

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇİMİNİN LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ ve HDL'NİN
ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İPEK ERDOĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. ÖZKAN ALATAŞ

Ocak-2009

PDF Eraser Free

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SİGARA İÇİMİNİN LİPOPROTEİN DÜZEYLERİ ve HDL'NİN
ANTIOKSİDAN ÖZELLİKLERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İPEK ERDOĞAN

DANIŞMAN

Prof. Dr. ÖZKAN ALATAŞ

Ocak-2009

KABUL VE ONAY SAYFASI

İpek ERDOĞAN'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı 'Sigara İçiminin Lipoprotein Düzeylerine ve HDL'nin Antioksidan Özelliklerine Etkileri' başlıklı bu çalışma, jürimizce, Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Tarih:15. 01.2009

ÜYE: Prof.Dr. Ömer ÇOLAK


ÜYE: Prof.Dr. Özkan ALATAŞ (Danışman)

ÜYE: Doç.Dr. Aysen AKALIN

ÜYE:Doç.Dr. Sema USLU

ÜYE:Yrd.Doç.Dr. Emine SÜTKEN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yönetim Kurulu'nun
20/01/2009 Tarih ve 77/3590 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof.Dr.Ferruh YÜCEL
Enstitü Müdürü

ÖZET:

Sigara içimi, kardiyovasküler hastalıkların en önemli ve önlenebilir risk faktörlerinden biridir. Okside LDL, kardiyovasküler hastalıklarda artış gösterir. Normal yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), LDL'yi oksidasyondan koruyabilirken proinflamatuvar HDL bunu yapamamaktadır. Bu çalışmanın amacı, hem akut hem de kronik olarak genç sigara içen bireylerin, sigara içmeyenlere göre kardiyovasküler hastalıklara yatkın olan proinflamatuvar HDL'ye sahip olup olmadıklarını belirlemektir.

Bu çalışmaya yaklaşık 8-10 yıldır sigara kullanan 40 sağlıklı birey ve 40 sigara kullanmayan sağlıklı birey dahil edildi. Kan örnekleri bir gecelik açlık ve sigara yokluğu durumunda ve sigara içiminden 1 saat sonra toplandı. LDL'nin oksidasyondan korunmasında HDL'nin antioksidan yeteneği ölçüldü. Aynı zamanda total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Apo A-1, Apo B, hsCRP ve Lp(a) rutin standart metodlar kullanılarak klinik laboratuvarımızda belirlendi.

Sigara içenler yüksek oranda proinflamatuvar HDL'ye sahiplerdi. Sigara içenlerin proinflamatuvar HDL oranı %80, sigara içmeyenlerin %15 iken; sigara içimi öncesi bu oran %68, sigara içimi sonrası ise %48 idi.

Sonuç olarak, sigara içimi, HDL'nin antiinflamatuvar fonksiyonlarını zayıflatmıştır. Bu sonuç, sigara içiminin proinflamatuvar HDL düzeylerini artırarak ateroskleroz prosesinde rolü olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara içimi, Ateroskleroz, Okside LDL, Proinflamatuvar HDL

SUMMARY:

Smoking is one of the most important cause of cardiovascular disease and known as a preventable risk factor. Oxidized LDL increased in cardiovascular disease. Normal high density lipoproteins (HDLs) protect LDL from oxidation; proinflammatory HDLs do not. The aim of this study was to determine whether the young smokers who smoke chronically and acute, have more proinflammatory HDL which predispose them to cardiovascular disease than nonsmokers.

Forty young smokers (SM), who have smoking 8-10 years and forty healthy nonsmokers (CNT) were included in this study. Blood samples were collected after overnight fast and absence of smoking and smoking after one hour. The ability of the cases' HDL to prevent oxidation of normal LDL was measured. Total-C, TG, HDL-C, LDL-C, Apo A, Apo B, hsCRP and Lp (a) levels were also determined in our clinical laboratory using routine standard methods.

The smokers had more proinflammatory HDL than nonsmokers. Smokers had higher proinflammatory HDL than those of nonsmokers (90% vs 10%). Proinflammatory HDL levels of smokers were decreased after smoking (Before smoking 68% after smoking 48%).

We concluded that chronically and acute smoking both, impairs HDLs anti inflammatory functions. This result may indicate that proinflammatory HDL induced by smoking have a role in atherosclerosis process.

Keywords: Smoking, Atherosclerosis, Oxide LDL, proinflammatory HDL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kolesterol.....	3
2.2. Lipoproteinler	4
2.1.1. Apolipoproteinler.....	7
2.3. Lipoprotein Metabolizması.....	11
2.3.1. Şilomikronlar ve Metabolizması	12
2.3.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL) ve Metabolizması.....	13
2.3.3. Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL) ve Metabolizması.....	13
2.3.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL) ve Metabolizması.....	14
2.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve Metabolizması.....	14
2.3.6. Triaçilgliseroller (Trigliseritler).....	17
2.4. Diğer Lipoproteinler.....	18
2.4.1. Lipoprotein(a).....	18
2.5. Ateroskleroz.....	19
2.5.1. Tanım.....	19
2.5.2. Arter Duvarının Yapısı.....	20
2.5.2.1. Tunika intima.....	20
2.5.2.2. Tunika media.....	20
2.5.2.3. Tunika adventisya.....	21
2.5.3. Aterogenezde Rol Oynayan Hücreler.....	21
2.5.3.1. Endotel hücreleri.....	21
2.5.3.2. Düz Kas Hücreleri.....	21
2.5.3.3. Monositler.....	22

