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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. ARZU AY

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARDA MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) GEN VARYASYONLARI VE SERUM DEMİR, BAKIR, ÇİNKO DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

ESRA ERGİN

Referans no: 10431903

EDİRNE-2024

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. ARZU AY

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARDA MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) GEN VARYASYONLARI VE SERUM DEMİR, BAKIR, ÇİNKO DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

ESRA ERGİN

Destekleyen Kurum:TÜBAP 2023/41

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... **İ**
ETİK BEYAN ..... **İİ**
İTHAF ..... **İİİ**
TEŞEKKÜR ..... **İV**
SİMGE VE KISALTMALAR ..... **V**
ÖZET ..... **Vİİ**
ABSTRACT ..... **İX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Koroner Arterler **4**
2.2. Ateroskleroz Tanımı **4**
2.2.1. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı'nda Görevli Yapılar ve Fizyopatoloji **5**
2.2.2. Ateroskilerotik Koroner Arter Hastalığı ve Patofizyolojisi **10**
2.2.3. Koroner Arter Hastalığı'nda Majör Risk Faktörleri **12**
2.3. Ekstrasellüler Matriks **15**
2.4. Matriks Metalloproteinazlar **16**
2.4.1. Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri **19**
2.4.2. Matriks Metalloproteinaz-1 ..... **19**
2.4.3. Matriks Metalloproteinaz-2 ..... **20**
2.4.4. Matriks Metalloproteinaz-3 ..... **21**
2.4.5. Ateroskleroz Patogenezinde Matriks Metalloproteinazların Rolü **21**
2.5. Eser Elementler **22**
2.5.1. Ateroskleroz Patogenezinde Eser Elementlerin Rolü **26**
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **28**
3.1. GEREÇLER **28**
3.1.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Örnekleri **29**
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler **31**
3.1.3. Çözeltiler **31**
3.1.4. Kullanılan Cihazlar **32**
3.2. Yöntemler **32**
3.2.1. Deoksiribo Nükleik Asit Elde Edilmesi **32**

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu 33
3.2.3. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi Yöntemi 35
3.2.4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde Eser Element Tayini 36
3.3. İstatistiksel Analiz..... 38
4. BULGULAR 39
4.1. MMP-1 (-1607 1G/2G) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları..... 45
4.2. 4.2. MMP-2 (-1306 C/T) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları 47
4.3. MMP-3 (-1171 5A/6A) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları 50
4.4. Demir, Bakır, Çinko ve Bakır/Çinko Düzeylerinin Belirlenmesi..... 53
4.4.1. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) Gen Varyasyonlarının Genotipleri ile Serum Fe, Cu, Zn Düzeyleri ve Cu/Zn Oranının Karşılaştırması 54
5. TARTIŞMA..... 58
KAYNAKLAR..... 62
EKLER I
EK 1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı I
EK 2: Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu Onayı . II
EK 3: Bilgilendirilmiş Olur Formu (Koroner Arter Hasta Grubu için) III
EK 4: Bilgilendirilmiş Olur Formu (Kontrol Grubu için)..... VII
ÖZGEÇMİŞ XI
BENZERLİK RAPORU XII

ONAY SAYFASI

ETİK BEYAN

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi" adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Esra Ergin

İTHAF

“Annem, babam, eşim, oğlum, yeğenim ve hocam Doç. Dr. Arzu AY’ a” ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, yetişmemde büyük emeği geçen, bilgi, deneyim ve katkılarını benden esirgemeyen, tüm yüksek lisans eğitim sürecimde her zaman yanımda olan, akademik yönüyle ufkumu genişleten, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Arzu Ay'a, hasta materyalini sağlamamda yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökay Taylan'a, Yüksek Lisans eğitimim boyunca ders aldığım hocalarım başta Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tammam Sipahi olmak üzere tüm hocalarıma, hasta koordinasyonu ve materyal hazırlığı aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Servisi Hemşireleri Ecrin İtmeç, Hayriye Tunca'ya ve projemizin gerçekleşmesindeki desteği için TÜBAP birimine ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

SİMGE VE KISALTMALAR

AAS : Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi

Ca : Kalsiyum

CRP : C-Reaktif Protein

Cu : Bakır

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

ED : Endotel Disfonksiyonu

EDTA : Etilendiamin Tetraasetik Asit

ESM : Ekstrasellüler Matriks

Fe : Demir

GAG : Glikozaminoglikanlar

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

KAH : Koroner Arter Hastalığı

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LOX : Lizil Oksidaz

LOX-1 : Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü

MMP : Matriks Metalloproteinaz

NO : Nitrik Oksit

Oks-LDL : Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein

PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TBE : Tris-Borat-EDTA

TG : Trigliserid

TIMP **:** Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

UV **:** Ultraviyole

VCAM-1 **:** Vasküler Adezyon Molekülü-1

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VLDL **:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Zn **:** Çinko

ÖZET

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi", Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Koroner Arter Hastalığı (KAH), tüm dünyada hem çevresel hem de genetik etkiler sebebiyle, her yıl binlerce erişkini etkileyen ve en sık görülen hastalıklardan biridir. Hastalığın patolojisini anlamak adına bu gen varyasyonlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. KAH riski taşıyan kişilerde erken tanı için, gen varyasyonları ile eser elementleri birlikte değerlendirerek klinik açıdan önlemler alınmasına önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda; KAH tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve KAH'a sebep olabileceği düşünülen olası risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, 110 KAH hastası ve 110 kontrol grubu dahil edilerek, periferik venöz kandan elde edilen DNA örneklerinden gen varyasyonları genotip dağılımları polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemleri uygulanarak genetik yatkınlık saptandı. Serum eser element ölçümleri için titrisol standart solüsyonundan çözeltiler hazırlandı. Her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'ne (Shimadzu AA-6800) standart çözeltiler verilerek elementlerin konsantrasyon-kalibrasyon grafikleri çizildi. Her grubun serum örneklerinden Fe, Cu ve Zn düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Koroner arter hastalığı tanısı almış bireyler grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında, MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu hasta grubunda 2G/2G daha yüksek bulunurken kontrol grubunda 1G/2G daha yüksek, MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu hasta grubunda TT genotipi daha yüksek bulunurken kontrol gubunda CC genotipinin daha yüksek olduğu, MMP-3 (-1171 5A/6A) hasta grubunda 5A/6A genotipinin kontrol grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda 5A/5A genotipinin daha yüksek olduğu bulundu. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının genotip

dağılımları ile serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranı istatiksel olarak değerlendirildiğinde; MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının 5A/6A-6A/6A genotipleriyle serum Zn düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda sonuç olarak; KAH tanısı almış olan hasta grubu için, diabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol ve sigara kullanımı hastalık için risk faktörleri olabileceklerini, MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 2G/2G, MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A genotiplerini taşıyan bireylerin KAH'a yakalanma olasılığının daha yüksek olabileceğini, serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının KAH'da takip edilmesi gereken değerler olabileceğini, MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/6A-6A/6A genotiplerinin Zn ile birlikte değerlendirilerek klinik açıdan KAH riski taşıyan kişilerde hastalığa yakalanmadan gerekli önlemlerin alınmasına katkı sağlayabileceğini, KAH riski taşıyan bireylerde, hastalık ortaya çıkmadan önce gen varyasyonları ve eser elementleri bir arada değerlendirmenin, klinik açıdan önleyici tedbirler alınmasına önemli katkılar sağlayabileceğini ifade edebiliriz.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları, eser elementler.

Destekleyen Kurum: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2023/41

ABSTRACT

"The relationship between MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variations and serum iron, copper, zinc levels in patients diagnosed with coronary artery disease", Trakya University, Institute of Health Science, Biophysics Department, Master Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: Coronary Artery Disease (CAD) is one of the most common diseases that affects thousands of adults every year due to both environmental and genetic influences all over the world. It is very important to identify these gene variations in order to understand the pathology of the disease. It is thought that evaluating gene variations and trace elements together can make significant contributions to taking clinical precautions for early diagnosis in people at risk of CAD. In our study; examining the relationship between MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variations and serum iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn) levels in patients diagnosed with CAD and It was aimed to determine possible risk factors that are thought to cause CAD.

Material and Methods: 110 CAD patients and 110 control groups were included in the study, and genetic predisposition was determined by applying gene variations, genotype distributions, polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism methods from DNA samples obtained from peripheral venous blood. For serum trace element measurements, solutions were prepared from titrisol standard solution. Concentration-calibration graphs of the elements were drawn by applying standard solutions to the Atomic Absorption Spectrophotometer (Shimadzu AA-6800) with air-acetylene gas mixture suitable for each element. Fe, Cu and Zn levels were determined in the serum samples of each group.

Results: Between the group of individuals diagnosed with coronary artery disease and the healthy control group, the MMP-1 (-1607 1G/2G) gene variation was found to be 2G/2G higher in the patient group, while 1G/2G was higher in the control group and MMP-2 (-1306 C/T)) gene variation, while the TT genotype was found to be higher in the patient group, the CC genotype was found to be higher in the control group, the 5A/6A genotype was found to be higher in the MMP-3 (-1171 5A/6A) patient group than the control group, and the 5A/5A genotype was found to be higher in the control group. Genotype distributions of MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variations and statistical

data on serum Fe, Cu, Zn levels and Cu/Zn ratio. When evaluated as; A statistically significant difference was found between the 5A/6A-6A/6A genotypes of MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variations and serum Zn levels.

Conclusion: As a result of our study; For the patient group diagnosed with CAD, diabetes mellitus, hypertension, cholesterol and smoking may be risk factors for the disease, MMP-1 (-1607 1G/2G) gene variation 2G/2G, MMP-2 (-1306 C/T) gene variation. Individuals carrying TT variation and MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variation 5A/5A genotypes may be more likely to develop CAD, and serum Fe, Cu, Zn levels and Cu/Zn ratio may be values that should be monitored in CAD, 5A/6A-6A/6A genotypes of MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variation can be evaluated together with Zn and may contribute to taking the necessary precautions before the disease occurs in individuals at clinical risk of CAD. We can state that evaluating these and trace elements together can make significant contributions to taking clinical preventive measures.

Keywords: Coronary artery disease, MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gene variations, trace elements.

Financial Support: The study was supported by the Coordinatorship of Scientific Research Projects of Trakya University. Project No: 2023/41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada her yıl binlerce erişkini etkileyen ve en sık görülen hastalıklardan olan Koroner Arter Hastalığı (KAH), 45 yaş altındakiler için 2., 45 yaş üstü için 1. sırada yer alır. KAH; kalbi besleyen damarlarda oluşan, koroner arterlerde daralma ve tıkanması ile birlikte kan akımının kesilmesi ile gerçekleşen bir hastalık olup miyokard bölgesinde iskemi ile spesifikleşen KAH'ın, akut miyokard infarktüsü gibi ciddi ve hayati tehlikesi olan klinik sonuçlarının olabileceği bulguları mevcuttur (1,2).

Koroner arter hastalığının temel sebebi olan olarak bilinen ateroskleroz, karmaşık ve çok faktörlü bir patofizyolojiye sahiptir. Ateroskleroz, plak oluşumu ve bu plakların yırtılmasına veya tamamen tıkanmaya yol açması ile karakterizedir. Normal vasküler intima bölgesinde ekstrasellüler matriks (ESM) sentezi ve yıkımının dengede olduğu bilinmektedir. Ancak, ateroskleroz sırasında damarın intima tabakasındaki matriksin yıkımı gerçekleşir. Büyük arterlerde lipid ve fibröz element artışı neticesinde düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması gerçekleşir. Damar düz kas hücreleri, bazal membranla çevrili olup, bu hücrelerin çoğalması, ESM'nin yıkımını gerektirir (3). ESM'nin yıkımı sonucu plak rüptürleri oluşur. Plak stabilitesinin kolajen miktarına bağlı olduğu ve kolajenin hasar görmesinin, yırtılmaya yatkın hassas bir plak oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (4). Damar sisteminin dengesinin korunması için kolajenleri ve diğer hücre dışı matriks proteinlerini azaltma işlevini gerçekleştiren, matriks metalloproteinazlardır (MMP). KAH patogenezinde, MMP aktivitesindeki değişimler, KAH çoğunluğunun altında yatan patoloji olan aterosklerozun patogenezinde oldukça kritik rol üstlenmektedir (5). MMP'lerin gen ifadesindeki düzensizlikler, lökosit birikimini, düz kas hücrelerinin lezyona göçünü, aterosklerotik plakların iç bölgesinin tekrar düzenlenmesini sağlamaktadır (6,7). MMP'ler yapılarına ve substrat spesifitelerine göre kolajenazlar, stromelisin, jelatinazlar, membran tipi MMP'ler ve diğer MMP'ler olmak üzere beş alt grupta sınıflandırılmaktadırlar (8). Ateroskleroz patogenezinde rol alan endotel hücrelerinde, ülserasyonun yanı sıra mekanik stres ve arteriyel basıncın artmasıyla birlikte plak dengesi bozularak MMP'ler oluşmaktadır (9). Bir çalışmada, kolajen miktarı yüksek olan plakta MMP-3'ün gen ifadesinin düşük olduğu ve dolayısıyla plak stabilitesinin arttığı gözlemlenmiştir (10). Çalışmalar MMP-1 ve MMP-3'ün plak stabilizasyonu ve plak gelişiminin azalması açısından olumlu etki göstermesi olarak yorumlanabilir. Araştırmalarda, MMP düzeylerinin, aterosklerotik plakların oluşma riskinin

yüksek olduğu bölgelerde ve akut koroner sendrom sonrasında artış göstermektedir. Bu sebeple, olabilecek herhangi bir genetik aksaklıkta, aktive durumdaki MMP'lerin ekspresyonunun artacağı düşünülmektedir (11). Makrofajlar, aterosklerotik lezyonların ana hücreleridir ve bu hücreler, MMP'leri aterojenez hızını ve aterosklerotik plakların durumuna etki eden protein yıkıcı enzimler salgılar. MMP'ler hücre dışı matriks yıkımını düzenlemektedir. MMP'ler, ESM yapısında güçlü proteazlardır (12). ESM metabolizmasının hasarı, aterosklerotik lezyonların oluşumu sırasında vasküler yeniden yapılanmada önemli bir rol oynamaktadır.

Stromelisin-1 olarak bilinen MMP-3, bazal membran kolajenini parçalamakta, MMP-1 ve MMP-9 gibi MMP'lerin sentezini indüklemektedir. MMP-3 geni kromozom 11q22 üzerinde lokalizedir; stromal fibroblastlar, makrofajlar ve sinovyal hücreler tarafından üretilen MMP-1 genine bitişik haldedir. Vasküler endotelyumun bazal membranını geçme kabiliyetinde önemlidir (8). MMP-3; kolajenaz 1 (MMP-1), kolajenaz 2 (MMP-8), gibi MMP'lerin proteolitik olarak aktif forma dönüşmesine yardımcı olmaktadır. İnsanlarda stromelisin-1 geni, başlangıç bölgesinden önce, sırasıyla 1171-1175 yada 1171-1176 nükleotit pozisyonlarında lokalizedir. Bu gen ifadesi, transkripsiyon seviyesinde önemli rol oynamaktadır. Bu açıdan da MMP-3 gen varyasyonlarının KAH sebebi olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. MMP ailesinde kollajenaz olan MMP-1 gen varyasyonunun 2G homozigot genotipi olan bireylerde yapılan çalışmada hastalıkla ilgili anlamlı sonuçlar bulunmuştur (13). MMP ailesinde jelatinaz olan MMP-2 geninde ortaya çıkan genetik varyasyonlar, MMP-2 ekspresyonunu veya aktivitesini etkileyebilmektedirler (14,15). Özellikle MMP-2 geninin promotör bölgesinde lokalize olan iki genetik varyasyonun ((MMP-2-1306C/T (rs243865) ve MMP-2-735 C/T (rs2285053)), MMP-2 ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir (16,17). Bu genetik varyasyonların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Biyolojik sistemlerde önemli rol oynayan eser elementler; protein, enzim ve antioksidanların bileşenlerindendir. Bunlar demir (Fe), bakır (Cu) ve çinko (Zn) gibi eser elementlerdir (18). Eser element düzeylerinin artması veya azalması sonucu çeşitli hastalıklar oluşumu ile ilişkilidir (19). Eser elementler, oksidan-antioksidan dengede de oldukça önemlidir. Kolajen ve elastin gibi ESM'nin temel proteini olan Lizil Oksidaz (LOX), kovalent çapraz bağ oluşumunu sağlayan Cu bağımlı ekstrasellüler amin oksidazdır. Yaşamın sürdürülmesinde önemli rolü olan Cu, metalloproteinlerin yapısında yer alır ve oksidasyon-

redüksiyon reaksiyonlarına katılmaktadır. LOX'ta, Cu'lu bir enzim olduğundan, LOX aktivitesi Cu eksikliğinden etkilenir. LOX artışı aktivitesi ve ekspresyonu ateroskleroz gibi hastalıklarla ilişkilidir. Arteriyal fibrozis gibi fibrotik dokularda LOX ekspresyonunun arttığı görülmüştür. LOX substratlarının yan ürünü olarak çıkan hidrojen peroksitin, monosit ve vasküler düz kas hücrelerinin kemotaksisini uyardığı ve aterosklerozun patogenezinde önemli olan düz kas hücrelerinin medyadan subintimal bölgeye göç etmelerine sebep olmaktadır (20,21).

Çinko, canlıların büyüyüp gelişmelerinde demirden sonra en önemli esansiyel eser elementtir. Zn atomları, metalloproteinlerin integral bileşenidir. Eksikliğinde, Zn metalloenzim aktivitesinin kaybı söz konusudur. Zn aynı zamanda RNA polimeraz, karbonik anhidraz, süperoksit dismutaz gibi bir dizi protein ve enzimin önemli bileşenidir. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz enzimini inhibe etmekte ve hidroksil radikallerinin üretimini azaltabilmektedir. Zn proteinlerinde tiyolleri stabilize edebilen bir süperoksit dismutaz bileşeni olduğundan hücresel bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (18).

Pek çok metalloenzimin tamamlayıcı bir bileşeni olan Cu, aynı zamanda Fe metabolizması gibi birçok biyolojik işlemle de ilişkilidir. Fe; hemoglobin, siklooksijenaz, sitokromlar, ribonükleotit redüktaz, hidrojenaz ve katalaz gibi protein ve enzimin önemli bir bileşenidir. Cu ve Fe'nin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize edebileceği ve hücrelerin oksidatif hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (22). Bu hastalığın genetik mekanizması ile ilgili olarak MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ifade düzeyleri bakımından belirlenen sınırlı sayıda araştırma olduğu gibi, serum eser elementler ile KAH'ın arasındaki bağlantıyı araştırmayı amaçlayan yine sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle KAH'ın gelişmesinde etkili olabileceğini düşündüğümüz bu gen varyasyonları ifade düzeyleri ve serum Fe, Cu ve Zn düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterler

Kalbi besleyen sağ ve sol koroner arterler aortik sinüsünden çıkarlar.

Sağ koroner arter; akut marjinal dal, anterior ventriküler dallar; atrioventriküler dal, atrial dallar olarak ayrılır.

Sol koroner arter iki dala ayrılır. Sol ventrikülde çeşitli dallara ayrılan sirkümfleks koroner arterdir.

Sol ön inen koroner arter; kalbin yaklaşık %60'ını besleyen arterdir. Diagonal dallar sol ön inen koroner arterin sol ventriküle verdiği yan dallardır (23).

Kasılması aerobik metabolizmaya bağlı olan kalp, kasılmanın sağlanması için alınan oksijenin en az %60'ına gerek duyar (24). Miyokardın gereken oksijeni, koroner kan akımının bozulmasıyla karşılayamaması sonucunda KAH meydana gelir. KAH'ların en önemli sebebi aterosklerozdur.

2.2. Ateroskleroz Tanımı

Ateroskleroz, arter duvarlarının elastikiyetini kaybetmesi ile kalınlaşarak sertleşmesiyle belirginleşen bir hastalıktır. Dünya çapında en sık görülen ölüm ve hastalık nedenlerinden biri olan ateroskleroz, hem beyin damar hastalıkları hem de KAH için başlıca sebeplerdendir (25). Gerileyebilen veya durdurulabilen multifaktöryel sistemik bir hastalıktır (26). Ateroskleroz, aort, iliofemoral, koroner, karotis, intrakranial arterleri gibi büyük ve orta çaptaki damarlarda tutulum gösterir (27). Karakteristik lezyonu plaktır ve yağlı çizgilenmeler, damar lümenini daraltan farklı formları mevcut olan yapıdadır (28). Ateroskleroz, damar içinde plakların oluşmasına yol açar ve genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlayabilir. İlk değişiklikler, büyük arterlerde yağlı çizgilerin oluşumu ile kendini gösterir. Bu yağlı çizgiler, damar duvarında lipidlerin birikimi sonucu ortaya çıkar ve hastalığın erken evrelerini temsil eder (26,29-31).

Yağlı çizgi lezyonları, insan yaşamının erken dönemlerinde, özellikle yaşamın ilk on yılında, genellikle aort damarında görülmektedir (32-34). İkinci on yıl süresince bu lezyonlar koroner arterlerde, üçüncü ve dördüncü on yıllarda ise serebral arterlerde ortaya çıkma eğilimi

göstermektedir. Bu dağılım, arterlerin kan akış hızındaki farklılıklarla doğrudan ilişkilidir; bu farklılıklar, lezyon oluşum bölgelerinin yerini belirleyen önemli bir faktördür.

Plaklar, gelişim süreci boyunca kireçlenme, lüminel yüzeyde ülser ve küçük kan damarlarındaki kanamalar gibi çeşitli komplikasyonlar oluşturur. İleri aşamalarda, bu plaklar büyüyerek kan akışını engelleyebilecek bir noktaya ulaşabilir (35).

