicová, K. and Krejsek, J. (2009). Scavenger Receptor CD163 and its Biological Functions. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 52(2), 57–61.
- Osipov, R. M., Bianchi, C., Feng, J., Clements, R. T., Liu, Y., Robich, M. P., Glazer, H.P., Sodha, N. R. and Sellke, F. W. (2009). Effect of Hypercholesterolemia on Myocardial Necrosis and Apoptosis in the Setting of Ischemia-Reperfusion. *Circulation*. 120, 22-30.
- Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F. T., Zhou, T. T., Liu, B. and Bao, J. K. (2012). Programmed Cell Death Pathways in Cancer: A Review of Apoptosis, Autophagy and Programmed Necrosis. *Cell Prolif.* 45, 487–498.
- Patten, D. A. (2018). SCARF1: A Multifaceted, Yet Largely Understudied, Scavenger Receptor. *Inflammation Research*, 67(8), 627–632.
- Patten, D. A. and Shetty, S. (2018). More Than Just a Removal Service: Scavenger Receptors in Leukocyte Trafficking. *Frontiers in immunology*, 9, 2904.
- Peña-Blanco, A. and García-Sáez, A. J. (2018). Bax, Bak and Beyond - Mitochondrial Performance in Apoptosis. *The FEBS Journal*, 285(3), 416–431.
- Peng, X., Zhou, J. and Wu, X. S. (2017). New Strategies for Myocardial Infarction Treatment. *Journal of Cardiology and Therapy*, 4(3), 664–670.
- Penumathsa, S. V., Thirunavukkarasu, M., Koneru, S., Juhasz, B., Zhan, L., Pant, R., Menon, V. P., Otani, H. and Maulik, N. (2007). Statin and Resveratrol in Combination Induces Cardioprotection Against Myocardial Infarction in Hypercholesterolemic Rat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42(3), 508–516.

- Plüddemann, A., Neyen, C. and Gordon, S. (2007). Macrophage Scavenger Receptors and Host-derived Ligands. *Methods (San Diego, Calif.)*, 43(3), 207–217.
- Polčić, P., Jaká, P. and Mentel, M. (2015). Yeast as a Tool for Studying Proteins of the Bcl-2 Family. *Microbial Cell*, 2(3), 74.
- Pothineni, N., Karathanasis, S. K., Ding, Z., Arulandu, A., Varughese, K. I. and Mehta, J. L. (2017). LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(22), 2759–2768.
- PrabhuDas, M. R., Baldwin, C. L., Bollyky, P. L., Bowdish, D. M. E., Drickamer, K., Febbraio, M., Herz, J., Kobzik, L., Krieger, M., Loike, J., McVicker, B., Means, T. K., Moestrup, S. K., Post, S. R., Sawamura, T., Silverstein, S., Speth, R. C., Telfer, J. C., Thiele, G. M., Wang, X. Y., Wright SD, E. I and Khoury, J. (2017). A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease. *The Journal of Immunology*, 198(10), 3775-3789.
- Prasad, A. and Herrmann, J. (2011). Myocardial Infarction due to Percutaneous Coronary Intervention. *The New England journal of medicine*, 364(5), 453–464.
- Procopio, A., De Rosa, S., Covello, C., Merola, A., Sabatino, J., De Luca, A., Indolfi, C., Amato, F. and Cosentino, C. (2019). Mathematical Model of the Release of the cTnT and CK-MB Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *18th European Control Conference (ECC)* (pp. 1653-1658). IEEE.
- Provenzano, M., Andreucci, M., Garofalo, C., Faga, T., Michael, A., Ielapi, N., Grande, R., Sapienza, P., Franciscis, S., Mastroberto, P. and Serra, R. (2020). The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel. *Biomolecules*, 10(1), 154.
- PyAti, A. K., Devaranavadagi, B. B., SAjjAnnAr, S. L., Nikam, S. V. and Shannawaz, M. (2015). Heart-type Fatty Acid Binding Protein: A Better Cardiac Biomarker than CK-MB and Myoglobin in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(10), BC08.
- Raffo, A. J., Perlman, H., Chen, M. W., Day, M. L. Streitman, J. S. and Buttyan, R. (1995). Overexpression of Bcl-2 protects Prostate Cancer Cells from Apoptosis in Vitro and Confers Resistance to Androgen Depletion in vivo. *Cancer Research*, 55, 4438.
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douadi, M., Baradaran, A. and Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), 927.
- Rahaman, S. O., Lennon, D. J., Febbraio, M., Podrez, E. A., Hazen, S. L. and Silverstein, R. L. (2006). A CD36-dependent Signaling Cascade is Necessary for Macrophage Foam Cell Formation. *Cell Metabolism*, 4(3), 211–221.
- Rahman, M. M., Lopa, N. S. and Lee, J. J. (2022). Advances in Electrochemical Aptasensing for Cardiac Biomarkers. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 43(1), 51-68.