2.5.3.4. Makrofajlar.....	22
2.5.3.5. Trombositler.....	22
2.5.4. Aterosklerozun Oluşum Hipotezleri.....	26
2.5.5. Okside LDL.....	28
2.5.6. Okside LDL ve Ateroskleroz.....	30
2.5.7. İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi.....	31
2.5.8. CRP ve hsCRP.....	32
2.5.9. HDL Tarafından Aterosklerozun İnhibisyonu.....	33
2.6. Sigara.....	34
2.6.1. Sigara Dumanının İçeriği ve Etkileri.....	35
2.6.2. Sigara Dumanının Katran Fazı.....	36
2.6.3. Sigara Dumanının Gaz Fazı.....	37
2.6.4. Sigaranın Hematolojik Sistem ve Lipoproteinler Üzerine Etkileri.....	38
2.6.5. Sigara ve Oksidatif Hasar Arasındaki İlişki.....	40
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	41
3.1. Gereçler.....	42
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler.....	42
3.1.1.1. Cihazlar.....	42
3.1.1.2. Kimyasal Maddeler.....	43
3.2. Yöntemler.....	44
3.2.1. LDL Partiküllerinin Çöktürülmesi.....	44
3.2.2. HDL İzolasyonu.....	45
3.2.3. Dikloroflorosein (DCF) ile Analizi.....	46
3.3. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	76
8. ÖZGEÇMİŞ	88

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İnsan plazmasında bulunan lipoproteinlerin yapısında yer alan Apolipoproteinler ve özellikleri.....	10
Tablo 4.1. Kontrol ve sigara içen grupların kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması (mg/dl).....	50
Tablo 4.2. Sigara içen grubun sigara içimi öncesi ve sonrası kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması (mg/dl).....	52
Tablo 4.3. Gruplar arası total kolesterol konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.4. Gruplar arası HDL-C konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.5. Gruplar arası LDL-C konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.6. Gruplar arası trigliserid konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.7. Gruplar arası Apo A-1 konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.8. Gruplar arası Apo B konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.9. Gruplar arası Lp(a) konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.10. Serum hsCRP konsantrasyonlarının kontrol ve sigara içimi; sigara içimi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.11. Çalışılan laboratuvar parametrelerinden normal dağılım gösterenlere uygulanan Pearson korelasyon testinin sonuçları.....	61
Tablo 4.12. Çalışılan laboratuvar parametrelerinden normal dağılım göstermeyenlerde uygulanan Spearman korelasyon testinin sonuçları.....	61
Tablo 4.13. Kontrol ve sigara içimi; sigara içimi öncesi ve sonrası HDL-C 'nin antioksidan özelliğinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.14. A: Kontrol ve sigara içen gruplarda HDL'nin % olarak standart alınan 1'e göre sınıflandırılması B: Sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası gruplarının % olarak standart alınan 1'e göre sınıflandırılması.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kolesterolün moleküler yapısı.....	4
Şekil 2.2. Lipoprotein Yapısı.....	5
Şekil 2.3. Apolipoproteinler.....	7
Şekil 2.4. Apolipoproteinlerin Konumu.....	9
Şekil 2.5. Şilomikron Metabolizması.....	12
Şekil 2.6. Paraoksonazın yapısı.....	16
Şekil 2.7. Doğal LDL, Asetil LDL ya da oxLDL'nin reseptörlerine bağlanma yetenekleri ve bu doğrultuda düzenlenmeleri.....	25
Şekil 2.8. LDL oksidasyonunun sonuçları.....	29
Şekil 2.9. LDL oksidasyonunun biyolojik sonuçları.....	30
Şekil 2.10. Aterosklerozda lipoprotein kalıntılarının ve LDL-C'nin rolü.....	31
Şekil 2.11. HDL-C tarafından aterosklerozun inhibisyonu.....	33
Şekil 2.12. Akut Faz HDL.....	34
Şekil 2.13. Sigara katranında bulunan radikallerin kimyasal reaksiyonları ve meydana gelen biyolojik sonuçları	36
Şekil 2.14. Sigara dumanının gaz fazının serbest radikal oluşturma mekanizması ve sonuçları.....	37
Şekil 3.1. Diklorofluoressein Diasetatın oksidasyonu.....	46
Şekil 4.1. Sigara kullanmayan kontrol grubu ve sigara içen gruptaki kan lipid parametreleri (mg/dl).....	51
Şekil 4.2. Sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi öncesi ve sonrası kan lipid parametreleri	53
Şekil 4.3. HDL kolesterol konsantrasyonlarının kontrol ve sigara içim gruplarında karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.4. <i>a.</i> Trigliserid konsantrasyonlarının kontrol ve sigara içen gruplarının karşılaştırılması <i>b.</i> Trigliserid konsantrasyonlarının sigara içimi öncesi ve sonrası gruplarının karşılaştırılması.....	56

Şekil 4.5. Apo A-1 konsantrasyonlarının (mg/dl) kontrol ve sigara içim gruplarının karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.6. Apo B konsantrasyonlarının (mg/dl) kontrol ve sigara içim gruplarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.7. Kontrol grubuna göre sigara kullanan bireylerde HDL'nin antioksidan skoru.....	62
Şekil 4.8. Sigara içen grupta sigara içimi öncesi değerlerinde sigara içimi sonrası değerlerine göre HDL'nin antioksidan skoru.....	63

SİMGE VE KISALTMALAR

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
IDL	: Ara Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG	: Trigliserid
hsCRP	: Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
ICAM-1	: Interselüler Adezyon Molekül -1
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
PON	: Paraoksonaz
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıltransferaz
KE	: Kolesterol Esteri
CETP	: Kolesterol Ester Transfer Protein
NO	: Nitrik Oksit
ADP	: Adenozin Difosfat
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
TGF- α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- α
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
oxLDL	: Okside LDL
MI	: Miyokard İnfarktüsü
CRP	: C-Reaktif Protein
SR	: Serbest Radikal
DNA	: Deoksiribonükleik Asit