2.2.1. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı'nda Görevli Yapılar ve Fizyopatoloji

Normal arter duvarı:

Normal arter duvarı 3 tabakadan meydana gelir.

İntima tabakası: Aterosklerozun ilk etkilediği katman olup, lümene karşı tek sıra dizilmiş bazal membran intiması ve subendotelyal matriks tarafından desteklenen endotel hücreleridir. Medya tabakası ile intima tabakası arasında, membranda konsantrasyonu artmış elastik lifçikler bulunur (36).

Medya tabakası: Arter duvarının kaslı katmanını barındıran ortada yer alan ve en kalın katmanıdır. Matriks içerisinde sıralanmış düz kas hücrelerinin en fazla bulunduğu, arter duvarının en kalın katmanıdır. Damar tonusunu mediatörler aracılığı ile bu katman sağlar (37).

Adventisya tabakası: Kolajen lifler, sinir uçları ve vasovazorumdan meydana gelen, en dış katmandır (38).

Endotel yapısı:

Endotel, damar sisteminde birçok fizyolojik ve patolojik durumda düzenleyici olarak görev alan, kan ve düz kaslar arasında, kardiyovasküler homeostazis açıdan önemli ince yassı epitelyum dokudur (39). Endotel kan akımında tromboza karşı direnç gösterirken diğer taraftan kan ve damar duvarı ortasında set görevi görür (40). Parakrin faktörlerin organizasyonu, bu hücreler arasındaki etkileşimi güçlendirerek, homosistein düzeylerinin izlenmesi ve düzenlenmesinde hayati bir mekanizma ortaya koyar (41).

Endotel hücreleri, lökositlerin adezyonu ve göçünü, trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu, aynı zamanda düz kas hücrelerinin çoğalmasını da engelleyerek, damarların sağlıklı bir şekilde çalışmasına katkıda bulunmaktadır. Kan akışının sürekliliğini sağlamak ve vasküler sistemin stabilitesini korumak açısından bir bariyer görevi üstlenmesi son derece

önemlidir. Ayrıca endotel hücreleri, koagülasyonu önleyerek ve fibrinoliz sürecini destekleyerek kan pıhtılaşma mekanizmalarının düzgün işlemesine de yardımcı olur. Bunun yanında, immün ve inflamatuar reaksiyonlarda aktif rol almaları, vücudun savunma mekanizmalarının bir parçası olarak, endotel hücrelerinin bütünsel sağlık üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır (42).

Sağlıklı bir endotelyum, vazodilatör ve vazokonstriktör ajanların salgılanmasını sağlayarak kan akışını optimize eder. Normal şartlarda, endotelyal hücreler nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddeler üretir. Bu maddeler, damarların genişlemesine ve dolayısıyla kan akışının artmasına olanak tanır (43).

Makrofajlar:

Kan dolaşımındaki kemik iliği kaynaklı monositlerden çoğalmış fagositik hücrelerdir. Endotel hücreleri, okside düşük dansiteli lipoprotein (LOX)'ların uyarması sonucu, düz kas hücreleri ve makrofajların salgıladığı monosit kemotaktik protein-1 monositlerini intima dokusuna geçirerek monosit koloni sitimüle edici faktör-1 tarafından makrofaja dönüşür. Köpük hücreler, makrofajlar tarafından meydana gelir (44).

İmmunite:

Bazı çalışmalarda, tip II kollajenle indüklenen $CD8^+$dendritik hücreler ve $CD4^+$T lenfositlerle çoğaltıldıklarında inflamatuar sitokinlerde artış görülmüştür. Aterosklerozun lezyonlarında $CD8^+$ dendritik hücreler ve $CD4^+$T lenfositlerin bulunması, bağışıklık sisteminin rolünü göstermektedir (45).

Trombositler:

Trombosit α granüllerinde birçok mitojen ve sitokin mevcuttur. Trombosit aktivasyon ve agregasyonuyla, endotel disfonksiyonu (ED) ve daha çok sayıda sebeple tetiklenerek degranülasyona ve mitojen ve sitokin gibi maddeler salgılanmaya başlar. Bu maddelerden Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), en önemli mitojenlerden biridir (46). Adezyon ve agregasyon sonucu trombosit-trombüs oluşur. Daha sonra koagülasyon sisteminin çalışmasıyla stabil koroner fibrin-trombüsü oluşur (47).

İnflamasyon:

Yapılan çalışmalar, aterosklerozun inflamasyona bağlı önemli bir süreç olduğunu göstermiştir. Yüksek kolestrollü beslenmeye bağlı olarak ED sonrası ilk olarak endotelde adezyon molekülleri eksprese olmaya başlar ve lipoproteinler ve inflamatuvar hücrelerin geçişi başlar (48). Eksprese olan adezyon molekülleri, T hücrelerini ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) monositleri bağlar. Oluşan plağın endotel hücrelerinde bulunan VCAM-1 ekspresyonu hızlanır (49). Endotel hücrelerde kan akışı bozulmaya başladıkça artan duvar gerilimi, proteoglikanların Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) çoğalmasına sebep olur. Oksidatif değişim sayesinde lezyonun oluşacağı kısımda inflamasyon yanıtı başlar (50).

Plaklarda bulunan, plağın stabilitesini sağlayan kolajenin yapısına hasar veren protein yıkıcı enzimler üretebilir. Bu enzimlerin üretilmesi fibröz kabın yapısındaki liflerin incelmesine ve zayıflaması sonucu, yırtılma riskinin artmasına sebep olur. Düz kas hücrelerinin kolajen sentezini durduran plaklardaki aktif T hücreleri sebebiyle oluşan γ-interferon, makrofaj koruyucu fibröz kabın zayıflamasına ve tromboza sebep olur (51,52).

Endotel hücrelerini aktive ederek makrofaj koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) ve inflamasyona sebep olan moleküllerin üretilmesini sağlayan minimal oksidize LDL'nin intima tabakasında çoğalmasıdır (53). LOX, damar basıncının azalmasında rolü olan, anti-aterojenik olan NO sentezini inhibe eder (54). Ayrıca enfeksiyon, homosistein seviyeleri gibi etkiler sebebiyle de inflamasyon artışı görülür (55). İnflamasyon sonucu oluşan C-Reaktif Protein (CRP), akut koroner sendromlar ve ateroskleroz sürecinde dolaşıma girer. Dolayısıyla CRP lokal vasküler inflamasyonun ilk etkisinin göstergesidir (56).

Adezyon molekülleri:

Endotel disfonksiyonu sebebiyle, normalde kan hücrelerinin yapışmasını engelleyen kaygan bir yapısı olan endotel, inflamatuar hücreler için adezyon molekülleri sayesinde yapışkan bir yapıya dönüşür. Adezyon molekülleri; trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1), ICAM-1, VCAM-1 olarak üç ayrı başlıkta sınıflandırılır. İntegrinler de denilen ICAM-1 ve VCAM-1'den dolayı lökositler endotele yapışır (57).

Sitokinler:

Ateroskleroza sebep olan plakların oluşumunda sitokinler önemli bir rol oynar. VCAM-1 geninin transkripsiyonuna sebep olan sitokinler, plakların oluşumuna sebep olmaktadır. Plakların yapısında bulunan MCP-1 monositi, daha fazla monositi plağa çekerek artışa sebep olur.

Sitokinler, akut faz reaktanlarının oluşumunu başlatarak akut koroner sendromların prognozunda rol oynar (58).

Büyüme faktörleri:

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); düz kas hücrelerinde ve ateroskleroz lezyonlarda spesifik reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu artırır (59).

Transforming büyüme faktörü-β (TGF-β); düz kas hücrelerinde proliferasyonun düzenlenmesini sağlayarak, düz kas hücrelerinin PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezininin artmasıyla hücrelerin büyümesinde rol alır (60). Fibröz plakların gelişiminde rol alarak TNF-α gibi TGF-β anjiyogenezise müdehale ederek neovaskülarizasyonu sağlar (61).

Nitrik oksit:

Bir vazodilatör olan NO, düz kas hücrelerindeki mitogenezisi ve proliferasyonu engeller (62). Endoteldeki endotelyal nitrik oksit sentetaz enzimi ile L-arginin tarafından sentezlenir ve vasküler düz kasları gevşeticidir (63). Bilinen en güçlü vazodilatatördür. ED sebebiyle asimetrik dimetil arginin seviyesini artarak NO sentezi engellenir. Sonuçta anjiotensin II gibi vazokonstriktörlerin çoğalmasıyla vazokonstriksiyon gelişerek trombositlerin biraraya gelme ve pıhtı oluşturma süreci başlar. Kan hücrelerinin endotele yapışmasını önleyerek, antienflamatuar özelliği sayesinde aterosklerozun önlenmesinde rol oynar (64).

Lipoproteinler:

Lipoproteinler, non-kovalent bağlı lipid ve proteinlerden oluşan parçacıklardır. Triaçilgliserol ve kolesterol ester merkezde olmak üzere, dış kısımda fosfolipid, esterleşmemiş kolesterol ve proteinden oluşmaktadır. İçeriğindeki proteinler, yoğunluğu ve boyutu itibariyle şu şekilde sınıflandırılırlar:

1) Şilomikronlar

2) Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

3) Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

4) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (65).

Yüksek dansiteli lipoprotein de, HDL_2 ve HDL_3 olarak sınıflandırılabilir. Yapısal olarak birbirine benzeyen Lipoprotein(a) ve LDL, parçacık başına bir Apo-B ve lipid kompozisyonu gösterir. Lipoprotein(a), Apo B-100'e disülfit bağı ile bağlı karbonhidrattan zengin protein olan Apo (a) içermesi sebebiyle LDL'den farklılık gösterir (66).

Düşük dansiteli lipoprotein yapısında; kolesterol ester (toplam kütlenin % 29'u), fosfolipid (% 28), protein (% 21), serbest kolesterol (% 11) ve trigliserid (TG) (% 9) bulunmaktadır.

Bilinen en büyük monomerik protein olan Apo B-100, 500 kDa'lık bir peptid zincirden oluşur. Diğer apolipoprotein A, C ve E'ler değiştirilebilir, ancak Apo-B çözünemediğinden dolayı değiştirilemez (19). Bağırsakla karaciğerde sentezlenen Apo-B, sentez sonrası şilomikron ve VLDL yapısıyla birleşir. Şilomikronlar, dolaşımda hidroliz olduğu sırada oluşan şilomikron kalıntıları karaciğer vasıtasıyla lipid komponentleri ve Apo-B ile VLDL'ye dönüştürülerek, VLDL lipazlar ile hidroliz edilir. Aynı zamanda trigliserid (TG) azalarak kayba uğrayan Apo-C ve Apo-E ile LDL'ye dönüşür. Oks-LDL ve TG açısından yoğun VLDL'nin yeniden yapılanmasıyla oluşan LDL, KAH riskinde artışa sebep olmaktadır (65,66).

Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein:

Okside LDL (Oks-LDL) aterosklerotik plakların içeriğinde bulunmaktadır. Aktif metal ortamında arter endotel hücreleri ile inkübasyonuyla LDL, makrofajların daha hızlı alabileceği bir forma dönüşür. Ateroskleroz gelişiminde LDL oksidasyonunu incelemek adına birçok model oluşturulmuştur. Bunlardan bazıları; asetil LDL, malondialdehit LDL, Cu bağlı Oks-LDL modelleridir (67-69). LDL oksidasyonu sürecinde lipidler ve Apo-B modifikasyona uğrar. Reaktif oksijen metabolitleri, Apo-B'yi indükleyerek peptid fragmanlarına ayrılmasına sebep olur. Fosfolipidler, kolesterol ester, ve TG'lerin çoklu doymamış yağ asitleri de okside olup fragmanlarına ayrılarak, Apo-B'nin aldehit ve keton konjugatlarının oluşması sağlanmaktadır (65).

Çöpçü reseptörler sayesinde Oks-LDL'nin makrofajlara alınarak arter duvarında yapısında lipid bulunan köpük hücre oluşmasına sebep olur. Köpük hücre, plak gelişiminde

erken evrelerinde başlayan süreçlerdendir. Modifiye LDL formlarının makrofajlara alınabilmesi için, makrofajlarda herbiri farklı birçok hücre yüzey reseptörü bulunur. Leptin benzeri Oks-LDL reseptörü (LOX-1), fosfotidilserin'e bağlanan çöpçü reseptör SRPSOX gibi reseptörler hücre yüzey reseptörlerine örnek olarak verilebilir. SR-A ve CD-36 reseptörleri makrofajlara alınımda en önemli yere sahiptirler (65).

LDL'nin kısmi okside olması sonucu, az miktarda değişime uğramış LDL oluşmasına sebep olurken, bu sürece LDL reseptörleri yardım eder. Bu sayede mmLDL'yi modifiye Oks-LDL'den farklı kılarak, minimal modifiye LDL'nin pro-aterojenik karaktere sahip olması sağlanmaktadır. Örnek olarak, TF üretimi ve CSF verilebilir (65).

Yapılan bir çalışmada LDL ile, subklinik ateroskleroz ve inflamasyon belirteçlerle (CRP, TNF-α, IL-6) bağlantılı olduğu, ancak sebep gösterilememekle birlikte, oksidatif modifiye LDL'nin ateroskleroz oluşumuna neden olduğu görülmektedir. Antijenik karakterinden dolayı anti-OksLDL antikorlarının, Oks-LDL'nin oksidasyonunu saptamakta yararlı olacağı görülmektedir. Koroner kalp hastalıklarında rolü bulunan anti-kardiolipin antikorları ve anti-OksLDL antikorları arasında önemli bir etkileşim söz konusur (70).

2.2.2. Ateroskilerotik Koroner Arter Hastalığı ve Patofizyolojisi

Aterosklerotik süreçle ilgili hipotezler mevcuttur. En önemli hipotezler, monoklonal hipotez ve endotel hasarı hipotezidir. Endotel hasarı hipotezine göre, arter duvarı endotel hücreleri zarar görür. Endotel hasarı, hücresel etkileşimlere neden olup, aterosklerotik lezyon gelişmesine sebep olur. Monoklonal hipoteze göre ise; virüs, mitojenler, enfeksiyonlar, bakteriyel (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori) veya viral (sitomegalovirüs veya diğerleri) ve kimyasal ajanlar etkisiyle neoplastik dönüşen tek kas hücresi, aterosklerotik plağın kaynağıdır (29).

Endotel disfonksiyonu:

Endotel disfonksiyonu, NO oluşumunda aksama yada endotelin-1, angiotensin gibi gevşeme, kasılma etkilerinin kararsızlığını ifade eder (71). Ateroskleroz patofizyolojisinde ED, merkezi bir rol oynamaktadır. Özellikle, NO bağımlı vazodilatasyonun kaybolması ve endotelin artmış aktivitesi, ED'nin belirgin belirtileridir. ED; monositlerin endotele adezyonunda ve subendotelyuma migrasyonunda aktör rolü oynamaktadır (72,73). Ayrıca, bu süreçte hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta, bu da lökositlerin ve trombositlerin endotelyal

hücrelere tutunma ve bu hücrelerle etkileşim süreçlerinde anormalliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte, normalde antikoagülan özellikler taşıyan endotel hücrelerinin bu özelliği de kaybolmakta, bu durum tromboz riskini artırmaktadır (74). Aktive olmuş monositler, tümör nekrozis faktörü ve interlökin-1 gibi sitokinleri salgılamasıyla, endotelyal hücreler ve düz kas hücrelerinde büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (72). Oks-LDL, endotelin ve E-selektin üretimini de uyararak, vasküler inflamasyonu pekiştiren bir feed-forward mekanizması oluşturmaktadır (72). Oks-LDL varlığı, bu süreci derinlemesine etkileyerek monositlerin kemotaktik aktivitesini artırır ve endotel üzerinde daha fazla adezyon sağlamaktadır. Arteryal intimada toplanan makrofajların motilitesi inhibe edilmekte ve bu durum inflamatuar yanıtı tetiklemektedir (72,73).

Bu süreç, aterosklerozun ilerleyişine katkıda bulunmakta, dolayısıyla insidansını artırmaktadır. Sonuç olarak, ED, aterosklerozun patofizyolojisinde hayati bir öneme sahiptir. Bu bozulmanın önlenmesi ve tedavi edilmesi, kardiyovasküler hastalıkların kontrolü ve yönetiminde kritik bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Aterosklerozun tedavisinde, endotel sağlığının korunması ve geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Ancak, ED durumunda, bu denge bozulur. Sonuç olarak, damarlar daralarak kan akışında azalmaya neden olur (43).

Ekstrasellüler matriks moleküllerini matriks yapısındaki hücreler salgılar ve kendi dışındaki destek ağlarını oluşturarak civarındaki matriksi modifiye eder (75). Oks-LDL, hücre içindeki NO derişiminin azalmasıyla karakterinin değişmesine sebep olur. Bu endotel hücrelerdeki değişikliklerin inflamasyon oluşturarak damar duvarında baskıya neden olmasıyla, aterosklerotik lezyon oluşumunu başlatan ilk adımdır (76). ED geliştiğinde, uygun vazodilatasyonun meydana gelmediği ve bunun yerine vazokonstriktörlerin aktif hale geldiği bir durumu ifade eder. Bu süreç, artmış vazokonstriktör biyoyararlanımının yanı sıra, vazodilatör etkilerin azalması ile karakterizedir (43).

Ekstrasellüler matriksin modifikasyonları yara iyileşmesi, ateroskleroz ve kanser gibi birçok hastalıkta önem arzeder. Modifikasyonlar, MMP gibi proteolitik enzimler sayesinde oluşur (75). Kalp kasları ve koroner arterlerde bulunan hücre dışı matriksin yeniden yapılanmasındaki anormallikler ise kardiyovasküler sistemde hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi ciddi klinik sorunlara yol açabilir (36). Bu sorunlar arasında ateroskleroz, koroner arterlerde darlık, kalp yetmezliği, sol ventrikül duvarının kalınlaşması da bulunur. Bu patolojiler, kalp ve damar sağlığını ciddi şekilde etkileyebilir ve hastaların yaşam kalitesini düşürebilir (77).

2.2.3. Koroner Arter Hastalığı'nda Majör Risk Faktörleri

Aterosklerozun oluşumu, KAH olan kişilerde belirli risk faktörlerinin genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, KAH ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamada önemli bir rol oynamıştır. Bu risk faktörleri arasında sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyleri (özellikle LDL kolesterol), diabetes mellitus, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi unsurlar bulunmaktadır. Ayrıca, yaş, cinsiyet (erkeklerde daha sık), stres ve aşırı alkol tüketimi de KAH riskini artıran faktörler arasındadır. Bu çalışmalar, KAH'ın önlenmesi ve tedavi edilmesi açısından önemli bilgiler sunmaktadır (78).

2002 senesinde Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu'ndaki riskler şu şekildedir (79):

1.Yaş (kadınlar ≥55 veya erken menopoz, erkekler ≥45)

2. Ailesel predispozisyon (birinci derece akrabalardan genetik yatkınlığı olan bireylerde; kadınlarda 65 yaşından, erkeklerde ise 55 yaşından önce KAH bulunması)

3. Sigara kullanımı

4. Hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alanlar)

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥130 mg/dl)

6. Düşük HDL-kolesterol (<40 mg/dl)

7. Diabetes mellitus

Yaş:

Ateroskleroz, genç yaşlarda gelişmeye başlayan, etkileri ve komplikasyonları orta yaşlarda görülen bir hastalıktır. Erkeklerde 45 yaşından sonra, kadınlarda da 55 yaşından sonra KAH olasılığı artmaktadır (80). Kadınlarda menstrual döngünün azda olsa aterosklerozdan korunma sağlasa da ölüm oranları yaklaşık olarak kadınların % 47'si, erkeklerin % 52'si ateroskleroz sebeplidir. Her on yıllık süreçte erkeklerde KAH'a yakalanma riskinde artış görülmektedir. Menstrual döngünün devam ettiği postmenapozal dönem öncesindeki kadınlarla, erkekleri kıyaslarsak, erkekler ortalama kadınlardan 10 yaş erken KAH tanısı alırlar (81,82).

Ailesel predispozisyon:

Çalışmalarda 35 yaş üstü vakaların, ailede birinci derece akrabalarında KAH öyküsü arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır (83). Bireylerde; 55 yaşından önce KAH tanısı alma riskini 3 kat artıran unsur birinci derece erkek akrabalar, 65 yaşından önce KAH tanısı alma riskini 6 kat artıran unsur da birinci derece kadın akrabalar olduğu görülmüştür (84,85).

Sigara kullanımı:

Sigara kullanımı, diğer risk faktörleriyle de birbirlerini etkileyerek KAH riskini iki-üç kata çıkarır (86). Sigara kullananların kullanmayanlara göre, kalp hastalıklarına bağlı ölüm riski erkeklerde 2.7 kat iken kadınlarda 4.7 kat yüksek olduğu görülmektedir (87).

Sigara kullanan kişilerde oksidasyon ürünleri artmaya başlar (88). HDL'nin kardiyoprotektif özelliğini yok ederek karbonmonoksit ve nikotin tesiri endotel hasarına sebep olur. Dolayısıyla damar tepkisi artar (88,89). Kandaki oksijen miktarının yetersiz hale gelmesiyle, kalp kasına giden oksijenin genişletilmesine ve dolayısıyla kalp kasında iskemi riskinin artmasına neden olur ve kalp damarlarındaki ani kasılma riskini artırır. Sigara kullanımı fibrinojen düzeylerini ve pıhtılaşmayı artırmaktadır (90). Ayrıca sigara kullanımı; hemostatik ve inflamasyon prosesinde rol alan CRP'de, adezyon moleküllerinde, fibrinojende ve homosistein seviyesinde yükselmeye sebep olmaktadır (91).