- Ramasamy, R., Yan, S. F. and Schmidt, A. M. (2009). RAGE: Therapeutic Target and Biomarker of the Inflammatory Response--the Evidence Mounts. *Journal of Leukocyte Biology*, 86(3), 505–512.
- Rehm, M., Düssmann, H. and Prehn, J. H. (2003). Real-time Single Cell Analysis of Smac/DIABLO Release During Apoptosis. *The Journal of Cell Biology*, 162(6), 1031–1043.
- Reid, D. M., Montoya, M., Taylor, P. R., Borrow, P., Gordon, S., Brown, G. D. And Wong, S. Y. (2004). Expression of the Beta-Glucan Receptor, Dectin-1, on Murine Leukocytes in situ Correlates with Its Function in Pathogen Recognition and Reveals Potential Roles in Leukocyte Interactions. *Journal of Leukocyte Biology*, 76(1), 86–94.
- Ren, S., Fan, X., Peng, L., Pan, L., Yu, C., Tong, J., Zhang, W. and Liu, P. (2013). Expression of NF- κ B, CD68 and CD105 in Carotid Atherosclerotic Plaque. *Journal of Thoracic Disease*, 5(6), 771–776.
- Reyes-Retana, J. A. and Duque-Ossa, L. C. (2021). Acute Myocardial Infarction Biosensor: A Review From Bottom Up. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100739.
- Ross R. (1986). The Pathogenesis of Atherosclerosis--an update. *The New England Journal of Medicine*, 314(8), 488–500.
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L., M, Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, EJ, Benziger, C. P, Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L, Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., Criqui, M., DeCleene, N., Eagle, K. A., Emmons-Bell, S., Feigin, V. L., Fernández-Solà, J., Fowkes, G., Gakidou, E., Grundy, S. M., He, F. J., Howard, G., Hu, F., Inker, L., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Koroshetz, W., Lavie, C., Lloyd-Jones, D., Lu, H. S, Mirijello, A., Temesgen, A. M., Mokdad, A., Moran, A. E., Muntner, P., Narula, J., Neal, B., Ntsekhe, M., Moraes de Oliveira, G., Otto, C., Owolabi, M., Pratt, M., Rajagopalan, S., Reitsma, M., Ribeiro, ALP., Rigotti, N., Rodgers, A., Sable, C., Shakil, S., Sliwa-Hahnle, K., Stark, B., Sundström, J., Timpel, P., Tleyjeh, I. M., Valgimigli, M., Vos, T., Whelton, P. K., Yacoub, M., Zuhlke, L., Murray, C., Fuster, V. (2020). GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25):2982-3021.
- Rundhaug, J. E. (2005). Matrix Metalloproteinases and Angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9(2), 267-285.
- Sá, M., Soares, A. F., Miranda, R., Araújo, M. L., Menezes, A. M., Silva, F. and Lima, R. C. (2017). CABG Surgery Remains the Best Option for Patients with Left Main Coronary Disease in Comparison with PCI-DES: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 32(5), 408–416.