PDF Eraser Free

cGMP	:	Siklik Guanozin Monofosfat
NO ₂	:	Azot Dioksit
PAM	:	Pulmoner Alveoler Makrofaj
sICAM-1	:	Solubl Interselüler Adezyon Molekül-1
EDTA	:	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
DCF-DA	:	Diklorofluoresin Diasetat
DCF	:	Diklorofluoresin
NaCl	:	Sodyum Klorür
HCl	:	Hidroklorik Asit
NaOH	:	Sodyum Hidroksit
FU	:	Floresans Ünite
µg	:	Mikrogram
ml	:	Mililitre
dl	:	Desilitre
kDa	:	Kilo Dalton
Mg	:	Magnezyum
Ca	:	Kalsiyum
Mn	:	Mangan
rpm	:	Dakikadaki devir
nm	:	Nanometre

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada olduğu gibi Türk toplumunda da koroner kalp hastalığı önemli bir sağlık sorunu ve başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Koroner kalp hastalığının en önemli sebebi de (% 90-92) aterosklerozdur. Artmış plazma düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C) konsantrasyonu, ateroskleroz gelişiminde primer bir risk faktörüdür. Ancak aterosklerotik prosede arter duvarında lipid birikimi ile beraber inflamatuvar bir yanıt da söz konusudur. Ateroskleroz, endotel fonksiyonlarında bozulma ile başlar. Başlangıçta endotel altında lipid birikimi, makrofajların köpük hücresi oluşturması, daha sonraki aşamalarda düz kas hücresi migrasyonu ve proliferasyonu, kollajen sentezi, sonunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile karakterize olan aterogenezin her aşamasında endotel, hem olaya birinci derecede katkıda bulunan ve hem de olaydan birinci derecede etkilenen dokudur.

Oksitlenmiş LDL (oxLDL) endotelde ICAM-1 (Interselüler Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler, monositler üzerinde kemotaktik etki gösterir ve vasküler hücrelerin MCP-1 (Monosit Kemotaktik Protein-1) ekspresyonunu artırır ve makrofaj proliferasyonunu stimüle eder ve aterosklerotik süreci hızlandırır.

Ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörleri başlıca iki alt grupta değerlendirilmektedir. İlk grup değiştirilemeyen faktörler ki bunlar; yaş, cinsiyet ve kalımdan oluşur. İkinci alt grup ise değiştirilebilen faktörler, dislipidemi, diabet, sigara ve hipertansiyondur. Bunların içinde sigara kardiyovasküler hastalıkların en önemli ve önlenebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Koroner kalp hastalığından (KKH) ölüm oranı aşırı sigara içenlerde 2-6 kez daha fazladır. Sigara içenler aynı zamanda hipertansif ve hiperkolesterolemik iseler, bu risk daha da artar.

Sigaranın içeriğinde yer alan özellikle nikotin ve tiyosiyanat lipoprotein metabolizmasında etkilidir. Nikotin, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile plazma trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyesinde yükselme yapar.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile sigara arasında negatif bir korelasyon vardır. Sigaranın, HDL-C'nin antiaterojenik etkisini de azalttığı düşünülmektedir.

Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve alışkanlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkar. Sigara protrombotik etkisini, serbest oksijen radikallerini artırma yoluyla endotel fonksiyonlarını bozarak, içerdiği nikotin ile damar tonusunu artırarak gösterir. Protrombotik etkileri arasında, kan viskozitesini, kan fibrinojen konsantrasyonunu artırmak da vardır. HDL bazal durumda antiinflamatuvar olarak tanımlanırken akut faz yanıtı süresince tıpkı bir bukalemun gibi proinflammatuar özellik kazanır.

HDL'nin koruyucu etkileri sadece arter duvarından karaciğere yönelik ters kolesterol taşınımından oluşmamaktadır. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilir. HDL partikülünün yapısında olan paraoksonaz (PON1) ve Platelet Aktive Edici Faktör (PAF-AH)-asetil hidrolaz adlı iki enzim lipid peroksidasyonu sonucu oluşan okside fosfolipidleri detoksifiye eder; ayrıca bu enzimlerin okside LDL'nin indüklediği transdüksiyon sinyallerini inhibe ettikleri ileri sürülmüştür.

Ayrıca HDL-C'nin antioksidan, antiinflamatuvar, adhezyon moleküllerini azaltıcı, vasküler endotelin bütünlüğünü koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışmalar ateroskleroz ile HDL düzeyleri arasında ilişki olduğunu gösterir.

Çalışmamızın amacı 23-33 yaş arası sigara kullanan bireylerde HDL-C'nin LDL-C oksidasyonu üzerinde antioksidan veya prooksidan rolünün araştırılmasıdır. Ayrıca inflamatuvar değişiklikler bireylerin ateroskleroza yatkınlığı açısından değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

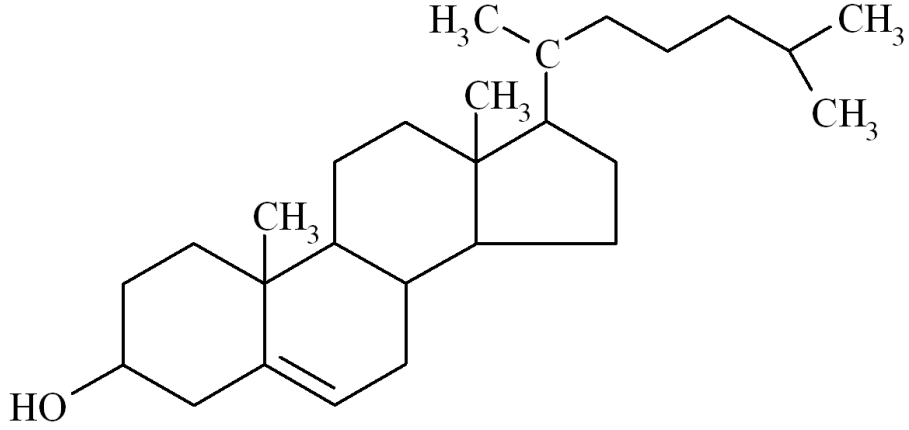
2.1.KOLESTEROL:

Kolesterol, dokularda ve plazmada lipoproteinlerin içerisinde serbest kolesterol veya uzun zincirli yağ asiti ile birleşmiş olarak, kolesteril esteri halinde bulunur. Birçok dokuda asetil-KoA'dan sentezlenir ve sonunda, safrada, kolesterol veya safra tuzları halinde atılır. Kolesterol; vücutta kortikosteroidler, cinsiyet hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi diğer tüm steroidlerin öncüsüdür. Hayvan metabolizmasının tipik bir ürünüdür ve dolayısıyla yumurta sarısı, et, karaciğer ve beyin gibi hayvan kaynaklı besinlerde bulunur (58).