Hipertansiyon:

Hipertansiyon, KAH'ta aterosklerotik kardiyovasküler süreçlerin % 35'inin sebep olduğu önemli risk faktörlerinden biridir. KAH, hipertansiyona sahip bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (92). Diğer faktörlerden etkilenmeksizin reinfarktüs riskini; diyastolik kan basıncında 15 mmHg artışta % 40, sistolik kan basıncında 25 mmHg'lik artışta % 37 artırır (93). 5 yıllık mortalite, KAH olan hipertansifler ve koroner arter baypas operasyonu yapılmış hipertansiflerde normotansiflere göre daha fazladır (94). Antihipertansif ilaçlar ile hafif ve orta derecede hipertansiyon tanısı konulmuş olan 47.000 kadın ile erkek bireylerle gerçekleştirilen 17 randomize çalışma sonucunda koroner kalp hastalığının % 16 azaldığı gözlenmiştir (95). Beta blokerler ve diüretikler, birincil korumada KAH'a bağlı hastalık ve ölüm oranlarını düşüren ilaç gruplarıdır (96).

Kan basıncını düşürmek için fiziksel aktivite, kilo kaybı, tuz miktarının azaltılması, alkol kısıtlaması yapılmalıdır, ancak bu konudaki randomize kontrollü çalışmalar artırılmalıdır (97).

Hiperkolesterolemi:

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, karaciğer ile bağırsakta sentezlendikten sonra damar duvarında biriken kolesterolü karaciğere aktararak yıkım metabolizmasını hızlandırıp plak oluşmasını önlemektedir. (98,99). Aterosklerozun erken evresinde, lökositler ve endotel etkileşmesinde rol alan hücre adezyon moleküllerinin salınımı için HDL'nin inhibesi gereklidir (100).

Çalışmalar bize göstermiştir ki, HDL kolesterol seviyesi ile koroner süreçlerin oluşma riski arasında önemli bir ters orantı mevcuttur (101,102). Yaklaşık 1 mg/dl HDL kolesterol seviyesinde azalma KAH'a yakalanma riskini % 2-3 oranında artırdığı görülmektedir (98). Yapılan çalışmalarda, KAH riskinin anlamlandırılmasında çeşitli plazma lipidlerinin bir arada yarattığı etkinin ve KAH'a yakalanma riskinin primer korunmada plazma total kolesterol/HDL kolesterol oranının önemi açıkça görülmektedir. Total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olan bireylerde girişime gerek olup olmadığının karar verilmesinde önemli rol oynar (103).

Karaciğerde üretilen LDL'nin, yapılan çalışmalarda primer aterojenik faktör olduğu ve LDL seviyesinin düşürülmesinin KAH riskini düşürdüğü görülmüştür (104).

Proinflamatuar bir ajan olan LDL'nin, aterosklerotik lezyonun belirteci olan inflamasyona olan cevabı başlatmaktadır (105). Plazmada LDL kolesterol değerlerinin yüksekliği, LDL parçacıklarının arter duvarında madde miktarının artmasına, oksijenle reaksiyona girerek oksidasyona ve birçok inflamasyon süreci tetikleyen moleküllerin salgılanmasına sebep olur (106). Sonrasında Oks-LDL tarafından endotelin hasara uğramasıyla nitrik oksid üretimi azalır. Yüksek LDL kolesterol değerlerinin düşürülmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine neden olur (107,108).

Düşük dansiteli lipoprotein düşürücü ajanlar 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler) sayesinde kolesterol hipotezinin test edilebilme etkinliği artmıştır (109,110). 1993 itibariyle statinler ile yapılan üç aşamalı ikincil koruma ve iki aşamalı birincil koruma çalışmalarında majör koroner vakalarda önemli azalmaların olduğu görülmüştür. Üç çalışmada da total mortalitede azalma saptanmıştır (111-115). Hiçbir

çalışmada nonkardiyak mortalitede artış görülmemiştir. Çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmaların birçoğunda LDL düzeylerinin düşüşü ile kalp damarlarında hasar oluşumunun yavaşladığı veya gerileme başladığı görülmüştür (116-117).

Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus, ateroskleroz oluşumunda önemli risk faktörlerinden olup, aterosklerozun Diabetes mellituslu bireylerde görülme yaşının erken olduğu görülmüştür. Hiperglisemi, ileri glikolize son ürün artışına sebep olup, arteriyel inflamasyona yol açmaktadır. Lökositlerin endotele yapışması, trombositlerin bir araya gelme ve pıhtı oluşturma sürecinin başlamasına ve koagülasyon sisteminin aktivitesinde artışa sebep olmaktadır (41,82).

2.3. Ekstrasellüler Matriks

Biyolojik doku hücrelerini, hücre dışı bileşenlerden oluşan karışım içinde, hücreler arası boşlukları dolduran ağsı yapıya ESM denir. ESM, yalnızca fiziksel bir temeli oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda hücre büyümesi ve farklılaşması üzerinde etkili olan birçok hormonun depolanmasını ve salınımını, embriyonik gelişim, hücre göçü, proliferasyon ve apoptozu sağlar (118,119).

Ekstrasellüler matriks yapısında, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar bulunur. Proteoglikanlar kollagen, laminin ve fibronektin gibi glikoproteinleri içerir. Glikozaminoglikanlar (GAG) hiyaluronik asit, kondroitin sülfat, 7 dermatan sülfat ve keratan sülfat gibi polimerik bileşiklerdir (120).

Hücrelerde ESM'ler, reseptörler sayesinde etkileşime girerek, sitokinlerin dağıtımını, aktivasyonunu ve hücrelere aktarılmasını sağlar.

Glikozaminoglikanların yapısında, disakkarit yapı blokları (N-asetilglukozamin veya N-asetilgalaktozamin gibi) ve galaktoz veya üronik asitlerden meydana gelen polisakkaritler bulunur. Bu polisakkaritler, GAG adını almaktadır (121).

Proteoglikanlar, protein iskeletine bağlı kovalent bağ ile bağlanmış GAG zinciridir (121).

Fibröz matrisellüler proteinlerden olan kolajen ve elastinler ESM'de bulunan başlıca lifsel proteinlerdir. Özellikle fibrilin, kendine özgü lif yapılarını oluşturan bir mikrofibril

proteinidir ve uzunluğu 10-12 nm arasında değişen bu yapılar, bağ dokusunun esnekliğini ve dayanıklılığını artırmaktadır (122).

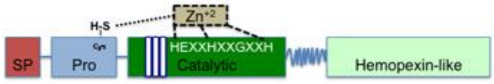
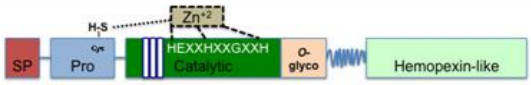
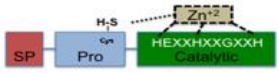
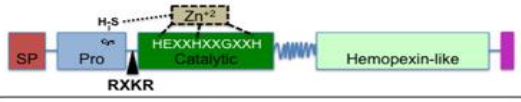
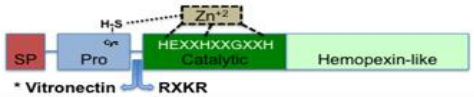
Kolajen ve elastin gibi ESM'nin temel proteini olan LOX, kovalent çapraz bağ oluşumunu sağlayan bakır bağımlı ekstrasellüler amin oksidazdır (19).

2.4. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar, ESM yıkımından sorumlu olan enzim ailesidir. ESM yıkımı, morfogenez, doku onarımı ve yeniden şekillenme gibi birçok önemli biyolojik süreçte kritik bir rol oynar. Bu yıkımın dengesi bozulduğunda ve normal fizyolojik yapım-yıkım dengesi sağlandığında, artrit, miyokard enfarktüsü, aterom, nefrit, ülser, fibrozis ve kanser gibi çeşitli patolojiler ortaya çıkabilir (123,124).

Tüm MMP'ler özel domainlere sahiptir. Predomain, prodomain ve katalitik domain olmak üzere 3 bölge bulunur. Katalitik aktiviteleri sağlayan, Zn^{2+} bağlayan bölümü içeren katalitik domaindir. MMP'lerin aktiviteleri, doku inhibitörleri (TIMP) tarafından düzenlenir. Katalitik domain; katalitik bölgedeki Ca iyonlarının üretebileceği ve bu iyonların, enzimin kararlılığını ve işlevini yerine getirmesi için gerekli olan bölümdür (125). Yoğun prolin sahibi menteşe bölgeleri katalitik domene C-terminal hemopeksine uyum gösterecek şekilde eklenir. Bu bölüm MMP'nin endojenöz inhibitörler ile etkileşerek, substrata özgüllüğünü açıklar (126).

İkinci önemli bileşen ise pro-domain olarak adlandırılmaktadır. Pro-domain, enzimin kalıcı formda kalmasına yardımcı olur ve enzimin fonksiyonel etkinliğinin sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. MMP'lerin etkinleşmesi tamamlandığında pro-domainin de kaybolması, enzimin aktif hale geçiş sürecinin doğal bir parçasıdır (Şekil 2.1.), (127,128).

MMP Member	Common name/ Synonym	Cellular Localization	Domain structure
MMP1	Collagenase-1/ Interstitial collagenase	Secreted	
MMP8	Collagenase-2/ Neutrophil collagenase		
MMP13	Collagenase-3		
MMP2	Gelatinase A/ 72kDa gelatinase		
MMP9	Gelatinase B/ 92kDa gelatinase		
MMP12	Macrophage metalloelastase		
MMP7	Matrilysin/ Uterine		
MMP26	Matrilysin-2/ Endometase		
MMP14	MT1-MMP	TM type I	
MMP15	MT2-MMP		
MMP16	MT3-MMP		
MMP24	MT5-MMP		
MMP17	MT4-MMP		
MMP25	MT6-MMP/ Leukolysin		
MMP3	Stromelysin-1/ progelatinase	Secreted	
MMP10	Stromelysin-2		
MMP11	Stromelysin-3		
MMP28	Epilysin		
MMP18	Collagenase 4		
MMP19	RASI-1		
MMP20	Enamelysin		
MMP27			
MMP21	MMP-23A		
MMP22	MMP23B	TM type II	

Şekil 2.1. Matriks metalloproteinazların yapısı ve sınıflandırılması (128)

Substrat özgüllüğü çeşidine göre MMP'ler 6 ayrı grupta sınıflandırılırlar (Tablo 2.1.), (129).

Tablo 2.1. Matriks metalloproteinazların sınıflandırılması (129)

Grup adı	Tanımlayıcı adı	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	Kollajenaz-1	MMP-1	Kollajen 1, 2, 3, 7, 10, jelatin, PG
	Kollajenaz-2	MMP-8	Kollajen 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz-3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen 4, 5, 7, 10, 11, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen 4, 5, 14, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen 3, 4, 9, 10
	Stromelisin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen 3, 4, 9, 10
	Stromelisin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin entaktin, tenaksin, versikan, jelatin, kollajen 3, 4, 9, 10
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen 1, 2, 3, FN, laminin VN
	MT2-MMP	MMP-15	Aprekan, FN, laminin, tenaksin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen 3, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen 4, fibrin, fibronektin, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Kollajen 1, 4, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-I	MMP-19	Kollajen 4, FN, jelatin, laminin, tenaksin
	Enamalisin	MMP-20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	Tanımlanmamış
	CA-MMP	MMP-23	Tanımlanmamış
	Matrilisin	MMP-26	Kollajen 4, FN, jelatin, VN
	CMMP	MMP-27	Tanımlanmamış
	Epilisin	MMP-28	Tanımlanmamış

MT-MMP: Membran tipi Matriks Metalloproteinaz; **X-MMP:** Matriks Metalloproteinaz-21; **CA-MMP:** Matriks Metalloproteinaz-23 A; **C-MMP:** Matriks Metalloproteinaz-23; RASI-I: Matriks Metalloproteinaz-19; **PG:** Proteoglikan; **FN:** Fibrınektin; **VN:** Vitronektin

Matriks metalloproteinazların yapısı incelendiğinde, tipik bir MMP propeptid bölgesinin yaklaşık 80 aminoasitten oluştuğu, katalitik bölgesinin ise 170 aminoasidi içerdiği anlaşılmaktadır. Ayrıca, menteşe ve hemopeksin bölgeleri toplamda 200 aminoasite sahipken, MMP-7, MMP-26 ve MMP-23 gibi belirli MMP türlerinin ilgili menteşe ve hemopeksin bölgelerinden yoksun olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, MMP'lerin birbirlerinden farklı mekanizmalarla işlev gösterebileceğini ve belirli MMP'lerin özgün biyolojik roller üstlenebileceğini göstermektedir (77).

Matriks metalloproteinazların birçoğu dinlenme halindeki yetişkin dokularında bulunmaz veya minima düzeyde eksprese olur. Fakat; yara iyileşmesi, kemik yapılanması, aterosklerozis, menstrüel siklus süreçlerinde ESM'nin yeniden yapılanmasını gerektiren

birçok fizyolojik süreçlerde ve romatoid artrit, diabetes mellitus, tümöral büyüme ve metastaz gibi patolojik durumlarda MMP ekspresyonu artış gösterir (130).

Matriks metalloproteinazların kontrol altında parçalanmasının diğer yolu ise, enzimlerin etkinliğinin düzenlenmesidir. Bu düzenleme hem hücre içinde hem de hücre dışında meydana gelebilir. Hücre içinde MMP'lerin aktivitesi, gen ekspresyonu düzeyinde veya inaktif pro-enformlar olarak sentezlenmeleri yoluyla kontrol edilebilir. Pro-matriks metalloproteinazların ekstrasellüler alanda başlıca aktivatörlerinden biri plazmindir. Plazmin, fibrinoliz yoluyla plazminojenden oluşan bir serin proteazdır ve pro-matriks metalloproteinazların aktif MMP'lere dönüşümünde önemli bir rol oynar. Plazmin, pro-matriks metalloproteinazların inaktif pro-domenlerini keserek onları aktif forma dönüştürür (131).

2.4.1. Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri

Matriks metalloproteinazların aktiviteleri özel doku inhibitörleri ile çalışır. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 olarak dört farklı doku inhibitörü vardır (132). Ayrıca MMP'ler alfa-1 proteinaz inhibitör ve alfa-2 makroglobulin inhibitörleri aracılığıyla da inhibe olurlar (133).

Doku inhibitörleri, MMP'lerin doğal baskılayıcıları olarak aktivitelerini kısıtlamaktadır. Bağ dokusunun metabolik süreçlerini düzenlemek için üretilen proteinlerdir. Bazal membran ve ESM parçalanmasını engellerler (134). TIMP-1, MMP-2 ve MT1-MMP haricindeki MMP'leri güçlü bir şekilde baskılar. TIMP-2, MMP-9 haricindeki MMP'leri baskılar. Ayrıca TIMP-2'nin membran tip 1, MMP ile hücre zarında kompleks oluşturarak MMP-2'nin protein yıkımının aktifleşmesinde görev alır. TIMP-3'ün çözünmeyen bir ESM bağıyla MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve MMP-13'e bağlanır. TIMP-4'ün MMP-1, MMP-3, MMP-7'yi inhibe ederek erişkin insan kalp dokusunda ekspresyon artışı olur (135). Diğer TIMP'lerin aksine TIMP-3 ESM'ye bağlanarak inflamasyonda önemli rol alır (134).

Doku inhibitörleri, endotel hücre göçü, endotelyal kanal oluşumu gibi birçok süreçte anjiyogenezi inhibe ederler ve apopitozisi engellerler. Tümörün çevre dokulara yayılması yani metastazında görev alırlar (136).

2.4.2. Matriks Metalloproteinaz-1

Matriks metalloproteinaz-1 kollajenazlar grubunda yer alır. Tip I, II, III kollajenleri parçalayabilme yeteneği bu enzimlerin ana özelliğidir (137). MMP-1, keratinositler,

fibroblastlar, sinovyal hücreler ve monosit-makrofajlar tarafından üretilmektedir. Genellikle doku yeniden şekillendirme ve onarım süreçlerinde görev alır, özellikle interstisyel kolajen için kritik bir rol oynar (138). Fizyolojik pH ve ısı koşullarında, MMP-1, kolajen tip I, II ve III gibi hücreler arası kolajenleri etkin bir şekilde parçalamaktadır. Bu enzim, aynı zamanda kolajen VII, VIII ve X gibi filamentlerdeki daha az yaygın olan kolajen türlerini de hedef alarak, doku homeostazında önemli bir işlev üstlenmektedir. Bunun yanı sıra, MMP-1'in etkisi yalnızca kolajen ile sınırlı değildir. Bu enzim, plazma antiproteazları gibi çeşitli kolajen olmayan substratları da parçalama yeteneğine sahiptir. Bu durum, MMP-1'in çok yönlü bir biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (139).

2.4.3. Matriks Metalloproteinaz-2

Matriks metalloproteinaz-2 (jelatinaz A) jelatinazlar grubunda yer alır. Jelatinazlar, denatüre olan jelatinler ve kolajenleri kolayca sindirir. Bu enzimler, üç defa tekrarlanmış tip II fibronektin bölgesi bulunan kolajen, laminin ve jelatine bağlanan katalitik bölgede bulunur. Bu bölgede jelatinazların, jelatin ve kolajene olan yüksek bağlanma yetenekleri, hem proteolitik etkinlikte hem de elastolitik süreçlerde belirleyici bir faktör oluşturmaktadır (140).

Matriks metalloproteinaz-2'yi Tip I, II, III kolajeni keser. MMP-2, osteoblastların kemik matrisini sentezlemesi ve osteoklastların kemik rezorpsiyonunu düzenlemesi açısından önemli bir aracıdır. Osteoblastların matris proteinlerini (örneğin, kolajen) hazırlama sürecinde MMP-2, bu proteinlerin parçalanmasında ve yeniden yapılandırılmasında etkin rol oynar (137).

Matriks metalloproteinaz-2, endometriumun menstrüasyon sırasında yeniden düzenlenmesi, doku yeniden şekillenmesi ve vaskülarizasyonun mekanizmasında yer alır. MMP-2, bu süreçlerde ekstrasellüler matriksin parçalanmasına ve yeniden yapılandırılmasına katkıda bulunur, bu da hücresel hareketlilik ve doku yenilenmesi için gereklidir. Ayrıca MMP-2, inflamatuar olaylarda da rol oynar ve bu süreçlerde doku remodelingine katkıda bulunur (141).

Matriks metalloproteinaz-2'nin sentezini düzenleyen gende ortaya çıkan mutasyonlar ise bazı genetik hastalıklara yol açabilir. Özellikle MMP-2 geninde meydana gelen mutasyonlar, Torg-Winchester sendromu olarak bilinen nadir bir hastalığa neden olabilir (27).

2.4.4. Matriks Metalloproteinaz-3

Matriks metalloproteinaz-3, stromelisin-1 grubunda yer alır. Çok sayıda substratı parçalayan stromelisin 1, fibroblastlarda pro-stromelisin-1 olarak üretilir. Proteoglikanlar, tip IV kolajen, laminin ve fibronektinler en önemli substratlarıdır (125). Tip III ve IX kolajeni telopeptidaz benzeri bir şekilde kesebilir. Kazein ve jelatine ilgisi düşüktür. Stromelisin-1, romatoid sinovya sıvısında bulunur. Yara iyileşmesi sırasında ise keratinositlerde hem stromelisin-1, hem de stromelisin 2 eksprese edilir (139).

2.4.5. Ateroskleroz Patogenezinde Matriks Metalloproteinazların Rolü

Matriks metalloproteinazlar, damar yapısının korunması için kolajenler ve hücre dışı matriks proteinlerinin yıkımını gerçekleştirerek KAH ve altında yatan patolojisi olan aterosklerozun patogenezinde, aktivitelerindeki değişimler tüm işleyişinde kritik rol oynamaktadır (5).

Makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-1 (IL-1), hücresel iletişimde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Bu moleküller, inflamatuar yanıtların düzenlenmesinde kritik işlevlere sahiptir ve vücut savunma mekanizmalarını aktive eder. Bunların yanı sıra, trombositlerden salınan trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblastlar ile endotel hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleri, doku onarımı ve yenilenmesinde hayati rol oynamaktadır.

Bu sitokinler ve büyüme faktörleri, insanlarda damarsal düz kas hücreleri, endotel hücreleri, lenfositler ve makrofajlar gibi birçok hücrenin metabolizmasını etkilemektedir. Bu hücrelerin her biri, belirli oranlarda MMP sentezini uyarabilir. MMP'ler, ekstrasellüler matriksin parçalanmasında ve doku yenilenmesinde önemli görevler üstlenen enzimlerdir. Deneysel ateroskleroz modellemelerinde, aterosklerotik lezyonlarda, hastalardan alınmış kan örneklerinde MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13 ve MMP-14'ün ekspresyonunun ve aktivitelerinin hızlandığı gözlenmiştir (142). MMP'ler aktive olduktan sonra, ESM proteinleri parçalanıp, proliferasyon hızlandığından düz kas hücre göçü kolaylaşır. Süreç boyunca düz kas hücre proliferasyonu, migrasyonu, devamında ESM birikimi nedeniyle damar duvar matriksi modifiye olur ve erken evrede önce intimal kalınlaşma, ilerleyen evrelerde aterosklerotik plak oluşur (143).

Ateroskleroz patogenezinde endotel hücrelerinde, ülserasyon, mekanik zorlanma ve kan basıncı etkileşimi ile plak stabilitesi bozularak MMP'ler oluşmaktadır. MMP'lerin sebep olduğu endotel hasarı ateroskleroz gelişiminin başlangıcıdır (9).

Aterosklerotik plakların kararlılığına ve gelişim hızlarına etki eden ve lezyonların primer hücreleri olan makrofajlar MMP'leri protein parçalayıcı enzimler olarak eksprese ederler. Zn'ye bağımlı proteazlar olan MMP'ler ve endojen antagonistleri ile aktivasyon sonucunda ekstrasellüler matriksin yıkımı düzenlenmektedir ve hücre dışı matriks hasarı da aterosklerotik lezyon oluşumunda kritik bir rol oynar (12).