- Sano, M., Korekane, H., Ohtsubo, K., Yamaguchi, Y., Kato, M., Shibukawa, Y., Tajiri, M., Adachi, H., Wada, Y., Asahi, M. and Taniguchi, (2012). N. N-glycans of SREC-I (scavenger Receptor Expressed by Endothelial Cells): Essential Role for Ligand Binding, Trafficking and Stability. *Glycobiology*, 22(5), 714-24.
- Sarhene, M., Wang, Y., Wei, J., Huang, Y., Li, M., Li, L., Acheampong, E., Zhengcan, Z., Xiaoyan, Q., Yunsheng, X., Jingyuan, M., Xiumei, G. and Guanwei, F. (2019). Biomarkers in Heart Failure: The Past, Current and Future. *Heart Failure Reviews*, 24(6), 867–903.
- Saso, L., Chakrabarti, S. and Miller, E. (2022). Pharmaceutical and Pharmacological Aspects of Modulation of Oxidative Stress 2020. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 9842198.
- Sawamura, T., Kume, N., Aoyama, T., Moriwaki, H., Hoshikawa, H., Aiba, Y., Tanaka, T., Miwa, S., Katsura, Y., Kita, T. and Masaki, T. (1997). An Endothelial Receptor for Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Nature*. 386(6620), 73-7.
- Scarselli, E., Ansuini, H., Cerino, R., Roccasecca, R. M., Acali, S., Filocamo, G., Traboni, C., Nicosia, A., Cortese, R. and Vitelli, A. (2002). The Human Scavenger Receptor Class B Type I is a Novel Candidate Receptor for the Hepatitis C Virus. *The EMBO Journal*, 21(19), 5017–5025.
- Schneider, P. and Tschopp, J. (2000). Apoptosis Induced by Death Receptors. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 74, 281-286.
- Selman, L., Skjodt, K., Nielsen, O., Floridon, C., Holmskov, U. and Hansen, S. (2008). Expression and Tissue Localization of Collectin Placenta 1 (CL-P1, SRCL) in Human Tissues. *Molecular Immunology*, 45(11), 3278–3288.
- Sendoel, A. and Hengartner, M. O. (2014). Apoptotic Cell Death Under Hypoxia. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 29(3), 168–176.
- Shahbazi, H., Maleknia, M. and Noroozi, S. (2021). Investigating the Association of IL-1beta IL-8 & IL 11 with Commonly used Cardiovascular Biomarkers (CK-MB & Troponin) in Patients with Myocardial Infarction (MI).
- Sharma, T., Romeo, F. And Mehta, J. L. (2022). LOX-1: Implications in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia. *EXCLI Journal*, 21, 273–278.
- Sheikine, Y. and Sirsjö, A. (2008). CXCL16/SR-PSOX--a Friend or a Foe in Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 197(2), 487–495.
- Shen, W. J., Azhar, S. and Kraemer, F. B. (2018). SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annual Review of Physiology*, 80, 95–116.

- Shen, X. G., Wang, C., Li, Y., Wang, L., Zhou, B., Xu, B., Jiang, X., Zhou, Z. G. and Sun, X. F. (2010). Downregulation of Caspase-9 is a Frequent Event in Patients with Stage II Colorectal Cancer and Correlates with Poor Clinical Outcome. *Colorectal Diseases*, 12(12), 1213-1218.
- Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Sawamura, T., Kita, T. And Yonehara, S. (2001). LOX-1 Supports Adhesion of Gram-positive and Gram-negative Bacteria. *The Journal of Immunology*, 166(8), 5108-5114.
- Shiu, J. L., Sanada, N., Hu, C. P., Chen, J., Dandapat, A., Sugawara, F., Satoh, H., Inoue, K., Kawase, Y., Jishage, K., Suzuki, H., Takeya, M., Schnackenberg, L., Beger, R., Hermonat, P. L., Thomas, M. and Sawamura, T. (2007). Deletion of LOX-1 Reduces Atherogenesis in LDLR Knockout Mice Fed High Cholesterol Diet. *Circulation Research*, 100(11), 1634–1642.
- Shiu, S. W., Tan, K. C., Wong, Y., Leng, L. and Bucala, R. (2009). Glycoxidized LDL Increases Lectin-like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1 in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis*, 203(2), 522-527.
- Shu, H., Peng, Y., Hang, W., Nie, J., Zhou, N. and Wang, D. W. (2022). The Role of CD36 in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Research*, 118(1), 115–129.
- Siddiqui, W. A., Ahad, A. and Ahsan, H. (2015). The Mystery of BCL2 Family: Bcl-2 Proteins and Apoptosis: An Update. *Archives of Toxicology*, 89(3), 289–317.
- Sies, H., Berndt, C. and Jones, D. P. (2017). Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
- Silverstein, R. L. and Febbraio, M. (2000). CD36 and Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 11(5), 483-491.
- Silverstein, R. L., Li, W., Park, Y. M. and Rahaman, S. O. (2010). Mechanisms of Cell Signaling by the Scavenger Receptor CD36: Implications in Atherosclerosis and Thrombosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 121, 206–220.
- Song, A. S., Najjar, A. M. and Diller, K. R. (2014). Thermally Induced Apoptosis, Necrosis, and Heat Shock Protein Expression in 3D Culture. *Journal of Biomechanical Engineering*, 136(7).
- Song, L., Lee, C. and Schindler, C. (2011). Deletion of the Murine Scavenger Receptor CD68. *Journal of Lipid Research*, 52(8), 1542–1550.
- Stevens, A. and Lowe, J. (1992). *Histology*. Gomer Medical Publishing, New York. p. 115-116.
- Stewart, J., Manmathan, G. and Wilkinson, P. (2017). Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Review of Contemporary Guidance and Literature. *JRSM Cardiovascular Disease*, 6, 2048004016687211.