Kolesterol amfipatik bir lipiddir ve bu nedenle zarların ve plazma lipoproteinlerinin dış katmanının vazgeçilmez bir yapı taşıdır. Polar bir baş ve apolar hidrokarbon gövdeden oluşmuştur. Kolesterolün polar başında 3. karbondaki –OH grubu ve 5-6. karbonları arasındaki çift bağ, kolesterolün reaktif kısımlarıdır. Ayrıca 10. ve 13. karbonlarında –CH₃ grubu, 17. karbonunda ise 8 karbonlu alifatik yan zincir bulunur. Kolesterolün 3. karbonundaki – OH grubu esansiyel yağ asitleri ile esterleşir. Bu esterleşmeyi lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzimi katalizler (42), (şekil 2.1).

Lipoproteinler, zardaki kolesterol ile hızla dengelenebilen serbest kolesterolü dolaşıma taşır. Kolesteril esteri, dokuların çoğunda bulunan, kolesterolün depo halidir. Lipoproteinlerin hidrofob çekirdeğinde yük olarak taşınır. LDL, kolesterol ve kolesteril esterinin dokulara alınmasında aracılık yapar.

Serbest kolesterol dokulardan HDL tarafından uzaklaştırılarak, ters kolesterol taşınması olarak bilinen bir süreçle, safra asitlerine dönüştürülmek üzere karaciğere taşınır. Kolesterol safra asitlerinin temel yapıtaşıdır. Ancak, bunun patolojik olaylardaki esas rolü, arterlerdeki ateroskleroz oluşumunda etken olarak serebrovasküler, koroner ve periferik damar hastalıklarına yol açmasıdır Koroner ateroskleroz, plazma LDL:HDL kolesterol oranının yüksekliği ile ilişkilidir (41, 42, 58).



Şekil 2.1 Kolesterolün moleküler yapısı

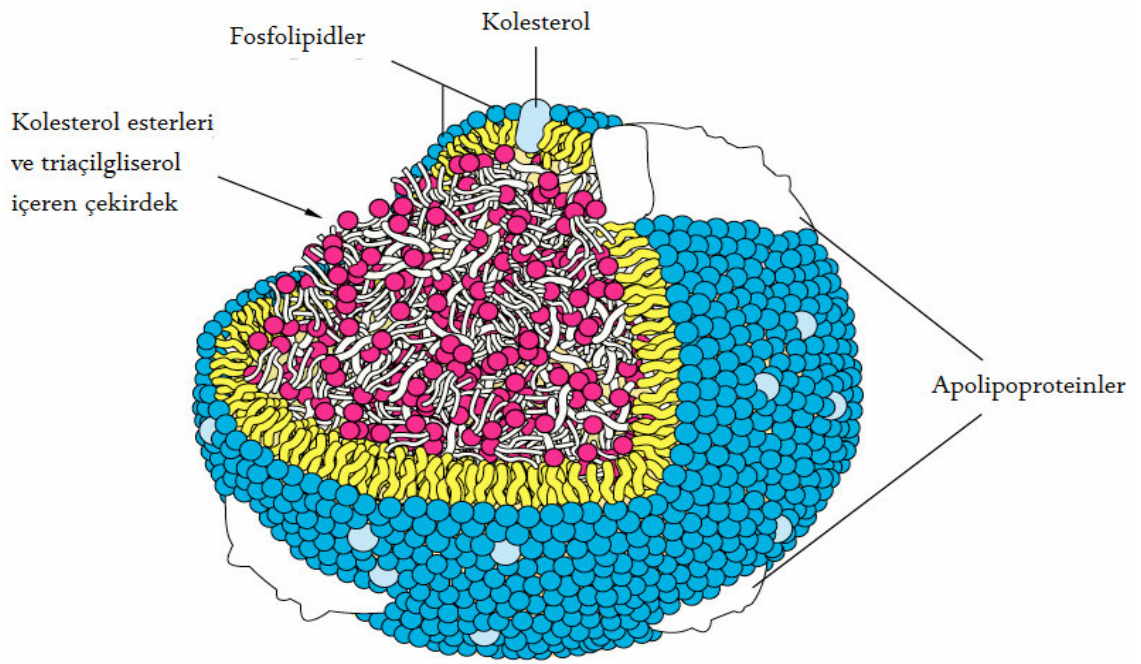
2.2.LİPOPROTEİNLER:

Vücutta bulunan yağlar yağ asitleri, triaçilgliseroller (TG), gliserofosfolipid ve sfingolipidler, eikosanoidler, kolesterol, safra asit ve tuzları, steroid hormonlar ve yağda eriyen vitaminler olarak sınıflara ayrılırlar. Bu lipidler çok farklı kimyasal yapı ve fonksiyonlara sahiptirler. Ancak hepsinin ortak özellikleri, suda oransal olarak az çözünmeleridir (55), (şekil 2.2).

Plazma lipidlerinin, plazmada çözünlükleri az olduğundan, proteinlerle birlikte kompleks oluşturarak polarite kazanırlar. Plazmada lipid-protein karışımı partiküllere lipoprotein (Lp) ismi verilir. Bu partiküllerde, yüzeydeki fosfolipid ve proteinlerin hidrofilik bölgeleri su ile ilişki içine girerek, partikül plazmada erir bir karakter kazanır. Lipidlerin hidrofobik bölgeleri lipoprotein içine saklanırken, hidrofilik bölgeler yüzeye yakın konumda bulunurlar (55).