Stromelisin-1 olarak bilinen MMP-3, bazal membran kolajenini parçalamakta, MMP-1 ve MMP-9 gibi MMP'lerin sentezini indüklemektedir. MMP-3 geni kromozom 11q22 üzerinde lokalizedir ve stromal fibroblastlar, makrofajlar ve sinovyal hücreler tarafından üretilen MMP-1 genine bitişik haldedir. Vasküler endotelyumun bazal membranını geçme kabiliyetinde önemlidir (8). MMP-3; kolajenaz 1 ve kolajenaz 2 gibi MMP'lerin aktif olmayan formlarını, protein yıkıcı olarak aktif forma dönüşümlerine yardımcı olmaktadır. İnsan stromelisin-1 geni, transkripsiyon öncesinde sırasıyla 1171-1175 veya 1171-1176 nükleotit şeklinde olup ekspresyonu, transkripsiyon 5 seviyesinde düzenlendiğinden ekstrasellüler matriks döngüsünde yer alır. Özellikle MMP-3 5A/6A gen varyasyonu ve KAH arasında anlam ifade eden ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (13). MMP ailesinde kolajenaz olan MMP-1, MMP-1 (-1607 1G/2G) (rs1799750) gen varyasyonunun 2G homozigot genotipine sahip bireyler ile azalmış KAH arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (13). MMP ailesinde jelatinaz olan MMP-2 geninde ortaya çıkan genetik varyasyonlar MMP-2 ekspresyonunu veya aktivitesini etkileyebilmektedirler (14,15). Özellikle MMP-2 geninin promotör bölgesinde lokalize olan iki genetik varyasyonun ((MMP-2 (-1306C/T) (rs243865) ve MMP-2 (-735C/T) (rs2285053)) MMP-2 ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir (16,17).

2.5. Eser Elementler

Eser elementler, inorganik elementlerdir. Bu elementler, vücut içerisinde biyolojik dokularda bulunur ve vücut ağırlığının daha düşük konsantrasyonlarında yer alırlar. Eser elementlerin insan vücudundaki toplam miktarı yaklaşık 10 gramdır. Bu elementlerin kilogram başına 50 mg kadar yoğunlukta bulunması, onların bazı temel biyolojik işlevleri destekleme konusundaki önemini göstermektedir.

Eser elementler, metalloproteinler ve diğer proteinlerle etkileşim kurarak hücresel işlevlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, eser elementler hücre membranının geçirgenliğini de düzenleme yeteneğine sahiptir. Bu özellik, hücrelerin dış ortamla olan madde alışverişini etkileyerek metabolik dengelerini korumalarına yardımcı olur. Bunun yaninda, gen ekspresyonunun düzenlenmesine de katkıda bulunarak, hücrelerin ihtiyaç duyduğu proteinlerin sentezini daha etkili hale getirirler (144,145).

Kimyasal bileşen olan elementler, genel olarak vücudun ihtiyaç duyduğu makro elementler ve makro elementlere göre gereksinimleri daha az olan mikro elementler (eser element) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Mikro elementler, sıklıkla bor, Fe, Cu, Zn ve selenyum gibi önemli bileşenlere sahiptir. Ayrıca stronsiyum, manganez, iyot, flor ve kobalt gibi diğer eser elementler de bu grupta değerlendirilmektedir (146).

Demir:

Demir, özellikle kan yapımında ve hücresel süreçlerde önemli bir rol almakta ve hemoglobin molekülü aracılığıyla oksijen taşıma kapasitesini artırarak, bütün hücrelerin ihtiyaç duyduğu oksijeni temin etmektedir. Fe'nin en yüksek yoğunlukta bulunduğu organlar arasında karaciğer, dalak, pankreas, böbrek, kalp ve iskelet kasları yer almaktadır. Fe ayrıca, elektron taşıma işlevi sayesinde, enerji üretiminde de kritik bir rol oynamaktadır (147).

Demir, insan vücudu için hayati bir mineral olup, toplam vücut miktarı yaklaşık 3-4 g'dır. Erkeklerde toplam Fe miktarı ortalama 3,45 g iken, kadınlarda bu değer 2,45 g civarındadır. Bu fark, erkeklerin genellikle daha fazla kas kütlesine sahip olmaları ve kadınların adet döngüsü sırasında düzenli olarak Fe kaybetmelerinden kaynaklanmaktadır (148).

Demirin emilimi, esas olarak duodenum ve proksimal jejunum gibi ince bağırsak segmentlerinde gerçekleşir. Gıdalarla alınan Fe'nin büyük bir kısmı, yaklaşık % 90 oranında non-hem Fe formunda bulunmaktadır. Ancak, non-hem Fe'nin emilim oranı oldukça düşüktür; yalnızca % 5'inin emilebildiği tahmin edilmektedir. Non-hem Fe'nin emilimi, diyet içeriğindeki diğer besin maddeleri ve bireyin vücudundaki mevcut Fe durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (149).

Vücutta bulunan Fe'nin yaklaşık % 70-90'ı, hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar gibi Fe içeren proteinler tarafından depolanır. Hemoglobin, kandaki oksijen taşıma işlevini üstlenirken, miyoglobin kas dokusunda oksijen depolama görevini yürütmektedir. Sitokromlar

ise hücresel solunumda ve enerji üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Ferritin, Fe'nin depolanmasını ve gerektiğinde serbest bırakılmasını sağlayan bir protein kompleksidir. Hemosiderin ise, genellikle ferritinin aşırı olduğu durumlarda oluşan ve Fe depolamak için kullanılan daha az biyoyararlı bir formdur (146).

Bakır:

Bakır, yaşamın sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahip bir eser element ve koenzimdir. Kimyasal açıdan bakıldığında, Cu iyonları, çözeltide +1 (Cu^{+}) ve +2 (Cu^{2+}) değerliklerinde bulunabilmektedir. Bu farklı değerlikler, Cu'nun redoks kimyasındaki rolünü belirlemede önemli bir faktördür. Özellikle nötral sulu ortamlarda, Cu^{2+} iyonu hidroksi yapısı oluşturarak stabil hale gelir. Redoks kimyasında Cu, moleküler oksijene elektron transferi yapabilmesi özelliğiyle öne çıkar. Elektron transferi, oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde önemli bir süreçtir ve metabolizma, enerji üretimi gibi temel biyolojik olayların gerçekleşmesine katkıda sağlayarak, hücresel seviyede enerji dengesini sağlamakta hayati bir rol oynar (146).

Bakır, kolajen ve elastin gibi bağ dokusu proteinlerinin sentezine katkıda bulunur. Bu proteinler, cildin, kan damarlarının ve organların esnekliğini sağlamak için gerekli olan yapısal elemanlardır. Kemik gelişimi açısından Cu, osteoblast adı verilen kemik yapıcı hücrelerin fonksiyonlarını desteklemektedir. Cu eksikliği, kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyebilir ve bu da osteoporoz gibi iskelet sistemi hastalıklarına yol açabilir. Cu, sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlamak için gerekli olan nörotransmitterlerin sentezinde rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, merkezi sinir sisteminde Fe metabolizması ve sinir iletimi için gereken enzimlerde de Cu'nun yer aldığını söylemek mümkündür (150).

Vücutta bulunan Cu'nun yalnızca % 10 kadarı plazma ve eritrositlerde yer alırken, % 90 kadarı dokularda depolanmaktadır. Hemoglobin üretiminde rol alan bir elementtir. Hemoglobin, oksijen taşıma kapasitesiyle kanın temel fonksiyonlarından birini yerine getirmektedir. Vücuttaki Cu'nun en yüksek konsantrasyonları karaciğer, böbrek, beyin, dalak ve kalp gibi organlarda görülmektedir. Ayrıca, glutatyon gibi hücre içi bileşiklerin Cu metabolizmasındaki düzenleyici rolü, hücresel antioksidan savunma sisteminin etkinliğini artırmakta ve hücre hayatta kalmasını desteklemektedir (146).

Çinko:

Vücutta yaklaşık 1,3-2,5 g Zn bulunur ve bu element doğada serbest halde bulunmaz. Özellikle yetişkin bireylerde karaciğer, pankreas, böbrekler, akciğerler, endokrin bezler, kaslar, kemikler, gözler, ve prostatta dahil bütün hücre ve organlarda yaygın olarak yer almaktadır.

Kas dokusunun Zn içeriği oran olarak % 65 iken, plazma içinde ise 75-120 mikrogram/desilitre (µg/dl) aralığında mevcuttur. Zn'nin kan içerisindeki dağılımına bakıldığında, toplam Zn miktarının % 80 kadar kısmı eritrositlerin, % 3 kadar kısmının lökositlerin ve az miktarda da trombositlerin içeriğinde yer aldığı görülmektedir. Diğer kalan miktarı proteinlerde bağlıdır (146).

Yeni doğan bebekler için Zn gereksinimi, ilk altı ayda günde 3 mg olarak belirlenmiştir. Erişkin bireyler için Zn gereksinimi günde 15 mg'dır. Erişkinlik döneminde vücudun Zn ihtiyacı, hücresel onarım ve çeşitli enzimlerin aktivasyonu açısından devam etmektedir. Hamile kadınlar için bu gereksinim 20 mg'a yükselirken, emziren annelerde 25 mg'a çıkmaktadır (151).

Çinko, nükleik asitler ile gen düzenleyici proteinler üzerinde de yapısal bir eleman olarak görev alır ve bu, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenir. Redoks aktivitesi olmayan Zn, proteinlere bağlanarak bu proteinlerin daha dayanıklı hale gelmesini sağlar. Bu durum, hem hücresel stabiliteyi artırır hem de biyokimyasal reaksiyonların etkinliğini yükseltir.

Ayrıca Zn, karbonhidratların, proteinlerin, lipitlerin ve sentezinin metabolizmasında da yer alır. Üreme süreçleri ve embriyogenez açısından da hayati bir işlevselliğe sahiptir (146).

Diyet yoluyla alınan Zn'nin biyoyararlılığı üzerine yapılan araştırmalar, Zn'nin emilim oranının % 20 ile % 80 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalara göre, alınan Zn'nin yaklaşık % 60'ı duodenumda, % 30'u ileumda ve % 10'u jejunumda emilmektedir. Zn'nin bu şekilde bölgesel dağılımı, bağırsakların anatomik ve fizyolojik özellikleriyle yakından ilişkilidir. Duodenum, besinlerin ilk sindirimi ve emilimi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Düşük Zn alımı durumunda, organizma bu eksikliği telafi etmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Özellikle, jejunalde pankreasın salgıladığı ligand sayesinde Zn emilimi artar ve fekal yolla Zn atılımını azaltır. Böylece, vücudun Zn dengesi

korunmaya çalışılır. Ayrıca, bağırsaklardaki bu adaptif yanıt, vücudun mineral dengesini sağlamak için önemli bir homeostatik stratejidir (152).

Çinko eksikliğinin etkileri, zeka geriliği gibi daha ciddi sonuçlar doğurabilir. Büyüme çağındaki bireylerde yeterli Zn alımının sağlanmaması, bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkileyerek öğrenme güçlüklerine yol açabilir. Özellikle erkeklerde, Zn eksikliği hipogonadizme neden olabilir; bu durum, cinsel gelişim ve üreme işlevleri üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Ek olarak, Zn eksikliği hafif dermatit, iştah kaybı ve yaralarda geç iyileşme gibi sorunlara neden olabilir. İmmün sistemin zayıflaması, bireyleri enfeksiyonlara ve hastalıklara daha duyarlı hale getirir. Karanlığa uyum sağlama yeteneğinde bozulmalar ve mental letarji de Zn eksikliği ile ilişkilendirilen diğer olumsuz etkiler arasındadır (153).

2.5.1. Ateroskleroz Patogenezinde Eser Elementlerin Rolü

Biyolojik sistemlerde önemli rol oynayan eser elementler, protein, enzim ve antioksidanların bileşenlerindendir. Bunlar Fe, Cu ve Zn gibi elementlerdir (18). Fe, hemoglobin ve eritropoez oluşumunda yer alır. Eser element düzeylerinin artması veya azalması sonucu çeşitli hastalıkların oluşumuyla ilişkilidir (19). Ayrıca oksidan-antioksidan denge de oldukça önemlidir. Kolajen ve elastin gibi ekstrasellüler matriksin temel proteini olan LOX, kovalent çapraz bağ oluşumunu sağlayan Cu bağımlı ekstrasellüler amin oksidazdır. Yaşamın sürdürülmesinde önemli rolü olan Cu, metalloproteinlerin yapısında yer alır ve oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katılmaktadır. LOX'ta Cu'lu bir enzim olduğundan, LOX aktivitesi Cu eksikliğinden etkilenir. LOX artışı aktivitesi ve ekspresyonu ateroskleroz gibi hastalıklarla ilişkilidir. Arteriyal fibrozis gibi fibrotik dokularda LOX ekspresyonunun arttığı görülmüştür. LOX substratlarının yan ürünü olarak çıkan H_2O_2'nin monosit ve vasküler düz kas hücrelerinin kemotaksisini uyardığı ve aterosklerozun patogenezinde önemli olan düz kas hücrelerinin medyadan subintimal bölgeye göç etmelerine sebep olmaktadır (20,21).

Çinko, canlıların büyüyüp gelişmelerinde Fe'den sonra en önemli esansiyel eser elementtir. Zn atomları, metalloproteinlerin integral bileşenidir. Birçok metalloenzimin konformasyon ve dayanıklılığını sağlar. Eksikliğinde, Zn metalloenzim aktivitesinin kaybı söz konusudur. Zn aynı zamanda RNA polimeraz, karbonik anhidraz, CuZn-süperoksit dismutaz gibi bir dizi protein ve enzimin önemli bileşenidir. Zn, NADPH oksidi inhibe etmekte ve hidroksil radikallerinin üretimini azaltabilmektedir. Zn proteinlerinde tiyolleri

stabilize edebilen bir süperoksit dismutaz bileşeni olduğundan hücresel bir antioksidan olarak kabul edilmektedir.

Aterosklerozda etkin olan TNF, inflamatuar yanıtı tetikleyen ve sürdürmeye yardımcı olan bir sitokindir. Aterosklerozda TNF, endotel hücrelerini aktive ederek inflamatuar hücrelerin damar duvarına yapışmasını ve girmesini kolaylaştırır. Bu inflamatuar hücreler, aterosklerotik plakların oluşma sürecinde önemli bir rol oynar. TNF, insan ateromalarında saptanmış ve özellikle kalınlaşmış intima tabakasında yüksek düzeyde bulunmuştur. TNF, doğrudan endotel hücrelerde hasara sebep olabilir ve ateroskleroz sürecinde hızlanmada önemli rol aynayabilir.Yapılan çalışmalarda, TNF'den dolayı oluşan bariyer hasarının, çinkonun fizyolojik miktarlarıyla önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (154).

Pek çok metalloenzimin tamamlayıcı bir bileşeni olan Cu, aynı zamanda Fe metabolizması gibi birçok biyolojik işlemle de ilişkilidir. İnsan vücudunun zengin elementlerinden biri olan Fe; hemoglobin, siklooksijenaz, sitokromlar, ribonükleotit redüktaz, hidrojenaz ve katalaz gibi protein ve enzimin önemli bir bileşenidir. Cu ve Fe'nin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalize edebileceği ve hücrelerin oksidatif hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (22).

Bakır, miyokardiyal geçirgenliğin korunması ve kalp kasının sağlıklı işleyişi için gerekli bir elementtir. Cu, hücrelerde çeşitli biyokimyasal reaksiyonları katalize eden enzimlerin önemli bir bileşenidir ve özellikle miyokardiyal dokuda kritik rollere sahiptir. Cu yetersizliği nekrozise ve miyokardial sertliğe sebep olmaktadır (155). Cu yetersizliği, vasküler sistem üzerinde önemli olumsuz etkilere yol açabilir. Cu'nun kritik rollerinden biri, LOX enziminin aktivitesini desteklemektir. Cu yetersizliği durumunda, LOX aktivitesi baskılanır ve bu da bağ dokusunun yapı ve fonksiyonunu olumsuz etkiler. Oluşan bu mekanizmanın, ateroskleroza sebep olacağı düşünülmektedir. Cu yetersizliği oluşturulan ratlarda hemoraji inflamasyon, fokal nekroz gibi tipik miyokardial lezyonlar görülmüştür (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. GEREÇLER

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu.

Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından Ayda Ghaffarzadeh ve arkadaşlarının "Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks" adlı çalışması baz alınarak Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından incelendiğinde etki büyüklüğü 1,958 hesaplanarak % 5 yanılma payı ve % 95 power dikkate alındığında 110 koroner arter hastası ve 110 sağlıklı kontrol grubunun (toplamda 220 kişinin) çalışmaya alınmasının uygun olduğu hesaplandı.

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı tez çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18/10/2021 tarihli toplantısı sonucu alınan, 20/12 sayılı ve TÜTF-BAEK 2021/410 protokol kodlu karar ile tez çalışmamız onaylandı (EK 1).

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı tez çalışmamız, 2023/41 numaralı proje ile Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu tarafından desteklendi (EK 2).

Çalışmamız, 2022/2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran yeni KAH tanısı alan ve rutin kontrole gelen daha önce KAH tanısı almış hastalardan ve Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi diğer poliklinik ve servislerine başvurarak yapılan tetkikler sonucunda KAH saptanmamış ve çalışmaya dahil edilmeme kriterleri de gözönüne alınarak

KAH saptanmayan kişilerden (kontrol grubu) alınan rutin kanlarla gerçekleştirildi. Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde Biyofizik ve Kardiyoloji Anabilim Dalları'nda gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubu;

1) Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne ve servisine başvuran KAH tanısı almış olanlar,

2) 19 yaşından gün almış olan yetişkin kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol Grubu;

1) 19 yaşından gün almış olan yetişkin KAH tanısı almamış olanlar kadın ve erkek kişiler çalışmaya dahil edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1) 19 yaşından gün almamış olan kadın ya da erkek kişiler

2) Gebe veya emziren kadınlar

3) Eser element takviyesi alanlar

4) Malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Koroner arter hastalığı tanısı almış olan ve kontrol gruplarını oluşturan bireylere, gruplarına göre ayrı ayrı bilgilendirilmiş gönüllü olur formları verilerek yapılan çalışma hakkında kişiler bilgilendirilerek onayları alındı (EK 3,4).

Çalışmamız, 117 KAH tanısı almış hasta grubu ve 113 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 230 kişi ile gerçekleştirildi. Hasta grubundan 7, kontrol grubundan 3 kişinin kanları hemoliz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Her iki grup için 100'er kişi ile toplamda 220 kişiyle gerçekleştirildi. Hasta grubundaki 110 kişiden 69 kişi erkek, 41 kişi kadın, kontrol gurubundaki 110 kişiden de 70 kişi erkek, 40 kişi kadındı. Hasta grubundaki yaş ortalaması 66,54 ± 11,20 ve kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması 65,05 ± 10,75 olarak hesaplandı.

3.1.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Örnekleri

Koroner arter hastalığı tanısı almış hasta grubu ve KAH tanısı almamış kontrol gruplarındaki kişilerden rutin tetkikler için alınmış olan venöz kan örnekleri düz tüp ve etilendiamin

EDTA'lı vakumlu tüplerde alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında kan örnekleri ile çalışmaya başlandı. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T) ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları etilendiamin EDTA tüplere alınmış kanlarla, eser element ölçümleri ise düz tüpe alınmış kanlarla gerçekleştirildi. Eser element ölçümleri için alınmış kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılıp çalışma gününe kadar -20 Cº'de saklandı. KAH tanısı alan hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınmış rutin kan örneklerinden deoksiribonükleik asit (DNA)'lar Invitrogen™ PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Katalog No:K182002) saflaştırma kiti kullanılarak izole edildi.

İzole edilen DNA'ların, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ürünlerinin ve kesim ürünlerinin jel elektroforezi işlemine tabi tutulabilmesi için öncelikle konsantrasyonu 10X TBE tampon hazırlandı. 10X TBE tamponu hazırlamak için; 108 gr tris, 55 gr borik asit, 7,44 gr EDTA 900 ml iki kez distile edilmiş su ile (pH 8.0) karıştırıldı. Daha sonra % 0,5'lik TBE tamponu hazırlamak üzere, 950 ml'lik distile edilmiş suya 50 ml 'lik hazırlamış olduğumuz 10xTBE tamponu ekleyip karıştırarak 1 litrelik % 0,5 yoğunluklu TBE tamponu elde edildi. Jel elektroforezinin gerçekleşeceği jel elektroforez tankına yaklaşık 300 ml % 0,5'lik TBE tamponu doldurularak jel elektroforezi tankı, elektroforez işlemi için hazır hale getirildi.

İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesine bakıldı. DNA'nın saflığı 260 nm ile 280 nm dalga boylarındaki optik yoğunluk değerleri Nanodrop cihazıyla ölçülerek nanogram/mikrolitre (ng/µl) olarak belirlendi.

MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının belirlenmesi için gerekli olan PZR yöntemi öncesinde istenen bölgelere özgü primerler kullanılarak magnezyum klorür titrasyonuyla tüm gen bölgeleri için uygun miktarın 2,5 mM olduğu belirlendi.