- Su, B. Y., Shontz, K. M., Flavahan, N. A. and Nowicki, P. T. (2006). The Effect of Phenotype on Mechanical Stretch-induced Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Journal of Vascular Research*, 43(3), 229–237.
- Sun, T., Dong, Y. H., Du, W., Shi, C. Y., Wang, K., Tariq, M. A., Wang, J. X. And Li, P. F. (2017). The Role of MicroRNAs in Myocardial Infarction: From Molecular Mechanism to Clinical Application. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 745.
- Szegezdi, E., Fitzgerald, U. And Samali. (2003). Caspase-12 and ER stress mediated apoptosis: the story so far. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1010, 186–194.
- Tabuchi, N., Akasaki, K., Sasaki, T., Kanda, N. and Tsuji, H. (1997). Identification and Characterization of a Major Lysosomal Membrane Glycoprotein, LAMP-2 in Mouse Liver. *Journal of Biochemistry*, 122(4), 756–763.
- Tang, F. T., Cao, Y., Wang, T. Q., Wang, L. J., Guo, J., Zhou, X. S., Xu, S. W., Liu, W. H., Liu, P. Q. and Huang, H. Q. (2011). Tanshinone IIA Attenuates Atherosclerosis in ApoE (-/-) Mice through Down-regulation of Scavenger Receptor Expression. *European Journal of Pharmacology*, 650(1), 275–284.
- Tavakol, M., Ashraf, S. and Brenner, S. J. (2012). Risks and Complications of Coronary Angiography: a Comprehensive Review. *Global Journal of Health Science*, 4(1), 65–93.
- The Expert Panel. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 106, 3143–3421.
- Thelen, T., Hao, Y., Medeiros, A. I., Curtis, J. L., Serezani, C. H., Kobzik, L., Harris, L. H. and Aronoff, D. M. (2010). The Class A Scavenger Receptor, Macrophage Receptor with Collagenous Structure, is the Major Phagocytic Receptor for *Clostridium Sordellii* Expressed by Human Decidual Macrophages. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 185(7), 4328–4335.
- Thornberry, N. A. and Lazebnik, Y. (1998). Caspases: Enemies Within. *Science*. 281, 5381, 1312–17.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus, H. A., Lindahl, B., Morrow, D. A., Clemmensen, P. M., Johanson, P., Hod, H., Underwood, R., Bax, J. J., Bonow, R. O., Pinto, F., Gibbons, R. J., Fox, K. A., Atar, D., ... Mendis, S. (2012). Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 126(16), 2020–2035.
- Tsujimoto Y. (2003). Cell Death Regulation by the Bcl-2 Protein Family in the Mitochondria. *Journal of Cellular Physiology*, 195(2), 158–167.