Yapılarındaki proteinlerden ötürü lipoproteinler elektroforetik olarak birbirinden ayrılabilir. Lipoproteinlerin, protein oranı arttıkça yoğunlukları da artar. Lipoproteinler ultrasantrifüj yöntemi ile 4 ana fraksiyona ayrılırlar (Şilomikron, VLDL, LDL ve HDL). Bunların dışında bazen VLDL ile LDL arasında ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve en yoğun olarak da albumine bağlı serbest yağ asitleri de sayılabilir.

Lipoproteinlerin yapısındaki proteinler amfoterik bir yapı gösterdiklerinden, izoelektrik pH'larda negatif yük alırlar ve elektroforetik ortamda moleküler ağırlıklarına göre farklı hızlarda anoda göç ederler. Bu prensibe dayalı ayırım yöntemine lipoprotein elektroforezi adı verilir.



Şekil 2.2. Lipoprotein Yapısı

Lipoproteinler ultrasentrifüj yöntemi ile lipit içeriklerine bağlı olarak değişen dansitelerine göre sınıflandırılır. Lipoprotein lipit miktarı ne kadar fazla ise dansitesi o kadar düşüktür. Lipoproteinler şilomikron (dansitesi 0,92-0,96 g/ml), VLDL(çok düşük dansiteli lipoprotein, dansitesi 0,95-1.006 g/ml), IDL(orta derecede düşük dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.006-1.019 g/ml), LDL(düşük dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.019-1.063 g/ml), HDL(yüksek dansiteli lipoprotein, dansitesi 1.063-1.21 g/ml) ve Lp(a) olmak üzere sınıflandırılır. Klinik ölçümlerde plazma lipoproteinleri, yapılarındaki proteinler nedeniyle elektroforetik olarak α , pre β ve β 'ya göç eden partiküller olarak ayrılır. Lipoprotein elektroforezinde, şilomikronların protein içerikleri az olduğundan yürüme hızları da zayıftır ve bu yüzden de uygulama noktasında kalırlar. Bir gece boyunca aç kalan normal bir kimsenin plazmasında şilomikron görülmez (55).

β -lipoprotein, ultrasentrifüjde ayrılan LDL ile uyumludur ve kolesterolce zengin lipoproteindir. Pre- β -lipoprotein VLDL ile uyumludur. Endojen lipidleri karaciğerden diğer hücrelere taşır. Ayrıca trigliseritçe de zengindir. Alfa lipoprotein HDL ile uyumludur. Kolesterolü hücrelerden karaciğere taşır, kolesterol ve fosfolipidden zengin bir lipoproteindir (55).

Şilomikron ve pre- β lipoprotein (VLDL) partikülleri büyük partiküllerdir ve ışığı kırarlar. Plazmada miktarları arttığında plazmanın bulanık görülmesine neden olurlar. Soğukta (+4°C'de) 18 saat bekletilen plazma üstünde yüzen bulanık tabaka gözlemlenir ki bu da şilomikron miktarının yüksekliğini gösterir. LDL (β -lipoprotein) ve HDL (α -lipoprotein) partikülleri ışığı kırmadıkları için miktarları ne kadar olursa olsun plazmanın görünümünü etkilemez (55).

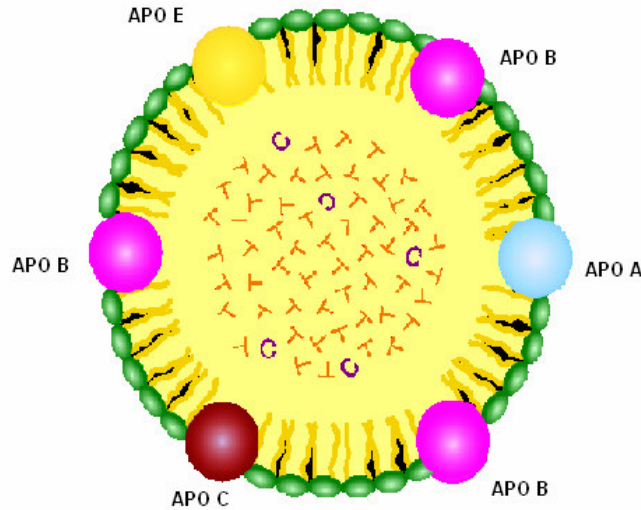
Bütün bu lipoproteinlerin dışında plazmada, ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olarak bilinen Lipoprotein (a) {Lp (a)} bulunur. Bu Lp(a) bir molekül sülfat bağlı LDL kapsayan heterojen bir yapıya sahiptir (55).

2.2.1. Apoproteinler:

Lipoproteinlerin içinde bulunan proteinlere apolipoprotein veya apoprotein ismi verilir. Bu proteinler periferik veya integral olarak lipoprotein yapısına katılırlar. Farklı lipoproteinlerde farklı konsantrasyon ve cinsten apolipoproteinler bulunur, (şekil 2.3), (şekil 2.4).

Apoproteinler lipoprotein metabolizmasında genel olarak üç önemli fonksiyona sahiptir (42,55).

- 1-Fosfolipidler ile reaksiyona girerek kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin eriyebilir halde tutulmasına yardım ederler.
- 2-Kolesterol ve trigliseritlerin lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatic lipaz gibi enzimlerle olan reaksiyonlarını düzenler.
- 3-Reseptörler için bir çeşit tanıma bölgeleri sağlarlar (55).



Şekil 2.3. Apolipoproteinler

Apoprotein A-1 (Apo A-1): HDL'nin başlıca protein komponentini oluştururlar. Şilomikron yapısında da bulunur. Bilinen ApoA'lar arasında ApoA-I, ApoA-II önemli kabul edilir. ApoA-I, HDL'deki protein içeriğinin %75'ini oluşturur. Karaciğer ve ince bağırsakta sentezlenir (42).