Polimeraz zincir reaksiyonuyla çoğaltılan ürünler etidyum bromür ile hazırlanmış % 2'lik agaroz jelde yüklenerek 110 voltta yürütülüp ultraviyole (UV) ışık altında gözlendi. Her bir gen varyasyonu için çoğaltılan PZR ürünleri istenilen bölgelere özgü restriksiyon enzimleri ile restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFUP) yöntemiyle 3 saat boyunca 37°C'de kesime bırakıldı. Daha sonra ürünler etilyum bromür ile hazırlanmış % 2,5'luk agaroz jelde 110 voltta yürütülüp UV ışık altında genotipler belirlendi.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Agaroz (Sigma)

Borik Asit (Sigma)

dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (Fermantes)

Etilendiamin Tetraasetik Asit EDTA (Sigma)

Etidyum Bromür (Invitrogen)

50 bç DNA marker (Fermantes)

Primerler (Thermo Scientific)

Purelink Genomic DNA Kit (Invitrogen)

Taq DNA polimeraz seti (Thermo Scientific)

Trisma Base (Sigma)

3.1.3. Çözeltiler

10X Tris Borik Asit EDTA (TBE) Çözeltisi (1 litre) pH: 7,4

108 gr Tris

55 gr Borik Asit

7,44 gr EDTA

DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler:

Elution Buffer

Etanol

Proteinaz K: 20 mg/ml

PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer

RNAse A

Wash Buffer 1

Wash Buffer 2

Eser elementler için kullanılan kimyasallar:

Bakır Standart Stok Çözeltisi

Çinko Standart Stok Çözeltisi

Demir Standart Stok Çözeltisi

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

Agaroz elektroforez tankı (MINICELL PRIMO EC 320, Cleaver Scientific)

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu AA-6800)

Buzdolabı No Frost (Beko)

Derin Dondurucu (Beko)

Güç Kaynağı (EC-105, Cleaver Scientific MP-300V)

Etüv (Haraeus)

Manyetik Karıştırıcı (Nüve)

Mikrodalga fırın (Samsung)

Nanodrop (Allsheng Nano-200)

Otoklav (Nüve)

Otomatik Mikro Pipetler (Socorex, Thermo Scientific)

pH Metre (Hanna)

Santrifüj (Hettich EBA)

Terazi (Sartorius)

Vorteks (VELP Scientifica)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Deoksiribo Nükleik Asit Elde Edilmesi

Deoksiribo nükleik asit molekülü maksimum absorbansı 260 nm'de sağlar. DNA konsantrasyonunu belirlemek için 260 nm değeri kullanılır (157).

DNA molekülü için 50 µg/ml'ye 1 optik yoğunluğa eşdeğerdir.

DNA miktarları aşağıdaki formül kullanılarak bulunur.

DNA (µg/ml) = 260 nm'deki optik yoğunluğu (OD) x sulandırma oranı x katsayı (DNA için 50) (158).

Invitrogen DNA izolasyon protokolü:

1) 200 µl kana 20µl proteinaz K eklendi.

2) Örneğe 20µl RNAse A eklendi, vortekslenerek 2 dakika bekletildi.

3) 200µl PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve homojen oluncaya kadar vortekslendi.

4) 55^0C'de 10 dakika bekletildi.

5) 200µl etonol eklenerek 5 saniye vortekslendi.

6) Örneği kolona konuldu.

7) 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

8) 500µl Wash Buffer 1 eklendi ve 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

9) 500µl Wash Buffer 2 eklendi ve 10000 g'de 3 dakika santrifüj edildi.

10) Kolon steril ependorfa alındı.

11) 200µl Elution Buffer eklendi ve 1 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

12) 10000 g'de 1 dakika maksimum hızda santrifüj edildi.

Bu işlemlerden sonra saf DNA elde edildi (159).

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi 1983'de ilk defa Kary Mullis tarafından temelleri ortaya atılmış ve 1985'te Henry A. Erlich, Kary Mullis ve Randall K. Saiki tarafından geliştirilen DNA'nın invitro koşullarda çoğaltılması olarak tanımlanan bir yöntemdir.

Polimeraz zincir reaksiyon karışımını; kalıp DNA, tampon solüsyonu, dNTP, primerler, Taq DNA polimeraz enzimi ve uygun konsantrasyonda magnezyum klorür içermektedir.

Polimeraz zincir reaksiyon yöntemi temelinde üç basamak var olup çoğaltılmış olan DNA miktarı bu üç basamağın tekrarlanmasına bağlıdır.

1. Denatürasyon (90-95°C): Yüksek sıcaklıkta DNA'nın çift sarmaldan tek sarmala gelme aşamasıdır.
2. Primer bağlanması (50-70°C): Hedef DNA'ya primer olarak kullanılan oligonükleotidlerin bağlanması aşamasıdır.
3. DNA sentezi veya primer uzaması (70-75°C):Magnezyum iyonlarıyla birlikte primerlere katalizör olarak görev alan DNA polimerazla birlikte nükleotidler eklenerek DNA zincirinin uzama aşamadır (160).

Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan primer dizileri:

MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için,

5'CCTCTGATGCCTCTGAGAAGA-3'	(Forward)
5'GTCTTGGGTACTGGTGACCG-3'	(Reverse) primer çiftleri

MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için;

5'-CTTCCTAGGCTGGTCCTTACTGA-3 '	(Forward)
5'-CTGAGACCTGAAGACCTAAAGAGCT-3'	(Reverse) primer çiftleri

MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için;

5'-GGTTCTCCATTCCTTTGATGGGGGGAAAGA-3'	(Forward)
5'-CTTCCTGGAATTCACATCACTGCCACCACT-3'	(Reverse) primer çiftleri

Polimeraz zincir reaksiyonu için hazırlanan karışımlar:

MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T) ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları için,

1x PZR Tamponu (Buffer)

2,5 mM $MgCl_2$

1 nmol primer Forward

1 nmol primer Reverse

0,2 mM dNTP

1,25 ünite Taq DNA polimeraz dH_2O

50 nanogram izole edilmiş DNA

Polimeraz zincir reaksiyonunun koşulları:

MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için;

Başlangıç:	94 °C'de 5 dakika	
	94 °C'de 55 saniye	} 35 döngü
	55 °C'de 55 saniye	
	72 °C'de 55 saniye	
Sonlanma:	72 °C'de 5 dakika	

MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için;

Başlangıç:	95 °C'de 5 dakika	
	95 ºC'de 1 dakika	} 35 döngü
	62 ºC'de 1 dakika	
	72 ºC'de 1 dakika	
Sonlanma:	72 ºC'de 10 dakika	

MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için;

Başlangıç:	94 °C'de 5 dakika	
	94 °C'de 20 saniye	} 35 döngü
	55 °C'de 20 saniye	
	72 °C'de 20 saniye	
Sonlanma:	72 °C'de 5 dakika	

PZR koşulları kullanıldı.

3.2.3. Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi Yöntemi

Kısa DNA dizilerini spesifik olarak tanıyan ve DNA dizilerine yakın bölgelerden ya da bu diziler içerisindeki spesifik bölgelerden çift yönlü olarak DNA'yı kesen enzimler restriksiyon enzimleri olarak adlandırılırlar (161). Restriksiyon enzimi keseceği DNA'nın 4-8 nükleotitlik kısmını restriksiyon noktası olarak tanımaktadır (157).

MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemi:

Her birey için ayrı ayrı kullanılan miktarlar:

1 x Buffer B

5 ünite PdmI (XmnI) restriksiyon enzimi

dH_2O

PZR reaksiyon ürünü

MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemi:

Her birey için ayrı ayrı kullanılan miktarlar:
1 x Buffer B
5 ünite BfaI (FspBI) restriksiyon enzimi
dH_2O
PZR reaksiyon ürünü

MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemi:

Her birey için ayrı ayrı kullanılan miktarlar:
1 x Buffer B
5 ünite PsyI (Tth111I) restriksiyon enzimi
dH_2O
PZR reaksiyon ürünü ile yöntem uygulanarak varyasyonlar belirlendi.

3.2.4. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde Eser Element Tayini

Atomik absorbsiyon spektrofotometresinin (AAS) çalışma ilkesi, temel enerji düzeyinde gaz halinde bulunan atomların, UV ve görünür bölgedeki ışığı soğurmasıdır. Bir elementin belirli bir dalga boyundaki ışığı soğurması prensibine dayanan bir analiz yöntemidir. AAS cihazı, ışık kaynağı, atomlaştırıcı, monokromatör, dedektör, sinyal işleyicisi ve göstergeden oluşmaktadır. Temel durumdaki atomlara belli bir yoğunlukta ışık verildiğinde, ışığın bir kısmı atomlar tarafından soğurulur (162).

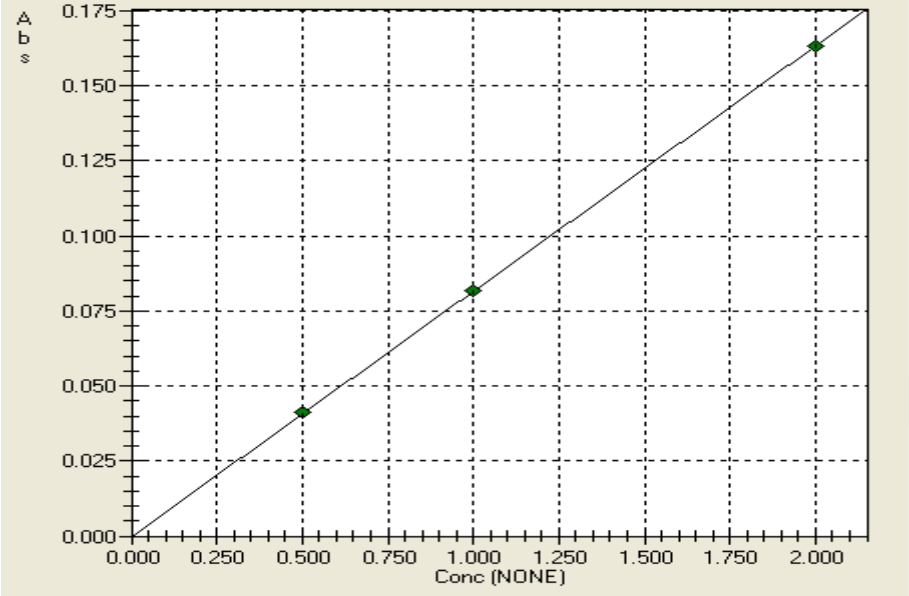
Soğurulan ışığın oranı, atomların yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Işık, başlangıçta I_0 yoğunluğunda yollanır ve c yoğunluğundaki ortamda I mesafesini kat eder. Bu süreçte ışığın yoğunluğunda bir azalma gözlenir ve bu azalma, Lambert-Beer yasasıyla tanımlanır.

Lambert-Beer's yasasına göre absorbsiyon değerinde;

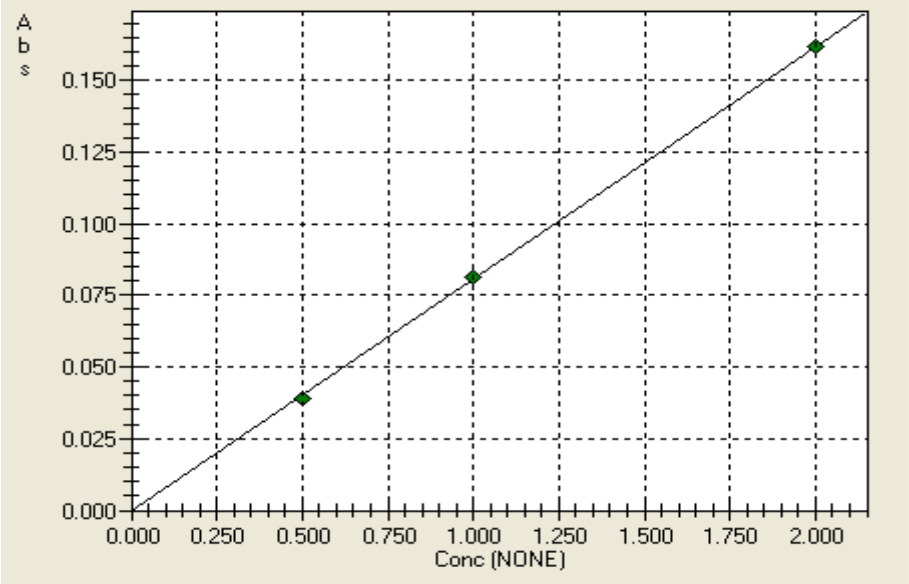
$I= I_0.e^{-k/c}$ formülü ile hesaplanır.

Absorbans kalibrasyon grafiği, örneğin; 0,5; 1,0; 2,0 konsantrasyonlarına sahip çözeltiler kullanılarak çizilir (Şekil 3.1.,3.2.,3.3.). Bu verilerden elde edilen kalibrasyon

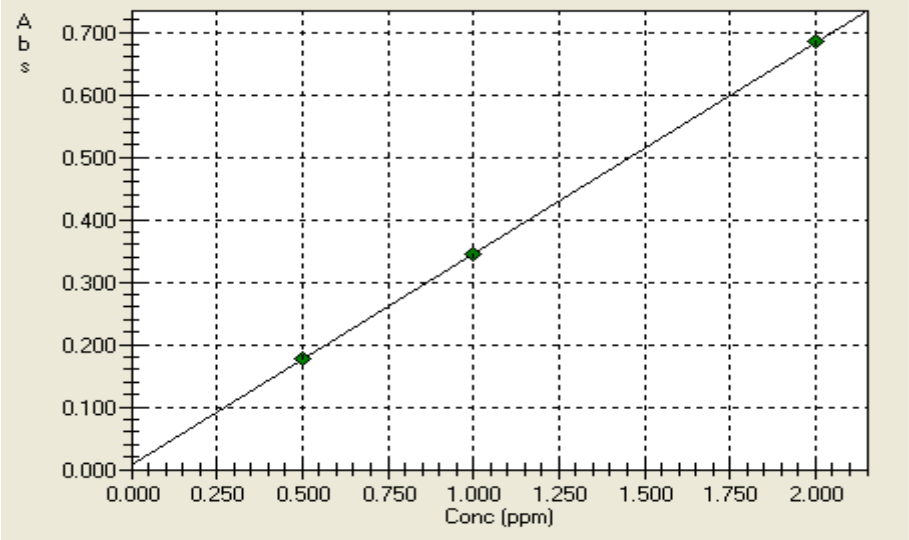
grafiği, doğrusal bir eğri olarak ortaya çıkar. Bu grafik, çözelti konsantrasyonlarıyla ölçülen absorbans değerleri arasındaki doğrusal ilişkiyi gösterir.



Şekil 3.1. Demir kalibrasyon grafiği



Şekil 3.2. Bakır kalibrasyon grafiği



Şekil 3.3. Çinko kalibrasyon grafiği

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 (Statistics Package of Social Science) (Lisans No:10240642) istatistik programıyla yapıldı. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T) ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları genotip dağılımları KAH tanısı alan hasta ve kontrol grupları arasında Hardy Weinberg dağılımına uygunluğu test edildi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Eser elementler (Fe, Cu, Zn, Cu/Zn) ve düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırılmalarında Mann Whitney U, gruplar arasında yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi, gruplar arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol, sigara ve alkol kullanımı karşılaştırılmasında Ki-kare (Pearson, Yates, Fisher testlerinden uygun olanı) testi kullanıldı. Ayrıca MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T) ve MMP-3 (-1171 5A/6A) genotip dağılımları, serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar sayı (yüzde) ya da ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistik anlamlılık olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Koroner arter hastalığı tanısı almış hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeks (VKİ) bulguları istatistiksel olarak Student t testine göre incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar (Tablo 4.1.)'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. KAH tanısı alan hasta ve kontrol gruplarının bulguları

Hasta ve kontrol bulguları	**Hasta grubu (n=110)**	**Kontrol grubu (n=110)**	**p***
Yaş	66,54 ± 11,20	65,05 ± 10,75	0,318
Boy (m)	1,68 ± 0,08	1,69 ± 0,09	0,097
Kilo (kg)	76,35 ± 13,91	74,96 ± 9,72	0,394
VKİ (kg/m^2)	27,13 ± 4,15	26,19 ± 3,35	0,065

VKİ: Vücut kitle indeksi
*Student t testi

Hasta ve kontrol grupları arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol, sigara ve alkol açısından yapılan karşılaştırmalar (Tablo 4.2.,4.3.,4.4.,4.5.,4.6.)'da gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının diabetes mellitus açısından karşılaştırılması

Diabetes mellitus	**Hasta grubu (n=110)**	**Kontrol grubu (n=110)**	**Toplam (n=220)**	p*
Var	65 (% 81,3)	15 (% 18,8)	80 (% 100)	<0,001
Yok	45 (% 32,1)	95 (% 67,9)	140 (% 100)	
Toplam	110 (% 50)	110 (% 50)	220 (% 100)	

*Ki-kare testi

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının hipertansiyon açısından karşılaştırılması

Hipertansiyon	Hasta grubu (n=110)	Kontrol grubu (n=110)	Toplam (n=220)	p*
Var	64 (% 82,1)	14 (% 17,9)	78 (% 100)	<0,001
Yok	46 (% 32,4)	96 (% 67,6)	142 (% 100)	
Toplam	110 (% 50)	110 (% 50)	220 (% 100)	

*Ki-kare testi

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının kolesterol açısından karşılaştırılması

Kolesterol	Hasta grubu (n=110)	Kontrol grubu (n=110)	Toplam (n=220)	p*
Var	60 (% 87)	9 (% 13)	69 (% 100)	<0,001
Yok	50 (% 33,1)	101 (% 66,9)	151 (% 100)	
Toplam	110 (% 50)	110 (% 50)	220 (% 100)	

*Ki-kare testi

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Sigara kullanımı	Hasta grubu (n=110)	Kontrol grubu (n=110)	Toplam (n=220)	p*
Var	66 (% 70,2)	28 (% 29,8)	94 (% 100)	<0,001
Yok	44 (% 34,9)	82 (% 65,1)	126 (% 100)	
Toplam	110 (% 50)	110 (% 50)	220 (% 100)	

*Ki-kare testi

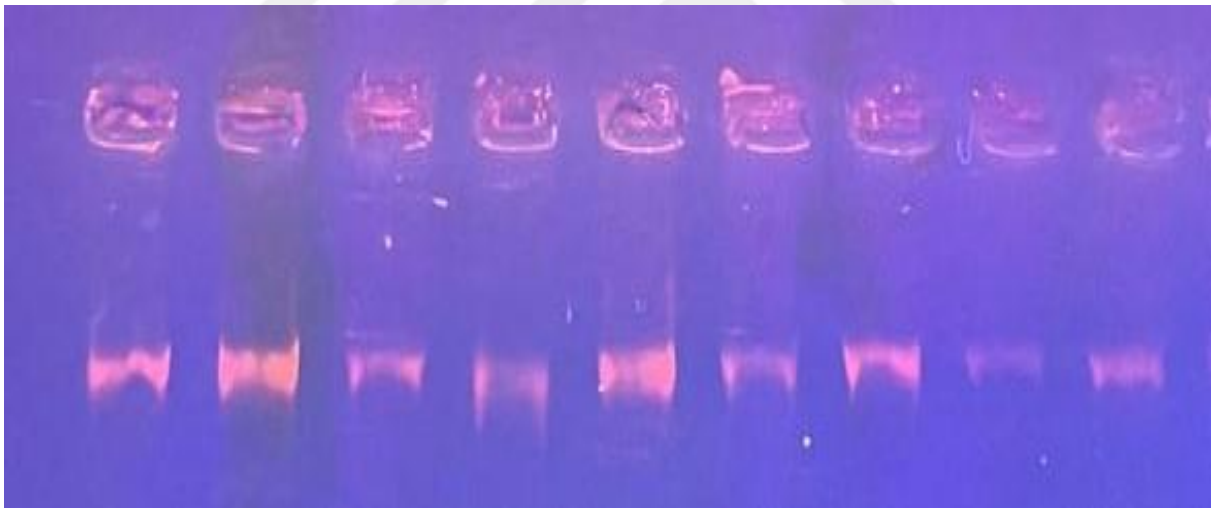
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarının alkol kullanımı açısından karşılaştırılması.

Alkol kullanımı	Hasta grubu (n=110)	Kontrol grubu (n=110)	Toplam (n=220)	p*
Var	36 (% 52,2)	33 (% 47,8)	69 (% 100)	0,663
Yok	74 (% 49)	77 (% 51)	151 (% 100)	
Toplam	110 (% 50)	110 (% 50)	220 (% 100)	

*Ki-kare testi

DNA İzolasyonu

Her iki grup için alınan kanlar Invitrogen izolasyon kitiyle izole edildi. Elde edilen DNA örnekleri % 0,8'lik agaroz jelde 110 voltta elektroforez ile yürütülerek kontrol edildi (Şekil 4.1.).



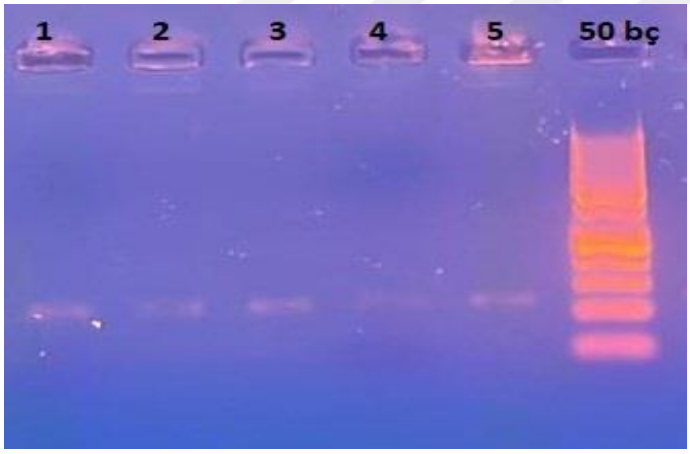
Şekil 4.1. KAH tanısı almış hasta birey grubu ve kontrol grubunun DNA örneklerinin, % 0,8'lik agaroz jelde yürütülmesiyle alınan UV ışık altındaki görüntüsü

MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarına özgü primerler kullanılarak her bir bölgenin PZR koşularına göre çoğaltıldı (Şekil 4.2., 4.3., 4.4.). PZR ürünleri ve enzim kesim sonuçları (Tablo 4.7.)'da gösterilmiştir.