- Tsujimoto, Y., Finger, L. R., Yunis, J., Nowell, P. C. and Croce, C. M. (1984). Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the t(14; 18) Chromosome Translocation. *Science*, 226, 1097-1099.
- Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği: Türk Hipertansiyon Prevalans çalışması PatenT2 (2012). http://www.turkhipertansiyon.org/prevelans_calismasi.php adresinden 11.06.2017 tarihinde erişilmiştir.
- Türkmen, E. (2000). Akut Koroner Sendromların Tanımı, Risk Faktörleri ve Fizyopatolojisi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 4 (1), 15-21.
- Upadhyay, R. K. (2015). Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *Journal of Lipids*, 2015.
- Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V., Filippatos, G., Fox, K., Huber, K., Kastrati, A., Rosengren, A., Steg, P. G., Tubaro, M., Verheugt, F., Weidinger, F., Weis, M. and ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008). Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with Persistent ST-segment Elevation: The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 29(23), 2909–2945.
- Volberding, P. A., Bartlett, J. G., Del Rio, C., Flynn, P. M., Gant, L. M., Grant, I. and Williams, A. B. (2010). HIV and Disability: Updating the Social Security Listings. *Washington, DC: Institute of Medicine*.
- Wang, J. and Li, Y. (2019). CD36 Tango in Cancer: Signaling Pathways and Functions. *Theranostics*, 9(17), 4893–4908.
- Ward, L. (2019). Sex Differences in Atherosclerosis and Exercise Effects (Vol. 1676). Linköping University Electronic Press.
- Watson, T. J., Ong, P. and Tchong, J. E. (Eds.). (2018). *Primary Angioplasty: A Practical Guide*. Springer.
- Weaver, W. D., White, H. D., Wilcox, R. G., Aylward, P. E., Morris, D., Guerci, A., Ohman, E. M., Barbash, G. I., Betriu, A., Sadowski, Z., Topol, E. J. and Califf, R. M. (1996). Comparisons of Characteristics and Outcomes Among Women and Men with Acute Myocardial Infarction Treated with Thrombolytic Therapy. GUSTO-I Investigators. *JAMA*, 275(10), 777–782.
- Weber, C., Erl, W. and Weber, P. C. (1995). Enhancement of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells by Oxidatively Modified Low-Density Lipoprotein is Mediated by Activation of CD11b. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 206(2), 621-628.

- Weidmann, H., Touat-Hamici, Z., Durand, H., Mueller, C., Chardonnet, S., Pionneau, C., Charlotte, F., Janssen, K.P., Verdugo, R., Cambien, F., Blankenberg, S., Tired, L., Zeller, T. and Ninio, E. (2015). SASH1, A New Potential Link Between Smoking and Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2, 571-9.
- Williams, P. L, Banister. L. H., Berry, M. M, Collins, P., Dyson, M., Dussek, J. E. and Ferguson, M. W. (1995). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*, 38 th Ed., Chirchill Livingstone, Zonton. p. 1505-1510, 1575-1576.
- Winterbourn C. C. (2008). Reconciling the Chemistry and Biology of Reactive Oxygen Species. *Nature Chemical Biology*, 4(5), 278–286.
- Wiseman, B. S., Sternlicht, M. D., Lund, L. R., Alexander, C. M., Mott, J., Bissell, M. J., Soloway, P., Itohara, S., Werb, Z. (2003). Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *Journal of Cell Biology*, 162(6):1123-33.
- Wollenberg, A., Mommaas, M., Oppel, T., Schottdorf, E. M., Günther, S. and Moderer, M. (2002). Expression and Function of the Mannose Receptor CD206 on Epidermal Dendritic Cells in Inflammatory Skin Diseases. *The Journal of Investigative Dermatology*, 118(2), 327–334.
- World Health Organization. 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global 3. Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, *World Health Organization Technical Report Series* 894.
- Wu, Z., Sawamura, T., Kurdowska, A. K., Ji, H. L., Idell, S. and Fu, J. (2011). LOX-1 Deletion Improves Neutrophil Responses, Enhances Bacterial Clearance, and Reduces Lung Injury in a Murine Polymicrobial Sepsis Model. *Infection and Immunity*, 79(7), 2865–2870.
- Xiao, J., Shen, B., Li, J., Lv, D., Zhao, Y., Wang, F. and Xu, J. (2014). Serum MicroRNA-499 and MicroRNA-208a as Biomarkers of Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(1), 136–141.
- Xu, J., Flaczyk, A., Neal, L. M., Fa, Z., Eastman, A. J., Malachowski, A. N., Cheng, D., Moore, B. B., Curtis, J. L., Osterholzer, J. J. and Olszewski, M. A. (2017). Scavenger Receptor MARCO Orchestrates Early Defenses and Contributes to Fungal Containment During Cryptococcal Infection. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 198(9), 3548–3557.
- Yamaguchi, Y., Matsuno, S., Kagota, S., Haginaka, J. and Kunitomo, M. (2004). Peroxynitrite-mediated Oxidative Modification of Low-Density Lipoprotein by Aqueous Extracts of Cigarette Smoke and the Preventive Effect of Fluvastatin. *Atherosclerosis*, 172(2), 259-265.