Plazma kolesterolü esterifiye eden LCAT enziminin aktivatörüdür. HDL'deki ApoA'nın yaklaşık %20'sini oluşturan Apo A-II'nin hepatik lipazı aktive ettiği bilinmektedir (42,55).

Apoprotein B (Apo B): ApoB, LDL-C'nin başlıca protein içeriği olup (%95) aynı zamanda VLDL ve şilomikronların protein içeriğinin %40'ını oluştururlar. Apoprotein B; B-48 ve B-100 olmak üzere iki alt sınıfa ayrılabilir. Apo B-100 karaciğerde sentezlenir ve VLDL için yapısal bir protein olarak işlev görür. Ayrıca IDL ve VLDL'nin başlıca proteindir. Yapısal rolüne ilaveten Apo B-100, LDL reseptörü için bir ligand olarak görev yapar. Apo B-48 ince bağırsaktan salınır ve şilomikronların yapısal bileşenidir. Her şilomikron bir Apo B-48 molekülünü içermektedir (42).

Apoprotein C (Apo C): ApoC VLDL' nin başlıca protein komponenti ve ayrıca HDL ve LDL'nin minör protein kısmını oluşturur. Apolipoprotein C'nin C-I, C-II ve C-III olmak üzere üç türü vardır. Karaciğerde sentezlenmektedir. Apolipoprotein C'ler plazmaya disk şeklindeki HDL'nin yapısında girer ve lipoprotein metabolizması sırasında, şilomikron ve VLDL'ye aktarılırlar (55).

Apo D molekül ağırlığı 22 kDa olan lipokalin türünde bir proteindir. Progesteron bağlanma özelliği vardır. HDL'nin yapısında bulunan bu proteinin lipoprotein metabolizmasında oynadığı rol bilinmemektedir (42).

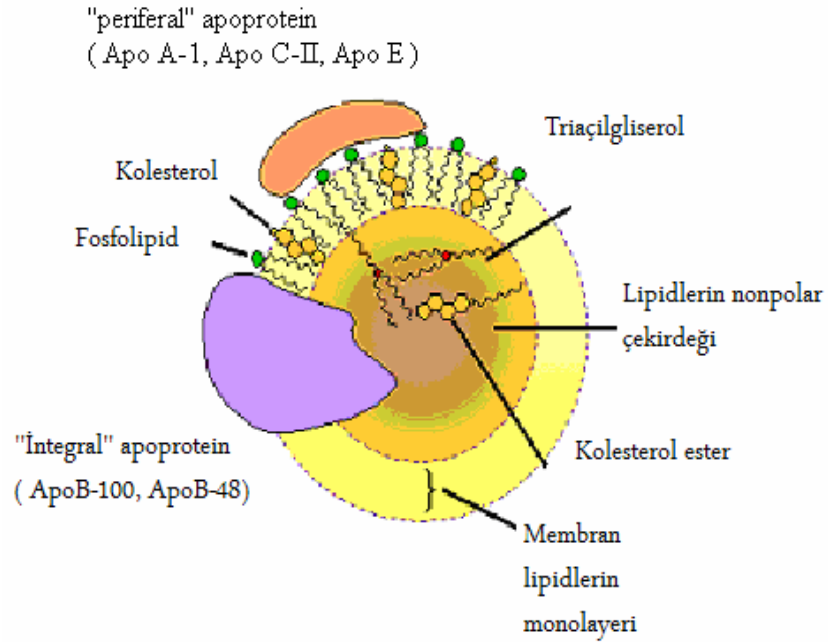
Apoprotein E (Apo E): Argininden zengin bir apolipoprotein olup VLDL, IDL, kalıntı lipoproteinlerde, şilomikronlarda ve HDL'de bulunmaktadır.

HDL, şilomikronlar ve VLDL öncülerine aktarmak üzere Apo E'nin kaynağını oluşturur. Apo E fosfolipidler veya HDL ile kompleks yapmış halde lenf sıvısı ve interstisyel sıvıda da bulunur (55).

Plazma Apo E'sinin %75'i karaciğerde hepatositlerce üretilir, geri kalan %25'i ise çeşitli dokular tarafından sentezlenir. Makrofajlar, özellikle de kolesterol ile yüklüken Apo E sentezleyip salgılayabilirler. Apo E mRNA düzeyleri en yüksek dokular sırasıyla karaciğer ve beyindir. Apo E santral ve periferik sinir sistemine kolesterol taşınmasından da sorumludur (42).

Diğer apoproteinler: Apo(a) karaciğerde sentezlenen bir apolipoproteindir. Lp(a)'nın yapısındaki Apo B-100'e en az bir disülfid bağı ile bağlanmış olarak bulunur.

Apo F, Apo H, Apo J, Apo L ve Apo M çeşitli lipoproteinlerden izole edilen fakat lipoprotein metabolizmasındaki rolü tam olarak belirlenmemiş apoproteinlerdir.



Şekil 2.4. Apolipoproteinlerin konumu

Tablo 2.1’de lipoproteinlerin yapısında bulunan apoproteinlerin özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.1. İnsan plazmasında bulunan lipoproteinlerin yapısında yer alan apolipoproteinler ve özellikleri