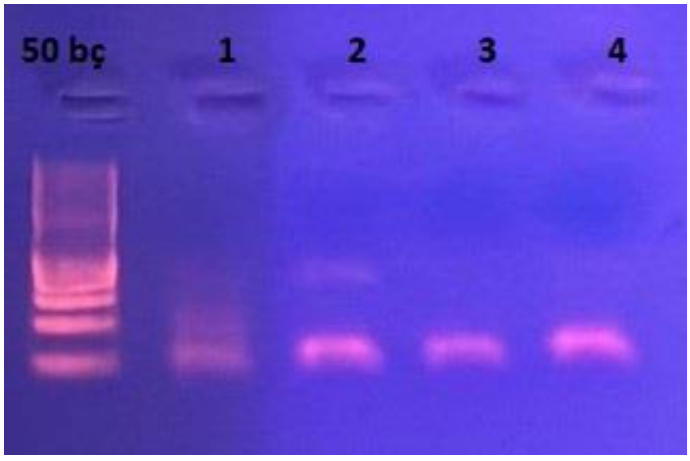
Tablo 4.7. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları PZR ürünleri ve enzim kesim sonuçları

	Ürün Uzunlukları	
	PZR ürünleri	**Enzim kesimi sonuçları**
MMP-1 (-1607 1G/2G)	113 bç	1G/1G→102 bç, 11bç 1G/2G→113 bç, 102 bç, 11 bç 2G/2G→113 bç Kesim enzimi: PdmI (XmnI)
MMP-2 (-1306 C/T)	188 bç	TT genotipi→162 bç, 26 bç, 5 bç CT genotipi→188 bç, 162 bç, 26 bç, 5 bç CC genotipi→188 bç, 5 bç Kesim enzimi: BfaI (FspBI)
MMP-3 (-1171 5A/6A)	129 bç	5A/6A→96 bç 5A/6A→129 bç, 96 bç 6A/6A→129 bç Kesim enzimi:PsyI (Tth111I)

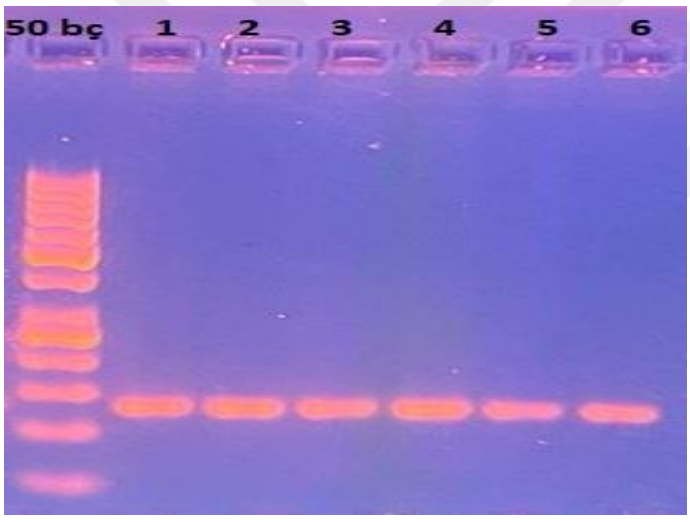
A: Adenin; **G:** Guanin; **CC:** Sitozin-Sitozin; **CT:** Sitozin-Timin; **TT:** Timin – Timin; **MMP:** Matriks metalloproteinaz; **bç:** Baz çift



Şekil 4.2. MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için hasta bireyler ve kontrol gruplarının PZR ürünleri ve bu ürünlerin % 2'lik agaroz jelde yürütülerek alınan UV ışık altındaki görüntüsü (113 baz çift)

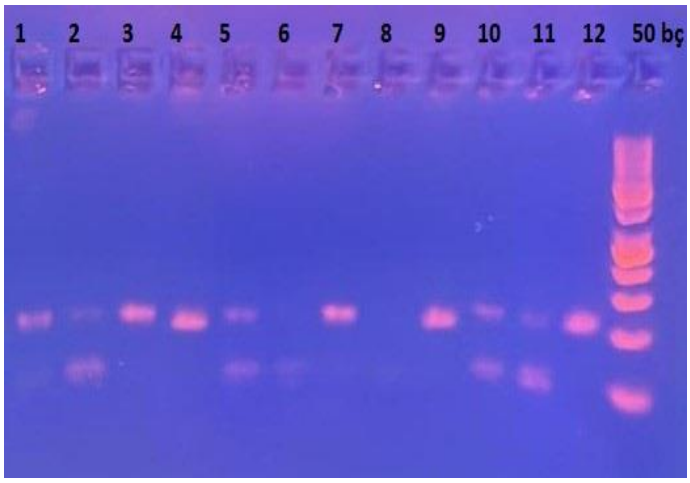


Şekil 4.3. MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için hasta bireyler ve kontrol gruplarının PZR ürünleri ve bu ürünlerin % 2'lik agaroz jelde yürütülerek alınan UV ışık altındaki görüntüsü (188 baz çift)

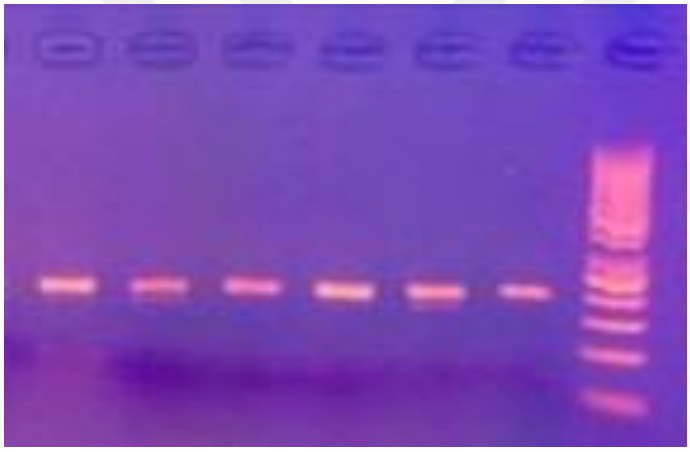


Şekil 4.4. MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için hasta bireyler ve kontrol gruplarının PZR ürünleri ve bu ürünlerin % 2'lik agaroz jelde yürütülerek alınan UV ışık altındaki görüntüsü (129 baz çift)

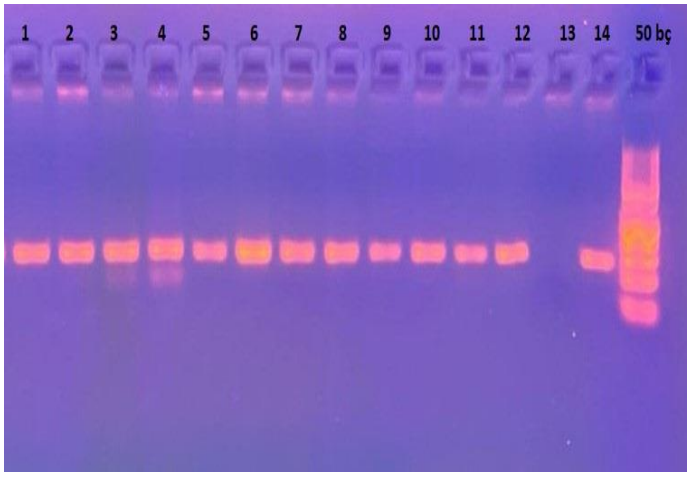
MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının PZR Yöntemi sonucu elde edilen ürünler ilgili bölgeler için gerekli olan restriksiyon enzimleri ile 37 °C'de sıcaklıkta 3 saat bekletildi. Daha sonra ürünler etidyum bromür ile boyanarak % 2,5'luk agaroz jellere yüklenerek, elektroforez içerisinde yürütülüp varyasyonlar saptandı ve UV ışık altında görüntülendi (Şekil 4.5., 4.6., 4.7.).



Şekil 4.5. MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için hasta ve kontrol gruplarının kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü



Şekil 4.6. MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için hasta ve kontrol gruplarının kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü



Şekil 4.7. MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için hasta ve kontrol gruplarının kesim ürünlerinin % 2,5'luk agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü

4.1. MMP-1 (-1607 1G/2G) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları

MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu için genotip dağılımları incelendiğinde; 110 KAH tanısı alan hasta ve 110 kontrol grubunda olmak üzere toplamda 220 kişi bulunmaktadır. KAH tanısı alan hasta grubunda 1G/1G genotipinin 35 (% 53,8) hasta, 1G/2G genotipinin 25 (% 34,7) hasta ve 2G/2G genotipinin görüldüğü 50 (% 60,2) hasta bireylerin olduğu görülmüştür. Kontrol grubu bireyleri için de, 1G/1G genotipinin 30 (% 46,2) kişi, 1G/2G genotipinin 47 (% 65,3) kişi ve 2G/2G genotipinin görüldüğü 33 (% 39,8) kişi bulunmuştur. KAH tanılı hasta ve kontrol grubunda 1G/1G, 1G/2G ve 2G/2G genotipleri kıyaslandığında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Mann Whitney testi uygulanarak istatiksel olarak hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunda genotipler açısından önemli anlamlı fark bulunmuştur (p=0,005), (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları arasında MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun genotip dağılımları

			Hasta grubu (n=110)	**Kontrol grubu (n=110)**	**Toplam (n=220)**	**p***
MMP-1 (-1607 1G/2G)	1G/1G	n	35	30	65	0,005
		MMP-1 (-1607 1G/2G) içinde	% 53,8	% 46,2	% 100	
		% grup içinde	% 31,8	% 27,3	% 29,5	
	1G/2G	n	25	47	72	
		MMP-1 (-1607 1G/2G) içinde	% 34,7	% 65,3	% 100	
		% grup içinde	% 22,7	% 42,7	% 32,7	
	2G/2G	n	50	33	83	
		MMP-1 (-1607 1G/2G) içinde	% 60,2	% 39,8	% 100	
		% grup içinde	% 45,5	% 30	% 37,7	
Toplam		n	110	110	220	
		MMP-1 (-1607 1G/2G) içinde	% 50	% 50	% 100	
		% grup içinde	% 100	% 100	%100	

G: Guanin; **MMP:** Matriks metalloproteinaz; G: Guanin
*Ki-kare testi.

MMP-1 (-1607 1G/2G) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg Dengesi uygulanarak bulundu (Tablo 4.9., 4.10.).

Tablo 4.9. Hasta grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**1G/1G**	**2G/2G**
Hasta Sayısı (n=220)	95	125
Frekans	0,4318	0,5682
HW p	<0,0001	

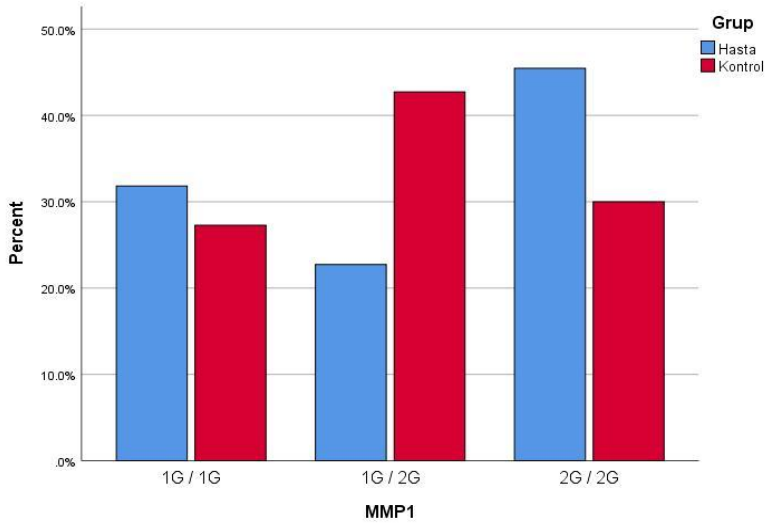
G: Guanin
Hardy-Weinberg Testi

Tablo 4.10. Kontrol grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**1G/1G**	**2G/2G**
Hasta Sayısı (n=220)	107	113
Frekans	0,4864	0,5136
HW p	0,1288	

G: Guanin
Hardy-Weinberg Testi

KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) genotiplerinin karşılaştırılması (Şekil 4.8.)'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) genotiplerinin karşılaştırılması

4.2. 4.2. MMP-2 (-1306 C/T) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları

MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu için genotip dağılımları incelendiğinde; 110 KAH tanısı alan hasta ve 110 kontrol grubunda olmak üzere toplamda 220 kişi bulunmaktadır. KAH tanısı alan hasta grubunda CC genotipine sahip bireyler 16 (% 26,7), CT genotipine sahip bireyler 64 (% 52,0) ve TT genotipine sahip bireyler 30 (% 81,1) kişi olduğu görülmüştür. Kontrol grubu için ise CC genotipinin 44 (% 73,3) kişi, CT genotipinin 59 (% 48,0) kişi ve TT genotipinin görüldüğü (% 18,9) kişi bulunmuştur. Bu iki grubun CC, CT ve TT genotipleri kıyaslandığında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Mann Whitney testi uygulanarak istatiksel olarak hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,000), (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupları arasında MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun genotip dağılımları

			Hasta grubu (n=110)	**Kontrol grubu (n=110)**	**Toplam (n=220)**	**p***
MMP-2 (-1306 C/T)	CC	n	16	44	60	0,000
		MMP-2 (-1306 C/T) içinde	% 26,7	% 73,3	% 100	
		% grup içinde	% 14,5	% 40	% 27,3	
	CT	n	64	59	123	
		MMP-2 (-1306 C/T) içinde	% 52,0	% 48,0	% 100	
		% grup içinde	% 58,2	% 53,6	% 55,9	
	TT	n	30	7	37	
		MMP-2 (-1306 C/T) içinde	% 81,1	% 18,9	% 100	
		% grup içinde	% 27,3	% 6,4	% 16,8	
Toplam		n	110	110	220	
		MMP-2 (-1306 C/T) içinde	% 50	% 50	% 100	
		% grup içinde	% 100	% 100	%100	

CC: Sitozin-Sitozin; **CT:** Sitozin-Timin; **TT:** Timin – Timin; **MMP:** Matriks metalloproteinaz
*Ki-kare testi.

MMP-2 (-1306 C/T) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg Dengesi uygulanarak bulundu (Tablo 4.12., 4.13.).

Tablo 4.12. Hasta grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**C**	**T**
Hasta Sayısı (n=218)	94	124
Frekans	0,4312	0,5688
HW p	0,0397	

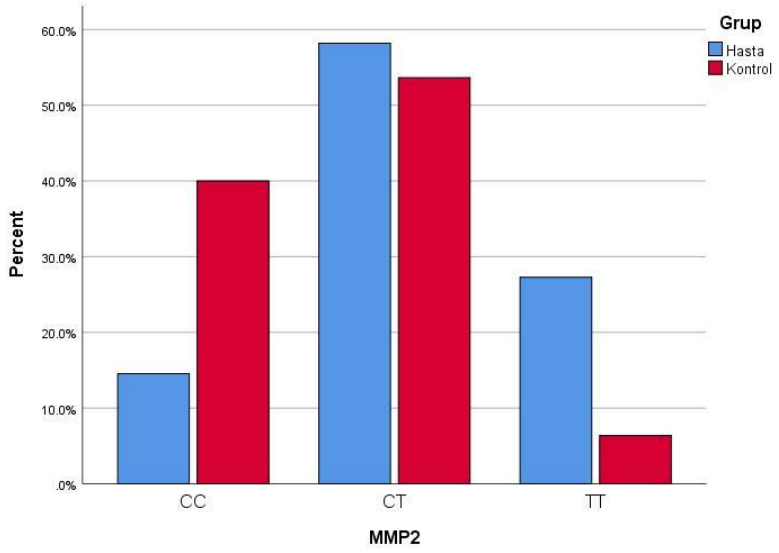
C: Sitozin; **T:** Timin
Hardy-Weinberg Testi

Tablo 4.13. Kontrol grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**C**	**T**
Hasta Sayısı (n=220)	147	73
Frekans	0,6682	0,3318
HW p	0,0279	

C: Sitozin; **T:** Timin
Hardy-Weinberg Test

KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-2 (-1306 C/T) genotiplerinin karşılaştırılması (Şekil 4.9.)'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-2 (-1306 C/T) genotiplerinin karşılaştırılması

4.3. MMP-3 (-1171 5A/6A) Gen Varyasyonu İçin Genotip Dağılımları

MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu için genotip dağılımları incelendiğinde; 110 KAH tanısı alan hasta ve 110 kontrol grubunda olmak üzere toplamda 220 kişi bulunmaktadır. KAH tanısı alan hasta grubunda 5A/5A genotipinin görüldüğü 8 (% 29,6) hasta, 5A/6A genotipinin görüldüğü 42 (% 62,7) hasta ve 6A/6A genotipinin görüldüğü 60 (% 47,6) hasta bireyler olduğu görülmüştür. KAH tanısı almamış kontrol grubunda ise 5A/5A genotipine sahip 19 (% 70,4) kişi, 5A/6A genotipine sahip 25 (% 37,3) kişi ve 6A/6A genotipine sahip 66 (% 52,4) birey bulunmuştur. KAH tanılı hasta ve kontrol grubunda 5A/5A, 5A/6A ve 6A/6A genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmüştür. İstatistiksel olarak Mann Whitney testine göre hasta ve kontrol grupları arasında MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonu genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,011), (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Hasta ve kontrol gruplarının MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun genotip dağılımları.

			Hasta grubu (n=110)	**Kontrol grubu (n=110)**	**Toplam (n=220)**	**p***
MMP-3 (-1171 5A/6A)	5A/5A	n	8	19	27	0,011
		MMP-3 (-1171 5A/6A) içinde	% 29,6	% 70,4	% 100	
		% grup içinde	% 7,3	% 17,3	% 12,3	
	5A/6A	n	42	25	67	
		MMP-3 (-1171 5A/6A) içinde	% 62,7	% 37,3	% 100	
		% grup içinde	% 38,2	% 22,7	% 30,5	
	6A/6A	n	60	66	126	
		MMP-3 (-1171 5A/6A) içinde	% 47,6	% 52,4	% 100	
		% grup içinde	% 54,5	% 60	% 57,3	
Toplam		n	110	110	220	
		MMP-3 (-1171 5A/6A) içinde	% 50	% 50	% 100	
		% grup içinde	% 100	% 100	%100	

A: Adenin; **MMP:** Matriks metalloproteinaz
*Ki-kare testi.

MMP-3 (-1171 5A/6A) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg Dengesi uygulanarak bulundu (Tablo 4.15., 4.16.).

Tablo 4.15. Hasta grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**5A/5A**	**6A/6A**
Hasta Sayısı (n=220)	58	162
Frekans	0,2636	0,7364
HW p	0,8618	

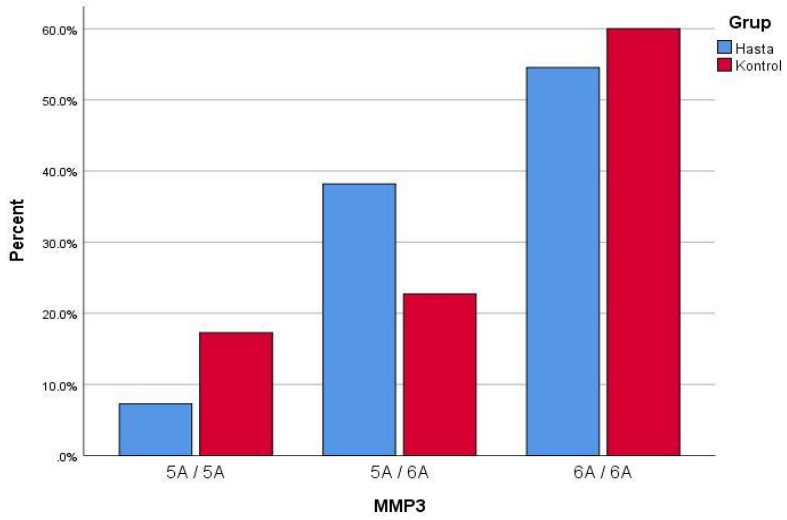
A: Adenin
Hardy-Weinberg Testi

Tablo 4.16. Kontrol grubunun alel dağılımı

Hasta Alel Dağılımı	**5A/5A**	**6A/6A**
Hasta Sayısı (n=220)	63	157
Frekans	0,2864	0,7136
HW p	<0,0001	

A: Adenin
Hardy-Weinberg Testi

KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-3 (-1171 5A/6A) genotiplerinin karşılaştırılması (Şekil 4.10.)'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10. KAH tanısı almış hasta grubunun ve kontrol grubunun MMP-3 (-1171 5A/6A) genotiplerinin karşılaştırılması

4.4. Demir, Bakır, Çinko ve Bakır/Çinko Düzeylerinin Belirlenmesi

Koroner arter hastalığı tanısı alan hasta bireyler ve KAH tanısı almamış kontrol grubu bireylerinin rutinde alınan kanları santrifüj edilerek elde edilen serumlarından eser element seviyeleri AAS ile bulundu. Toplamda 220 kişi olacak şekilde, 110 kişi KAH tanısı almış bireyler ve 110 kişi de kontrol grubu bireyler ile çalışma yapıldı. Serum Fe, Cu ve Zn elementleri için normal değerleri sırasıyla 80-180 µg/dl, 70-140 µg/dl ve 75-120 µg/dl'dir. Daha sonra ölçülen serum Cu ve serum Zn oranları (Cu/Zn) belirlendi. KAH tanısı almış hasta ve kontrol grupları arasında serum Fe, Cu düzeyleri ve Cu/Zn oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu iki grup birbiri ile istatistik olarak kıyaslandığında serum Fe ve Cu düzeyleri (p=0,000) yüksek, serum Zn düzeyleri (p=0,000) düşük ve Cu/Zn oranları (p=0,000) için KAH tanısı almış hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Serum Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları (Tablo 4.17.)'da verilmiştir.