- Yang, M. X., Shi, K., Xu, H. Y., He, Y., Ma, M., Zhang, L., Wang, J. L., Li, X. S., Fu, C., Li, H., Zhou, B., Zhou, X. Y., Yang, Z., Guo, Y. K. and Yang, Z. G. (2022). Inflammation in Remote Myocardium and Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study Using T2 Mapping. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 55(2), 555–564.
- Yates, M., Kolmakova, A., Zhao, Y. and Rodriguez, A. (2011). Clinical Impact of Scavenger Receptor Class B Type I Gene Polymorphisms on Human Female Fertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 26(7), 1910–1916.
- Yazgan, B., Sozen, E., Karademir, B., Ustunsoy, S., Ince, U., Zarkovic, N. And Ozer, N. K. (2018). CD36 Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells Reflects the onset of Atherosclerosis. *BioFactors (Oxford, England)*, 44(6), 588–596.
- Yin, H., Xu, L. and Porter, N. A. (2011). Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944–5972.
- Yu, B., Cheng, C., Wu, Y., Guo, L., Kong, D., Zhang, Z., Wang, Y., Zheng, E., Liu, Y. and He, Y. (2020). Interactions of Ferritin with Scavenger Receptor Class A Members. *The Journal of Biological Chemistry*, 295(46), 15727–15741.
- Zani, I. A., Stephen, S. L., Mughal, N. A., Russell, D., Homer-Vanniasinkam, S., Wheatcroft, S. B. and Ponnambalam, S. (2015). Scavenger Receptor Structure and Function in Health and Disease. *Cells*, 4(2), 178–201.
- Zeibig, S., Li, Z., Wagner, S., Holthoff, H. P., Ungerer, M., Bültmann, A., Uhland, K., Vogelmann, J., Simmet, T., Gawaz, M. and Münch, G. (2011). Effect of the oxLDL Binding Protein Fc-CD68 on Plaque Extension and Vulnerability in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 108(6), 695–703.
- Zheng, X., Zhong, T., Ma, Y., Wan, X., Qin, A., Yao, B., Zou, H., Song, Y. and Yin, D. (2020). Bnip3 Mediates Doxorubicin-induced Cardiomyocyte Pyroptosis Via Caspase-3/GSDME. *Life Sciences*, 242, 117186.
- Zhu, X. Y., Daghini, E., Rodriguez-Porcel, M., Chade, A. R., Napoli, C., Lerman, A. and Lerman, L. O. (2007). Redox-sensitive myocardial remodeling and dysfunction in swine diet-induced experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 193(1), 62–69.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.05.2021-16783



T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Yazı İşleri Müdürlüğü

Sayı :E-15386878-044-16783
Konu : Etik Kurul Onayı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN
Öğretim Üyesi

İlgi : 27.04.2021 tarihli ve E.241 sayılı dilekçeniz.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KESKİN ve Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Sema TAHTALIOĞLU ile işbirliğinizde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması planlanan "Akut Miyokard İnfarktüsü Sürecinde Çöpçü Reseptör Düzeylerinin Klinik Önemi" konulu tez çalışması Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiştir.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış olup, Kurul Kararının bir örneği ilişikte gönderilmiştir. Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Recep KÜRKÇÜ
Rektör a.
Rektör Yardımcısı