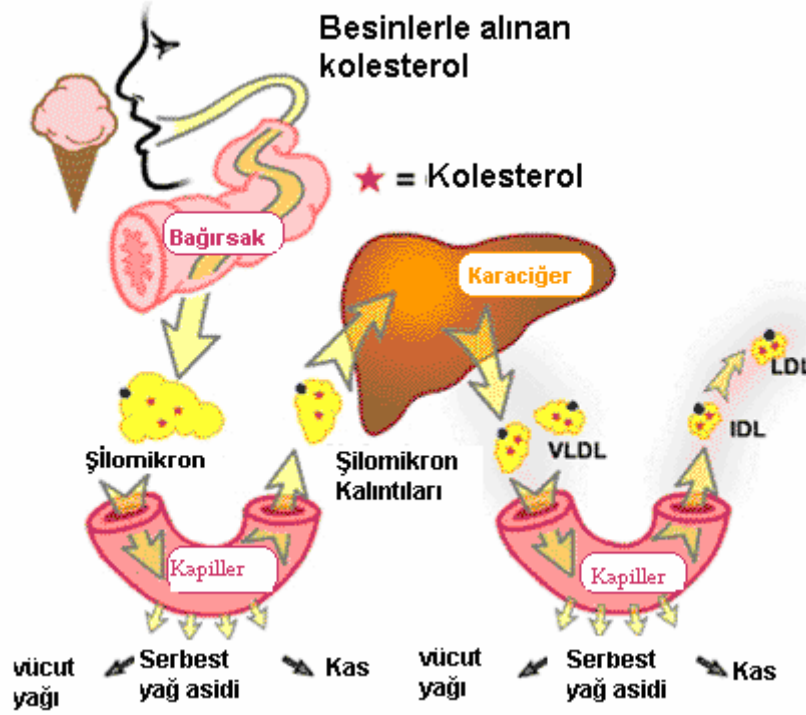
Apolipoprotein	Lipoprotein	Moleküler kütle (Da)	Ek bilgi
Apo A-I	HDL, Şilomikronlar	28.000	Ters kolesterol taşınımı. LCAT etkinleştiricisi. HDL almacının ligandı.
Apo A-II	HDL, Şilomikronlar	17.000	Yapısı bir disülfid köprüsüyle bağlanmış iki eş monomer yapıdadır. Apo A-I ve LCAT inhibitörü
Apo B-100	LDL, VLDL, IDL	550.000	Karaciğerden sentezlenir. LDL reseptörü için ligand.
Apo B-48	Şilomikronlar, şilomikron kalıtları	260.000	Bağırsaktan salgılanır.
Apo C-I	VLDL, HDL, şilomikronlar	7.600	LCAT’ın etkinleştiricisi.
Apo C-II	VLDL, HDL, şilomikronlar	8.916	Lipoprotein lipazın etkinleştiricisi.
Apo C-III	VLDL, HDL, şilomikronlar	8,750	Apo C-II’yi inhibe eder.
Apo D	HDL’ nin alt fraksiyonları	22.000	Lipid aktarma proteini olarak davranabilir.
Apo E	VLDL, HDL, şilomikronlar, şilomikron artıkları	34.000	Karaciğerde LDL reseptöründe şilomikron artık reseptörü için ligand.

2.3.LİPOPROTEİN METABOLİZMASI:

2.3.1.Şilomikronlar ve metabolizması:

Bağırsak epitelyum hücrelerinin düz endoplazmik retikülumunda bağırsak lümeninden emilen yağ asitleri ile 2-monoaçil gliserol enzimatik reaksiyonla tekrar birleşerek trigliseridlere (TG) dönerler. Yağ asidlerinin 2-monoaçil gliserolle birleşebilmeleri için önce açıl-KoA şeklinde aktifleşmeleri gerekir. Hücrede sentezlenen triaçilgliseroller, suda çözünmediklerinden lipoprotein partikülleri içine aktarılarak çözünür hale getirilirler. Bağırsak epitelyum hücresinde TG, protein, fosfolipid, kolesterol ve yağda çözünen vitaminlerden oluşan bu lipoprotein partiküllerine şilomikron ismi verilir. Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük, boyut olarak en büyük lipoprotein grubunu oluştururlar. Yapıda bulunan trigliserit ana komponent olup şilomikronların yaklaşık %90'nını oluşturur (55).

Epitelyum hücresinde oluşan şilomikronlar, ekzositozla lenf dolaşımına ve oradan duktus torasikus yolu ile kana aktarılırlar. Genel dolaşıma giren öncü şilomikronlar lenf ve kan dolaşımında HDL'den aktarılan Apo C-II, Apo C-III ve Apo E apolipoproteinlerini alarak olgun şilomikron haline dönerler (55), (şekil 2.5).



Şekil 2.5. Şilomikron metabolizması.

Şilomikronlar, dolaşıma dahil olduktan sonra, trigliseritlerden yağ asitlerinin salınımını katalize eden ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntılara dönüştüren LPL tarafından etkilenirler. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlak olarak Apo C-II'ye ihtiyaç duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki bu proteinin kaynağı HDL'dir. Lipoprotein Lipaz (LPL) etkisinden sonra meydana gelen şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir (42).

2.3.2 Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL) ve Metabolizması:

VLDL, yapıca ve bileşim olarak şilomikrona benzer, ancak daha ufaktır. Şilomikrona göre daha az triaçilgliserol, daha çok kolesterol, fosfolipid ve protein içerir. Yapısında olan apoproteinler Apo C'ler, Apo E ve Apo B-100'dür. VLDL karaciğerde sentezlenir ve esas fonksiyonu endojen olarak sentezlenen triaçilgliserolün transportudur (42).

Bağırsak hücrelerinde sentezlenen şilomikronlar ile karaciğer parankim hücrelerindeki VLDL sentezi arasında birçok benzerlik bulunmaktadır. Granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen Apo B, trigliseridlerin ana sentez bölgesi olan granülsüz endoplazmik retikulumda lipoproteinlere katılmaktadır. Golgi sisteminde glikozillenen şilomikronlar ile VLDL, bağırsak ve karaciğer hücrelerinden hücre membranı ile sekretuar vakuol füzyonu (reverse pinositoz) yaparak hücre dışına salgılanmaktadır. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'in bir öncüsüdür (42).

2.3.3.Ara Dansiteli Lipoproteinler (IDL) ve Metabolizması:

1,006-1,019 g/ml dansiteye sahip olan IDL plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. IDL, LDL öncüsüdür ve lipazların etkisiyle plazmada oluşturulan VLDL katabolizması ürünlerini temsil eder (42).

IDL'nin iki akibeti vardır(42):

(1) %60-70'ı LDL reseptörü aracılığıyla karaciğere gider ve yıkılır. Bu girişten Apo E sorumludur.