Tablo 4.17. Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları

Hasta ve kontrol grupları bulguları	Hasta grubu (n=110)	Kontrol grubu (n=110)	P*
Fe (µg/dl)	149,78± 12,04	128,27± 20,67	<0,001
Cu (µg/dl)	257,80 ± 42,68	132,20 ± 9,55	<0,001
Zn (µg/dl)	86,90 ± 18,33	118,59 ± 13,72	<0,001
Cu/Zn	3,11± 0,90	1,13± 0,14	<0,001

Fe: Demir; **Cu:** Bakır; **Zn:** Çinko
*Mann-Whitney U testi

4.4.1. MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) Gen Varyasyonlarının Genotipleri ile Serum Fe, Cu, Zn Düzeyleri ve Cu/Zn Oranının Karşılaştırması

KAH tanısı almış hasta grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları için:

KAH tanısı almış hasta grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G; MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun CC, CT, TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A genotipleriyle serum Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının istatistiksel olarak karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak hazırlanmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri hesaplanarak tabloda verilmiştir. (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. KAH tanısı almış hasta grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G; MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun CC, CT, TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A genotipleriyle serum Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının karşılaştırılması

	Hasta Grubu	**Fe (µg/dl)**	**Cu (µg/dl)**	**Zn (µg/dl)**	**Cu/Zn**
MMP-1 (-1607 1G/2G)	1G/1G	n=35 148,61±10,68	n=35 257,95±40,36	n=35 87,95±18,18	n=35 3,07±0,86
	1G/2G	n=25 150,59±15,47	n=25 260,88±41,80	n=25 85,82±13,77	n=25 3,13±0,76
	2G/2G	n=50 150,19±11,16	n=50 256,15±45,37	n=50 86,71±20,59	n=50 3,14±0,99
	p	0,902	0,788	0,726	0,893
MMP-2 (-1306 C/T)	CC	n=16 149,45±12,30	n=16 248,63±44,63	n=16 84,45±18,20	n=16 3,11±0,97
	CT	n=64 149,99±12,39	n=64 262,37±44,69	n=64 86,64±17,25	n=64 3,16±0,85
	TT	n=30 149,53±11,54	n=30 252,94±36,88	n=30 88,76±20,93	n=30 3,03±0,96
	p	0,981	0,423	0,573	0,654
MMP-3 (-1171 5A/6A)	5A/5A	n=8 149,34±22,58	n=8 235,65±32,03	n=8 79,14±15,23	n=8 3,08±0,77
	5A/6A	n=42 150,20±10,31	n=42 264,62±44,74	n=42 82,49±16,94	n=42 3,34±0,90
	6A/6A	n=60 149,54±11,54	n=60 255,98±41,83	n=60 91,03±18,83	n=60 2,96±0,88
	p	0,495	0,118	0,018	0,075

CC: Sitozin-Sitozin; **CT:** Sitozin-Timin; **TT:** Timin-Timin; **G:** Guanin; **A:** Adenin; **Fe:** Demir; **Cu:** Bakır; **Zn:** Çinko; **MMP:** Matriks metalloproteinaz
* Kruskal Wallis

Kontrol grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları için:

Kontrol grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G; MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun CC,CT,TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A genotipleriyle serum Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının istatistiksel olarak karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak hazırlanmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri hesaplanarak tabloda verilmiştir. (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Kontrol grubunun MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G; MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun CC,CT,TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A genotipleriyle serum Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	**Fe (µg/dl)**	**Cu (µg/dl)**	**Zn (µg/dl)**	**Cu/Zn**
MMP-1 (-1607 1G/2G)	1G/1G	n=30 133,84±22,12	n=30 129,54±9,55	n=30 122,30±19,90	n=30 1,08±0,14
	1G/2G	n=47 126,80±21,47	n=47 133,30±9,45	n=47 117,46±10,20	n=47 1,15±0,15
	2G/2G	n=50 150,19±11,16	n=50 150,19±11,16	n=50 150,19±11,16	n=35 3,07±0,86
	p	0,267	0,371	0,696	0,101
MMP-2 (-1306 C/T)	CC	n=44 130,39±20,66	n=44 130,96±11,19	n=44 119,48±18,27	n=44 1,12±0,18
	CT	n=59 125,69±21,06	n=59 132,60±8,48	n=59 117,45±9,59	n=59 1,14±0,12
	TT	n=7 136,67±15,27	n=7 136,69±5,13	n=7 122,51±10,01	n=7 1,12±0,13
	p	0,084	0,186	0,254	0,636
MMP-3 (-1171 5A/6A)	5A/5A	n=19 130,07±24,00	n=19 134,39±8,82	n=19 118,97±10,66	n=19 1,14±0,12
	5A/6A	n=25 131,22±25,88	n=25 133,49±10,47	n=25 116,11±12,97	n=25 1,17±0,18
	6A/6A	n=66 126,64±17,39	n=66 131,09±9,35	n=66 119,42±14,80	n=66 1,11±0,13
	p	0,344	0,479	0,827	0,851

CC: Sitozin-Sitozin; **CT:** Sitozin-Timin; **TT:** Timin-Timin; **G:** Guanin; **A:** Adenin; **Fe:** Demir; **Cu:** Bakır; **Zn:** Çinko; **MMP:** Matriks metalloproteinaz
* Kruskal Wallis

5. TARTIŞMA

MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ile serum eser elementlerinin KAH üzerine yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması, çalışmamızın zorluklarını ve sınırlılıklarını beraberinde getirmektedir. KAH tanılı hastaların serum Fe, Cu, Zn düzeylerinin bu üç gen varyasyonu ile etkileşim mekanizmasının KAH gelişiminde rol oynayabileceğini ve bu alandaki gelecekteki çalışmalara rehber olabileceğini düşündüğümüz için, bu faktörleri de göz önünde bulundurarak çalışmamızı gerçekleştirdik.

Koroner arter hastalığı, hem genetik hem de çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, bazı bireylerin KAH geliştirme riskini artırırken, yaşam tarzı ve çevresel faktörler bu riskin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Bu faktörler arasında sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, obezite, yüksek tansiyon, diabetes mellitus ve stres gibi unsurlar bulunmaktadır. Ayrıca, belirli gen varyasyonları, bireylerin KAH'a yatkınlığını artırabilir, bu da genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde nasıl bir rol oynadığını anlamak için önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Matriks metalloproteinazların ekspresyonundaki değişimlerin, ateroskleroz ve KAH gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli koroner bir rol oynadığı belirlenmiştir. MMP'ler, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillendirilmesinde görev alır ve damar duvarlarının yapısında değişikliklere neden olabilirler. Bu değişiklikler, aterosklerotik plak oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunarak, damarların daralmasına ve sertleşmesine yol açabilir. Bu nedenle, MMP'lerin regülasyonundaki bozukluklar, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik bir faktör olarak kabul edilmektedir.

Genetik varyasyonların dağılımı farklı popülasyonlar ve etnik gruplar arasında farklılık gösterebilir; bu da belirli bir gen varyasyonunun hastalık riski üzerindeki etkisinin her grup için aynı olmamasına sebep olmaktadır. Bu durum, genetik faktörlerin hastalık patogenezindeki rolünü inceleyen çalışmalarda elde edilen bulguların çelişkili olmasına ve genelleştirilmesinin güçleşmesine neden olabilmektedir. Dolayısıyla, genetik araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde, popülasyonlar arası ve etnik gruplar arasındaki farklılıkların dikkate alınması büyük önem arz etmektedir.

Beton ve ark. (12), 2016 tarihinde, MMP-3 polimorfizminin KAH ile arasındaki ilişkiyi incelemiş ve istatistiksel ifadede anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Gaffarzadeh ve ark. (163), 2019 yılında İran Türkleriyle 102 KAH hastası ve 102 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada KAH ile MMP-1 (-1607) ile MMP-3 (-1612) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre 50 yaş altı KAH tanısı almış hastalar ile kontroller arasında MMP-1 -1607 (1G>2G) ve MMP-3 -1612 (5A/6A) istatistiksel olarak anlamlı bulunamadığı fakat 50 yaş üstü KAH tanısı almış hastalarda kontrol grubuna göre MMP-1 (-1607) 2G alelleri ve 2G/2G genotipleri ile MMP-3 (-1612) 6A alelleri ve 6A/6A genotiplerinin daha yüksek olduğu, polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuşlardır.

Pawlik A. ve ark. (164), 2017 yılında yaptıkları çalışmada akut koroner sendromlu hasta grubu ve kontrol grubunda MMP-1 (-1607 1G/2G) ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen polimorfizmlerini incelenmişlerdir. MMP-1 (-1607 1G/2G) polimorfizminde hastalar ile kontrol grubu arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MMP1-1607dupG (rs1799750) polimorfizminin dağılımı kararsız anjinası olan MMP-3 (-1171 5A/6A) polimorfizmi açısından hasta grubunda 6A/6A sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gökçe ve ark. (165), 2021 yılında yaptıkları çalışmada KAH ile MMP-2 (1306 C/T) arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışma sonucuna göre istatiksel bir anlam bulamamışlardır.

Marjan ve ark. (166), 2024'te gerçekleştirdikleri MMP-1 (-1607 1G/2G) gen polimorfizmi ile KAH riski arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir ilişki olduğu yönünde sonucu varmışlardır.

Her iki grup için MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonu hasta grubunda 2G/2G daha yüksek bulunurken kontrol grubunda 1G/2G daha yüksek, MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonu hasta grubunda TT genotipi daha yüksek bulunurken kontrol gubunda CC genotipinin daha yüksek olduğu, MMP-3 (-1171 5A/6A) hasta grubunda 5A/6A genotipinin kontrol grubuna göre daha yüksek, kontrol grubunda 5A/5A genotipinin daha yüksek olduğu bulundu.

Serumdaki eser element düzeylerinin artması veya azalması, KAH oluşumu ile ilişkilidir. Fe, Cu ve Zn gibi elementler, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel fonksiyonu

gibi süreçlerde etkilidir. Bu elementlerin dengesizliği, hücresel hasar, inflamasyon ve plak oluşumuna katkıda bulunarak KAH riskini artırabilir. Dolayısıyla, bu elementlerin anormal düzeyleri, KAH gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir faktör olabilir.

İslamoğlu ve ark. (167), 2011 yılında yaptıkları çalışmada olağan koroner arterlere sahip hastalarla ileri evre koroner lezyonu olan hastaları karşılaştırmışlar ve ileri evre koroner lezyonu olan hastalarda serum Zn düzeylerini düşük bulmuşlardır.

Altekin ve ark. (168), 2005 yılında yaptıkları çalışmada serum Fe düzeylerinin yüksek, serum Zn düzeylerini düşük ve kardiyak troponin düzeyleri artmış, akut koroner sendromlu hastalarda arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.

Alissa ve ark. (169) 2006, Cebi ve ark. (170) 2011 yılında yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerle KAH olan hastalar arasında serum Cu düzeyleri açısından anlamlı fark bulamamışlardır.

Manthey ve ark. (171), 1981 yılında yaptıkları çalışmada ileri evre ateroskleroz hastalarında Cu seviyelerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Orta evre aterosklerozu olan hastalar ve kontrol grupları arasında Cu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Çalışmamızı tek başına gen varyasyonları veya eser elementler ile değil, gen varyasyonlarının aynı zamanda serum eser elementler ile etkileşimini de değerlendirerek, diğer çalışmalardan farklı kılan sonuçlarımız değerlendirildi.

MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının genotip dağılımları ie serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde sonuçlarımız şu şekildedir.

I. MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonlarının genotipleri ile serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranı arasında ilişki bulunamamıştır.

II. MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonlarının genotipleri ile serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranı arasında ilişki bulunamamıştır.

III. MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonlarının genotipleri ile serum Fe, Cu, düzeyleri ve Cu/Zn oranı arasında ilişki bulunamamışken; 5A/6A-6A/6A genotipleriyle serum Zn düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

-KAH'lı hasta grubu için, diabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol ve sigara kullanımı hastalık için risk faktörleri olabileceklerini,

-MMP-1 (-1607 1G/2G) gen varyasyonunun 2G/2G, MMP-2 (-1306 C/T) gen varyasyonunun TT ve MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/5A genotiplerini taşıyan bireylerin KAH'a yakalanma olasılığının daha yüksek olabileceğini,

-Serum Fe, Cu, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranının KAH'da takip edilmesi gereken değerler olabileceğini,

- MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonunun 5A/6A-6A/6A genotiplerinin Zn ile birlikte değerlendirilerek klinik açıdan KAH riski taşıyan kişilerde hastalığa yakalanmadan gerekli önlemlerin alınmasına katkı sağlayabileceğini,

-KAH riski taşıyan bireylerde, hastalık ortaya çıkmadan önce gen varyasyonları ile eser elementleri bir arada değerlendirmenin, klinik açıdan önleyici tedbirler alınmasına önemli katkılar sağlayabileceğini ifade edebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009;84:917-38. doi: 10.4065/84.10.917.

2. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med. 1986;315:161-8. doi: 10.1056/NEJM198607173150305.

3. Wu HD, Bai X, Chen DM, Cao HY, Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. Genet Test Mol Biomarkers. 2013;17:707-12. doi: 10.1089/gtmb.2013.0109.

4. Vašků A, Meluzín J, Blahák J, Kincl V, Goldbergová MP, Sitar J, et al. Matrix metalloproteinase 13 genotype in rs640198 polymorphism is associated with severe coronary artery disease. Dis Markers. 2012;33:43–9. doi: 10.3233/DMA-2012-0902.

5. Plutzky J. The vascular biology of atherosclerosis. Am J Med. 2003;115:55-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.010.

6. Lijnen HR. Metalloproteinases in development and progression of vascular disease. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33:275-81. doi: 10.1159/000083814.

7. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly. Circ Res. 2002;90:251-62. doi: 10.1161/res.90.3.25.

8. Yang X, Hu JW, Qiu MT, Li M, Yin R, Wang J, et al. Association of matrix metalloproteinase-3 -1171(5A>6A) polymorphism with cancer risk: A meta- analysis of 41 studies. PLoS One. 2014;9:e87562. doi: 10.1371/journal.pone.0087562.

9. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest. 1994;94:2493-503. doi: 10.1172/JCI117619

10. Silence J, Lupu F, Collen D, Lijnen HR. Persistence of atherosclerotic plaque but reduced aneurysm formation in mice with stromelysin-1 (MMP-3) gene inactivation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1440-5. doi: 10.1161/hq0901.097004

11. Niu W, Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. Heart. 2012;98:1483-91. doi:10.1136/heartjnl-2012-302085.

12. Beton O, Arslan S, Acar B, Ozbilum N, Berkan O. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease. Biomed Rep. 2016;5:709-714. doi: 10.3892/br.2016.782.

13. Dalepiane LNV, Silvello DN, Paludo CA, Roisenberg I, Simon D. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. Genet. Mol. Biol. 2007;30:505-510. doi: 10.1590/S1415-47572007000400001.

14. Jacob-Ferreira AL, Lacchini R, Gerlach RF, Passos CJ, Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE. A common matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphism affects plasma MMP-2 levels in subjects environmentally exposed to mercury. Sci Total Environ. 2011;409:4242-66. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.07.013.

15. Singh R, Srivastava P, Srivastava A, Mittal RD. Matrix metalloproteinase (MMP-9 and MMP-2) gene polymorphisms influence allograft survival in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3393-401. doi: 10.1093/ndt/gfq174.

16. Yu C, Zhou Y, Miao X, Xiong P, Tan W, Lin D. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. Cancer Res. 2004;64:7622-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1521.

17. Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: Role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. J Biol Chem. 2001;276:7549-58. doi: 10.1074/jbc.M010242200.

18. Zima T, Mestek O, Němecek K, Bártová V, Fialová J, Tesar V, et al. Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Blood Purif. 1998; 16:253-60. doi: 10.1159/000014342.

19. Enders HM: Evaluating iron status in hemodialysis patients. Nephrol Nurs J. 2002;29:366-70.

20. Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: Properties, specificty, and biological roles inside and outside of the cell. J Cell Biochem. 2003;88:660-72. doi: 10.1002/jcb.10413.

21. Li W, Liu G, Chou IN, Kagan HM. Hydrogen peroxide-mediated, lysyl oxidase-dependent chemotaxis of vascular smooth muscle cells. J Cell Biochem. 2000;78:550-7. doi: 10.1002/1097-4644(20000915)78:4<550::AID-JCB4>3.0.CO;2-8.

22. Sivrikaya A, Aköz M, Altıntepe L. Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum Zn, Cu, Fe, Cd, TT3, TT4, PTH VE TIBC seviyeleri. Van Tıp Dergisi. 2010;17:36-41.

23. Fuster V, Wayne RA, O'Rourke RA. Hurst's The Heart. Editör: Esen AM. 10 Baskı. İstanbul: And Danışmanlık ve Yayıncılık; 2002. s 34-47.

24. Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Porkka K, Iida H, Nuotio I, et al. Coronary flow reverse in young men with familial combined hyperlipidemia. Circulation. 1999;99:1678-84. doi: 10.1161/01.cir.99.13.1678.

25. Rader JD, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. Nature. 2008;451:904-13. doi: 10.1038/nature06796.

26. Heper C. Ateroskleroz. Multidisipliner Kardiyoloji. 2. Baskı. İstanbul: Format Matbaacılık; 2004. s.304-13.

27. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. 10 ed. USA: International Edition McGraw Hill Medical Publishing; 2001.

28. Zengin H. Pathogenesis of atherosclerosis. J Exp Clin Med. 2013;29:101-106. doi:10.5835/jecm.omu.29.s3.002

29. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. s.176-190.

30. Crawford MC, DiMarco JP, Paulus WJ. Cardiology. Philadelphia: Mosby Company; 2001.

31. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. Marmara Pharm J. 2017;21:1-9. doi: 10.12991/marupj.259875.

32. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1377-1387.

33. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sermez Y. Koroner Ateroskleroz ve Diabet Turkiye Klinikleri J Cardiol. 2004;17:55-60.

34. Michael John Davies. Atlas of Coronary Arter Disease, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2000. s.23-54.

35. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407:233-41. doi: 10.1038/35025203.

36. Halit Z. Ateroskleroz patogenezi. Deneysel ve Klinik Tıp Derg. 2012;29:101-6. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.002

37. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1992;85:391-405. doi: 10.1161/01.cir.85.1.391.

38. Vallance PJT, Webb DJ. Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology. Ohio: CRC Press; 2003. p.20-302.

39. Enseleit F, Lüscher F, Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial dysfunction: focus on ramipril. Eur Heart J Suppl. 2003;5:31-36. doi: 10.1016/S1520-765X(03)90061-7.

40. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. N Engl J Med. 1995;333:251-3. doi: 10.1056/NEJM199507273330410.

41. Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. Endotheliopathies: Clinical Manifestations Of Endothelial Dysfunction. Editor: Loscalzo J, Shafer AI (eds). Thrombosis and Hemorrhage. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1998. p.901-924.

42. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;31:86-393. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.11.001.

43. Yaylalı YG, Küçükaslan M. Endothelial dysfunction. Pam Tıp Derg. 2011;4:152-157.

44. Roth P, Stanley ER. The biology of CSF-1 and its receptor. Curr Top Microbiol Immunol 1992;181:141-67. doi: 10.1007/978-3-642-77377-8_5.

45. Jung YO, Min SY, Cho ML, Park MJ, Jeon JY, Lee JS, et al. CD8alpha+ dendritic cells enhance the antigen-specific CD4+ T-cell response and accelerate development of collagen-induced arthritis. Immunol Lett. 2007;111:76-83. doi: 10.1016/j.imlet.2007.05.005.

46. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. USA: McGraw Hill Medical Publishing; 1998. p.1139-1159.

47. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. Dan Med Bull. 1992;39:110-27.

48. Vaccari CS, Lerakis S, Hammoud R, Khan BV. Mechanisms of benefit of angiotensin receptor blockers in coronary atherosclerosis. Am J Med Sci. 2008;336:270-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816d1dc5.

49. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. Arterioscler Thromb. 1993;13:197–204. doi: 10.1161/01.atv.13.2.197.

50. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, Potter-Perigo S, Briggs WH, Landschulz KT, et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. J Biol Chem. 2001;276:13847-51. doi: 10.1074/jbc.M010556200.

51. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365-72. doi: 10.1161/01.cir.104.3.365.

52. Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. Curr Opin Lipidol. 1996;7:330-5. doi: 10.1097/00041433-199610000-00012.

53. Watson AD, Leitinger N, Navab M, Faull KF, Hörkkö S, Witztum JL, et al. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. J Biol Chem. 1997;272:13597-607. doi: 10.1074/jbc.272.21.13597.

54. Knowles JW, Reddick RL, Jennette JC, Shesely EG, Smithies O, Maeda N. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-)Apoe(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. J Clin Invest. 2000;105:451-8. doi: 10.1172/JCI8376.

55. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taquchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: A central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. Cell. 1999;97:889–901. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80801-6.

56. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. Circulation. 2001;103:1194-7. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1194.

57. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Türkiye klinikleri J. 2006;2:1-9.

58. Öngen Z. Aterotrombozun fizyopatolojisi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz. 2004;4:186-91.

59. Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A, Chiavegato A, Pessina AC, Sartore S. Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. Am J Hypertens. 1994;7:661-74. doi: 10.1093/ajh/7.7.661.

60. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med. 1994;331:1286-92. doi: 10.1056/NEJM199411103311907.