Ek:Kurul Kararı (1 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSA4LY3DR2 Pin Kodu :09262

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/amasya-universitesi-cbys>

Adres:Akbilek Mah. Hakimiyet Cad. No:4/3 P.K. :05100 Merkez/Amasya
Telefon:0 (358) 211 50 15 Faks:0 (358) 260 00 59
e-Posta:genelsekreterlik@amasya.edu.tr Web:http://www.amasya.edu.tr/idari
Kep Adresi:amasyauniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Ebru GÜÇYETMEZ
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni
Tel No: 2115015



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

Ek-1: Etik Kurul Onayı (devam)

T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KURUL KARAR
FORMU

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar No
06 Mayıs 2021	5	64

KARAR NO 64:

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN'ın yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KESKİN ile Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenim gören Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Sema TAHTALIOĞLU'nun işbirliğinde, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması öngörülen *“Akut Miyokard İnfarktüsü Sürecinde Çöppü Reseptör Düzeylerinin Klinik Önemi”* konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının kurum izni alınması şartıyla yürütülmesinin ve uygulanmasının, etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
BAŞKAN	Prof. Dr. İlkay ÖZTÜRK ÇALI	İMZA	
BAŞKAN	Dr. Öğr. Üyesi Bedirhan Sezer ÖNER	İMZA	
YARDIMCISI			
RAPORTÖR	Dr. Öğr. Üyesi Eylem TOPBAŞ	İMZA	
ÜYELER	Dr. Öğr. Üyesi Safiye ÖZKAN	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zeynep ÖZEN	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Aylin ÇAPRAZ	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir ÇAKMAK	OY KULLANMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Burak YAZGAN	OY KULLANMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Nurdan KARPUZ DEMİR	İMZA	

Ek-2: Kurum İzni Belgesi



T.C.
AMASYA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-62949364-903.07.01
Konu : Bilimsel Çalışma (Dr. Öğrt. Üyesi
Burak YAZGAN)

Sayın Dr. Öğrt. Üyesi Burak YAZGAN

İlgi : 28/06/2021 tarihli ve 62949364-000-7895 sayılı yazı.

İlgi tarih ve sayılı dilekçeniz Hastanemiz Başhekimliğince incelenmiş olup; Kardiyoloji Kliniğine başvuran 18 yaş üzeri kalp krizi geçiren hastalarda "Akut Miyokard İnfarktusü Sürecinde Çöpeği Reseptör Düzeylerinin Klinik Önemi" konulu Çalışmanın Etik Kurulu onayı görülmüş olup, Hastanemizde yapılması uygun görülmüştür.
Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Ömer DENİZ
Başhekim V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 5d06e8a9-2010-4927-b707-22eb453cef74 Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin E.A.H. Bilgi için: Aslı KOÇ
Telefon: 0 358 218 40 00 Faks No: Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
e-Posta: asli.koc@saglik.gov.tr İnternet Adresi: asli.koc@saglik.gov.tr Telefon No: (0 358) 218 40 00

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sema TAHTALIOĞLU

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2019
Yüksek Lisans	Amasya Üniversitesi	2022

Bilimsel Faaliyetler (Yayınlar, Bildiriler, Katıldığı Projeler)

1. Tahtalıoğlu, S., Çakmak, A., Keskin, G. and Yazgan, B. (2022). Investigation Of Scavenger Receptor Profile During Acute Myocardial Infarction. 5th International Health Science and Life Congress (IHSLC 2022), 10-12 March 2022, Online, Burdur, Turkey.
2. Tahtalıoğlu, S., Çakmak, A., Keskin, G. and Yazgan, B. (2021). (2021). The effect of stent application on apoptotic proteins expressions during acute myocardial infarction. 3rd International Eurasian Conference On Science, Engineering And Technology (EurasianSciencetech 2021), 15-17 December 2021, Online, Ankara, Turkey.