61. Forsyth EA, Aly HM, Najjar SF, Neville RF, Sidawy AN. Transforming growth factor beta 1 inhibits the proliferative effect of insulin on human infragenicular vascular smooth muscle cells. J Vasc Surg. 1997;25:432-6. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70251-9.

62. Anggård E. Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. Lancet. 1994;343:1199-206. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92405-8.

63. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993;329:2002-12. doi: 10.1056/NEJM199312303292706.

64. Schmidt HH, Walter U. NO at work. Cell. 1994;78:919-25. doi: 10.1016/0092-8674(94)90267-4.

65. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. Prog Lipid Res. 2006;45:466-86. doi: 10.1016/j.plipres.2006.05.001.

66. Burtis CA, Ashwood ER, Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5 ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s.474-475.

67. Basu SK, Brown MS, Ho YK, Goldstein JL. Degradation of low density lipoprotein dextran sulfate complexes associated with deposition of cholesteryl esters in mouse macrophages. J Biol Chem. 1979;254:7141-6. doi: 10.1016/S0021-9258(18)50296-9.

68. Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor-mediated recognition of malondialdehyde-modified low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1982; 79:1712-6. doi: 10.1073/pnas.79.6.1712.

69. Brown AJ, Dean RT, Jessup W. Free and esterified oxysterol: Formation during copper-oxidation of low density lipoprotein and uptake by macrophages. J Lipid Res. 1996;37:320-35. doi: 10.1016/s0022-2275(20)37619-7.

70. Naruko T, Ueda M, Ehara S, Itoh A, Haze K, Shirai N, et al. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:877-83. doi: 10.1161/01.ATV.0000209886.31510.7f.

71. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1652-9. doi: 10.1161/01.atv.15.10.1652.

72. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. Br J Anaesth. 2004;93:105-13. doi: 10.1093/bja/aeh163.

73. Cyrus T, Praticò D, Zhao L, Witztum JL, Rader DJ, Rokach J et al. Absence of 12/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein e-deficient mice. Circulation. 2001;103:2277-82. doi: 10.1161/01.cir.103.18.2277.

74. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004;15:1983-92. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.

75. Bosman FT, Stamenkovic I. Functional structure and composition of the extracellular matrix. J Pathol. 2003;200:423-8. doi: 10.1002/path.1437.

76. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. J Biol Chem. 2001;276:13750-5. doi: 10.1074/jbc.M010612200.

77. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res. 2006;69:562-73. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.

78. Medina MA, Amores-Sánchez MI. Homocysteine: An emergent cardiovascular risk factor? Eur J Clin Invest. 2000;30:754-62. doi: 10.1046/j.1365-2362.2000.00691.x.

79. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu, 2002.

80. Larbi A, Khalil A, Douziech N, Guerard KP, Fülop T. Oxidized low-density lipoproteins induced inflammatory process during atherogenesis with aging. Radiat Phys Chem. 2005;72:387-397. doi: 10.1016/j.radphyschem.2004.02.010

81. Thom TJ. Cardiovascular Disease Mortality Among United States Woman. Editor: Eaker ED. Coronary Heart Disease in Women. New York: Hay Market Doyma; 1987.

82. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. Editor: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2 ed. New York: Oxford Universty Press; 2009. p.535-97.

83. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. Annu Rev Nutr. 1989;9:303-45. doi: 10.1146/annurev.nu.09.070189.001511.

84. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. Genet Med. 2003;5:269-85. doi: 10.1097/01.GIM.0000079364.98247.26.

85. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis: Part II: Clinical implications. Circulation. 2004;110:2066-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000143098.98869.F8.

86. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet. 1981;2:109-13. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90297-x.

87. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. Lancet. 1975;1:415-20. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91488-9.

88. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. Biochem J. 1991;277:133-8. doi: 10.1042/bj2770133.

89. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation. 1993;88:2149-55. doi: 10.1161/01.cir.88.5.2149.

90. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. Thromb Res. 1987;45:75-85. doi: 10.1016/0049-3848(87)90258-1.

91. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med. 2003;138:891-7. doi: 10.7326/0003-4819-138-11-200306030-00010.

92. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2000; 342;454-60. doi: 10.1056/NEJM200002173420702.

93. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991; 83:1692-7. doi: 10.1161/01.cir.83.5.1692.

94. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB Jr. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Engl J Med. 1981; 305:1483-9. doi: 10.1056/NEJM198112173052501.

95. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull. 1994;50:272-98. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072892.

96. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart

attack trial (ALLHAT): Allhat research group. Am J Hipertens. 1996;9:342-60. doi: 10.1016/0895-7061(96)00037-4.

97. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-2. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.

98. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease:four prospective American studies. Circulation. 1989;79:8-15. doi: 10.1161/01.cir.79.1.8.

99. Brewer HB Jr. Increasing HDL cholesterol levels. N Engl J Med. 2004;350:1491-4. doi: 10.1056/NEJMp048023.

100. Çam N, Ökmen E. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düşüklüğünü nasıl tedavi edilir? Türk Kardiyol Dern Arş. 2002;30:558-567.

101. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol. 1989;63:42-47. doi:10.1016/0002-9149(89)90115-x.

102. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. BMJ. 1989;298: 998-1002. doi: 10.1136/bmj.298.6679.998.

103. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyserides to incidence of atherosclerosisand coronary artery disease (the PROCAM experience). Am J Cardiol. 1992;70:733-7. doi: 10.1016/0002-9149(92)90550-i.

104. Fuster V, Wayne RA, O'Rourke RA. Hurst's The Heart. Editör: Esen AM. 10 Baskı. İstanbul: And Danışmanlık ve Yayıncılık; 2002. s.1065-1109.

105. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:831-42. doi: 10.1161/01.atv.16.7.831.

106. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction:Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. Circulation. 1992;85:1927-38. doi: 10.1161/01.cir.85.5.1927.

107. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1995;332:481-7. doi: 10.1056/NEJM199502233320801.

108. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N Engl J Med. 1995;332:488-93. doi: 10.1056/NEJM199502233320802.

109. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. Atheroscler Suppl. 2004;5:67-80. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2004.08.026.

110. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1988;319:24-33. doi: 10.1056/NEJM198807073190105.

111. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med. 1996;335:1001-9. doi: 10.1056/NEJM199610033351401.

112. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339:1349-57. doi: 10.1056/NEJM199811053391902.

113. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-9.

114. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: west of scotland coronary prevention study group. N Engl J Med. 1995;333:1301-7. doi: 10.1056/NEJM199511163332001.

115. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with avarege cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279:1615 -22. doi: 10.1001/jama.279.20.1615.

116. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation. 1993;87:1781-91. doi: 10.1161/01.cir.87.6.1781.

117. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. Editor: Grundy SM. Cholesterol-Lowering Theraphy: Evaluation of Clinical Trial Evidence. New York: Marcel Dekker; 1999. p.191.

118. Naba A, Clauser KR, Ding H, Whittaker CA, Carr SA, Hynes RO. The extracellular matrix: Tools and insights for the "omics" era. Matrix Biol. 2016;49:10-24. doi: 10.1016/j.matbio.2015.06.003. Epub 2015 Jul 8.

119. Multhaupt HA, Leitinger B, Gullberg D, Couchman JR. Extracellular matrix component signaling in cancer. Adv Drug Deliv Rev. 2016;97:28-40. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.013.

120. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. The extracellular matrix of animals. In Molecular Biology of the Cell. 4 ed. New York: Garland Science; 2002.

121. Esko JD. Genetic analysis of proteoglycan structure, function and metabolism. Curr Opin Cell Biol. 1991;3:805-816. doi: 10.1016/0955-0674(91)90054-3.

122. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. s.616-624

123. Ennis BW, Matrisian LM. Matrix degrading metalloproteinases. J Neurooncol. 1994;18:105-9. doi: 10.1007/BF01050416.

124. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NH. Matrix metalloproteinase biologyapplied to vitreoretinal disorders. Br J Ophthalmol. 2000; 84:654-66. doi: 10.1136/bjo.84.6.654.

125. Kostamo K, Tervahartiala T, Sorsa T, Richardson M, Toskala E. Metalloproteinase function in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2007;117:638-43. doi: 10.1097/MLG.0b013e318030aca6.

126. Overall CM. Molecular determinants of metalloproteinase substrate specificity: matrix metallo-proteinase substrate binding domains, modules, and exosites. Mol Biotechnol. 2002;22:51-86. doi: 10.1385/MB:22:1:051.

127. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem. 1999;274:21491-4. doi: 10.1074/jbc.274.31.21491.

128. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs):Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. Semin Cancer Biol. 2010;20:161-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002.

129. Reel B. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2006; 26: 527-44.

130. Beaudeux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. Clin Chem Lab Med. 2004;42:121-31. doi: 10.1515/CCLM.2004.024.

131. Smutzer G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors play key roles in tissue remodelling and pathogenesis of metastatic and inflammatory diseases. The Scientist. 2002;16:34-8.

132. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases:evolution, structure and function. Biochim Biophys Acta. 2000;1477:267-83. doi: 10.1016/s0167-4838(99)00279-4.

133. Westermarck J, Kähäri VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumour invasion. FASEB J. 1999;13:781-92. doi:10.1096/fasebj.13.8.781.

134. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. Cardiovasc Res. 2006;69:625-35. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.003.

135. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. Can J Cardiol. 2007;23:727-33. doi: 10.1016/s0828-282x(07)70818-8.

136. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;49:187-98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2003.09.008.

137. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res. 2003;92:827-39. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.

138. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31:77-104. doi: 10.1034/j.1600-0757.2003.03106.x.

139. Tüzün Y, Güler MA, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji Cilt 1. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.

140. Murphy G, Willenbrock F, Crabbe T, O'Shea M, Ward R, Atkinson S, et al. Regulation of matrix metalloproteinase activity. Ann N Y Acad Sci. 1994;732:31-41. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb24722.x.

141. Martignetti JA, Aqeel AA, Sewairi WA, Boumah CE, Kambouris M, Mayouf SA, et al. Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. Nat Genet. 2001;28:261-5. doi: 10.1038/90100.

142. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. Cardiovasc Res. 2003;59:812-23. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00516-9.

143. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. Circ Res. 1995;77:863-8. doi: 10.1161/01.res.77.5.863.

144. Moore AB, Shannon J, Chen C, Lampe JW, Ray RM, Lewis SK, et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case–control study in Shanghai. Int J Cancer 2009;125:1110-7. doi: 10.1002/ijc.24404.

145. Hughes S, Samman S. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. J Am Coll Nutr. 2006;25:285-91. doi: 10.1080/07315724.2006.10719537.

146. Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurement in elderly hypertensive subjects. J Hypertens.1993;11:573-9. doi: 10.1097/00004872-199305000-00014.

147. Lanzkowsky P. Iron-deficiency Anemia:Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3 ed. USA: Academic Press; 2000. p.33-47.

148. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000;1:75-98. doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.75.

149. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16:265-287.

150. Bukhari AQS, Ahmad S, Mirza M. The Role of trace elements in health and disease. International Conference on Elements In Health And Disease. Karachi, Hamdard University, 1987. Congress Abstract Book: p.116-26.

151. Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. Editör: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri-Cilt 1. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002. s.167-82.

152. Halsted JA, Smith JC Jr, Irwin MI. A conspectus of research on zinc requirements of man. J Nutr. 1974;104:345-78. doi: 10.1093/jn/104.3.345.

153. Agil A, Fuller CJ, Jialal I. Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible Fenton reaction. Clin Chem. 1995;41:220-5. doi: 10.1093/clinchem/41.2.220.

154. McClain C, Morris P, Hennig B. Zinc and endothelial function. Nutrition. 1995;11:117-20.

155. Singh MM, Singh R, Khare A, Gupta MC, Patney NL, Jain VK, et al. Serum copper in myocardial infarction diagnostic and prognostic significance. Angiology. 1985;36:504-10. doi: 10.1177/000331978503600805.

156. Virtamo J, Huttunen JK. Minerals, trace elements and cardiovascular disease. Ann Clin Res. 1988;20:102-13.

157. Ay A. Hipertansiyonlu Hastalarda Anjiyotensinojen M235T/T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması. [Yüksek lisans tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2007.

158. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning: A laboratory manual.2 ed. New York; Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989. p.1546.

159. Life Technologies (US). PureLink Genomic DNA Isolation Protocol of Invitrogen Medical Research Corpration. New York: 2012.

160. Institute for health and consumer protection somma M, Querci M. Gıda örneklerinde genetiği değiştirilmiş organizma analizleri bölüm 6; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR). JRJ European Commission p:9,10.

161. Alkanlı N. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizmlerinin Türk Kadınlarında Görülen Preeklampsi İle İlişkisi. [Yüksek lisans tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2007.

162. Sprague, S, Slavin W, Determination of iron, copper and zinc in blood serum byr an atomic absorption method requiring only dilution. At Absorp Newslett 1965; p.228-33.

163. Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi Rad I. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A genotypes with coronary artery disease risk among Iranian Turks. J Cardiovasc Pharmacol. 2019;74:420-425. doi: 10.1097/FJC.0000000000000727.

164. Pawlik A, Plucinska M, Kopec M, Głabowski D, Czerewaty M, Safranow K. MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes. IUBMB Life. 2017;69:850-855. doi: 10.1002/iub.1684.

165. Gökçe K, Sabırlı R, Köseler A, Türkçüer İ, Yılmaz A. Matrix metalloproteinase-2 and angiotensin-1 gene polymorphisms in patient who have coronary artery disease. Pam Med J. 2022;15:29-36. doi:10.31362/patd.886194.

166. Boshev M, Stankovic S, Panov S, Josifovska S, Pakovski K, Kalpak O, et al. The role of matrix metalloproteinase-1 and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in development of coronary artery disease. Acad Med J. 2024;4:1-7, doi: https://www.doi.org/10.53582/AMJ2442001b

167. Islamoglu Y, Evliyaoglu O, Tekbas E, Cil H, Elbey MA, Atilgan Z, et al. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis. Biol Trace Elem Res. 2011;144:436-44. doi: 10.1007/s12011-011-9123-9.

168. Altekin E, Coker C, Sişman AR, Onvural B, Kuralay F, Kirimli O. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. J Trace Elem Med Biol. 2005;18:235-42. doi: 10.1016/j.jtemb.2004.12.002.

169. Alissa EM, Bahjri SM, Ahmed WH, Al-Ama N, Ferns GA. Trace element status in Saudi patients with established atherosclerosis. J Trace Elem Med Biol. 2006;20:105-14. doi: 10.1016/j.jtemb.2005.10.004.

170. Cebi A, Kaya Y, Gungor H, Demir H, Yoruk IH, Soylemez N, et al. Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. Int J Med Sci. 2011;8:456-60. doi: 10.7150/ijms.8.456.

171. Manthey J, Stoeppler M, Morgenstern W, Nüssel E, Opherk D, Weintraut A, et al. Magnesium and trace metals: risk factors for coronary heart disease? Association between blood levels and angiographic findings. Circulation 1981;64:722-9. doi: 10.1161/01.cir.64.4.722.

EKLER

EK 1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/410	
	PROTOKOL ADI	Koroner Arter Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) Gen Varyasyonları ve Serum Demir, Bakır, Çinko Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:20/12**	**Tarih:18.10.2021**	
	Fakültemiz Biyofizik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Arzu AY'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Esra ERGİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a. /
Dekan Yrd.

EK 2: Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu Onayı

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2023/41
PROJE NİTELİĞİ: YÜKSEK LİSANS

1-PROJE BAŞLIĞI

Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

2-PERSONEL BİLGİLERİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon
Proje Yöneticisi	Doç.Dr Arzu AY	Doç.Dr	(284)235-7641
Araştırmacılar	Öğrenci Esra ERGİN	Öğrenci	(284)235-7641

3-PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.
Ekonomik Kod	Toplam Fiyatı (TL)
830.03.02 TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	44.750,00
TOPLAM ÖDENEK	44.750,00

3-PROJE GELİŞİMİ

1.Projenin Kabul Tarihi: 05-04-2023		
2.Projenin Başlama Tarihi :12-04-2023	**1.Ara Rapor** : 11-10-2023	**Sonuç :** ..... (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi : 11-04-2024	**Sonuç Raporu** : 11-04-2024	**Sonuç :** ..... (+ / -)
4.Projenin Süresi: 12 Ay		

5.İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE:

Tıp Fakültesi / Temel Tıp Bilimleri Bölümü

6.PROJENİN UYGULAMASI

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Süresi geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

	Adı-Soyadı	Tarih	İmza
Proje Yöneticisi :	Doç.Dr Arzu AY		

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU
Rektör Yardımcısı

EK 3: Bilgilendirilmiş Olur Formu (Koroner Arter Hasta Grubu için)

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

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

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

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

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** "Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi"
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hasatalarda genetik varyasyonlar ve serum demir, bakır, çinko gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Arzu AY, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik A.D.
- **Araştırmanın amacı:** Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Araştırmamız klinik, laboratuvar, tez çalışması ve bilimsel araştırma proje çalışması niteliğine sahiptir.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 25.10.2021-(1 yıl)
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 110 hasta, 110 kontrol
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Rutin kontrol sırasında vermiş olduğunuz kandan 2'şer ml ayrılarak laboratuvarda gerekli incelemeler yapılacaktır.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Koroner Arter Hastalığı tanısı almış olduğunuz için sizlerden rutin olarak alınmış kan örneklerinden Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyofizik A.D.'da genetik yatkınlığınız çeşitli yöntemlerle belirlenecek ve serum örneklerinden demir, bakır, çinko düzeyleri ölçülecek ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**

  Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Polikliniğine ve servisine başvuran KAH tanısı almış hastalar, 19 yaşından gün almış olan yetişkin kadın ve erkek kişiler
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** KAH tanısı alan hastalar için çalışmamızda genetik yatkınlık belirlenip, serum, bakır ve çinko seviyeleri ölçülerek KAH'a etkisinin ortaya çıkarılmasında gerekli önlemlerin önceden alınabilmesini sağlayacak bilgiler elde edilecektir.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılmayacaktır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Araştırma kapsamında hiçbir girişim bulunmayacağından ve yalnızca rutin alınmış 2'şer ml kontrol kanlarınızdan kullanılacağından önlem alınması gereken hiçbir risk bulunmamaktadır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Bulunmamaktadır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Sizlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olma, çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra çalışmadan çekilme haklarınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılıp katılmamanız tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da çeşitli nedenlerle kişileri araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel olarak kullanılacaktır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonucunda sizlere herhangi bir bilgi verilmeyecektir ancak sonuçlar hakkında bilgi almak isterlerse araştırmacıya ulaşabileceksiniz ve bilgi alabileceksiniz.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:**

  Yüksek Lisans Öğrencisi Esra ERGİN
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi"

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

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

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

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

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

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

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

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

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

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

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

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

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

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

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

EK 4: Bilgilendirilmiş Olur Formu (Kontrol Grubu için)

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

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

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

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

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** "Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi"
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hasatalarda genetik varyasyonlar ve serum demir, bakır, çinko gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Arzu AY, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik A.D.
- **Araştırmanın amacı:** Koroner Arter Hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Araştırmamız klinik, laboratuvar, tez çalışması ve bilimsel araştırma proje çalışması niteliğine sahiptir.
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 25.10.2021-(1 yıl)
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 110 hasta, 110 kontrol
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Rutin kontrol sırasında vermiş olduğunuz kandan 2'şer ml ayrılarak laboratuvarda gerekli incelemeler yapılacaktır.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Sağlıklı olduğunuz (Koroner Arter Hastalığı tanısı almamış olduğunuz) için sizlerden rutin olarak alınmış kan örneklerinden Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyofizik A.D.'da genetik yatkınlığınız çeşitli yöntemlerle belirlenecek ve serum örneklerinden demir, bakır, çinko düzeyleri ölçülecek ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:**

  Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Polikliniğine ve servisine başvuran KAH tanısı almamış sağlıklı kişiler, 19 yaşından gün almış olan yetişkin kadın ve erkek kişiler
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar**: Sizin için doğrudan beklenen bir yarar bulunmamaktadır. KAH tanısı alan hastalar için çalışmamızda genetik yatkınlık belirlenip, serum, bakır ve çinko seviyeleri ölçülerek KAH'a etkisinin ortaya çıkarılmasında gerekli önlemlerin önceden alınabilmesini sağlayacak bilgiler elde edilecektir.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılmayacaktır.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Araştırma kapsamında hiçbir girişim bulunmayacağından ve yalnızca rutin alınmış 2'şer ml kontrol kanlarınızdan kullanılacağından önlem alınması gereken hiçbir risk bulunmamaktadır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Bulunmamaktadır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Sizlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olma, çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra çalışmadan çekilme haklarınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılıp katılmamanız tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da çeşitli nedenlerle kişileri araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel olarak kullanılacaktır.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonucunda sizlere herhangi bir bilgi verilmeyecektir ancak sonuçlar hakkında bilgi almak isterlerse araştırmacıya ulaşabileceksiniz ve bilgi alabileceksiniz.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:**

  Yüksek Lisans Öğrencisi Esra ERGİN
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) gen varyasyonları ve serum demir, bakır, çinko düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi"

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

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

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

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

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

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

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

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

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

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

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

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

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

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

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

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün/Vasisinin imzası:

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

X

ÖZGEÇMİŞ

BENZERLİK RAPORU

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARDA MMP-1 (-1607 1G/2G), MMP-2 (-1306 C/T), MMP-3 (-1171 5A/6A) GEN VARYASYONLARI VE SERUM DEMİR, BAKIR, ÇİNKO DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%18	%16	%12	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%2
4	gevhernesibedergisi.com İnternet Kaynağı	%2
5	www.pubmedcentral.nih.gov İnternet Kaynağı	%2
6	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	%1
7	www.halic.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
8	Ayda Ghaffarzadeh, Morteza Bagheri, Kamal Khadem-Vatani, Isa Abdi Rad. "Association of	<%1