(2) %30-40'ı LDL'ye dönüşür.

2.3.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL) ve Metabolizması:

LDL (β -lipoprotein), plazmanın kolesterol taşıyan başlıca lipoproteinidir. Bir LDL'nin yapısında yaklaşık 1500 molekül kolesterol bulunur. Bir LDL taneciği, bir VLDL taneciğinin metabolizması sonucu oluşur (4). LDL ($d=1.019-1.063$, çapı yaklaşık 200 \AA) plazmada başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteinidir; total plazma kolesterolünün yaklaşık %70'i LDL'dedir. LDL yaklaşık %75 lipid (%35 kolesterol esteri, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid ve %20 fosfolipid) ve %25 proteinden oluşur. Apo B-100 eser miktardaki Apo E dışında gerçekte bu partiküllerde bulunan yegane proteindir (81).

Plazma LDL miktarı ; (a) VLDL sentez hızına, (b) VLDL'nin LDL'ye dönüşüm hızına, (c) LDL'nin plazmadan uzaklaşma hızına bağlıdır. LDL'nin %75 kadarı karaciğer geri kalanı ise karaciğer dışı dokular tarafından alınarak plazmadan uzaklaştırılır. LDL'nin plazmadaki yarı ömrü yaklaşık iki gündür (42).

LDL, partikül büyüklüğü yönünden gradiyent jel elektroforezi ile üç ana fraksiyona ayrılır. LDL-1 ve LDL-2'nin partikülleri büyük ve hafif iken LDL-3 partikülü küçük ve yoğundur. Bu sonuncusu oksidasyona yatkın ve LDL reseptörü tarafından zor tanınır, ayrıca damar intimasına kolaylıkla sızdığından ateroskleroz için önemli bir risk oluşturur (55).

2.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve Metabolizması:

HDL 7-10 nm'lik çapıyla lipoproteinlerin en ufak olanıdır. HDL, plazma total kolesterolünün %20-35'ini taşıyan bir lipoprotein olup, yapısının %50'sini protein, %50'sini lipitler oluşturur. HDL'nin lipit çekirdeğinde kolesterol esterleri (KE) yer alır. Major apoproteinleri Apo A-I ve Apo A-II'dir, az miktarda da Apo E ve Apo C'leri de içerir. HDL, dansiteleri dikkate alınarak HDL-1 (1.050-1.063 g/ml), HDL-2 (1.063-1.12 g/ml) ve HDL-3 (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. HDL'nin ufak ve küre şeklindeki ilk formu HDL-3 serbest kolesterolün en iyi alıcısıdır.

Alınan ve esterleştirilen serbest kolesterolün miktarı arttıkça partikülün boyutu artar ve HDL-2 meydana gelir. HDL-2 kolesterol esterleri tarafından daha da zenginleşebilir ve aynı zamanda Apo E edinebilir (95). Bu Apo E içeren partikül (HDL-1) aslında HDL'nin az bir kısmını oluşturur fakat metabolik olarak aktif bir alt sınıftır. HDL antiaterojenik bir lipoproteindir (96).

Bu lipoprotein, LDL'nin aksine, dokulardaki fazla kolesterolü karaciğere aktardığından ters kolesterol transportu işlevi görür ki, bu yüzden antiaterosklerotik lipoprotein olarak tanınır. HDL siklusu olarak adlandırılan bu süreç periferik dokulardan kolesterolün alınıp karaciğere götürülmesinde önem taşır. Kandaki miktarının yüksekliği değil, düşüklüğü bir risk faktörüdür (95).

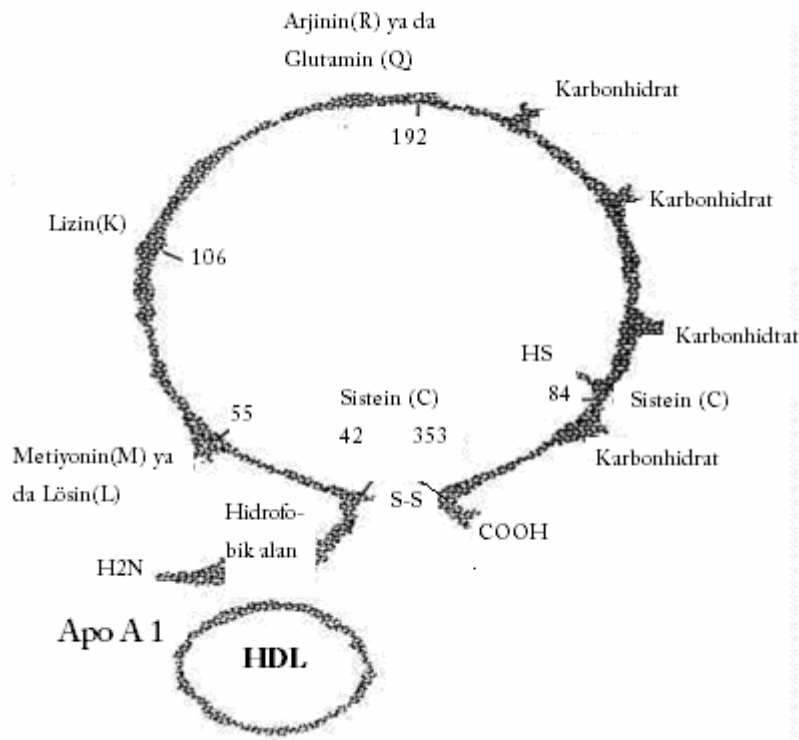
Başlangıçta bir disk yapısı gösteren HDL partikülündeki glikoprotein yapısında bir enzim olan LCAT etkisi ile lesitindeki bir yağ asidini kolesterolle esterleştirerek ester kolesterol oluştururken lesitini lizolesitin haline çevirir. Esterleşerek tamamen polaritesini kaybeden kolesterol diskoid yapı içine saklanarak birikir ve lipoprotein partikülü gittikçe küresel bir şekil alır (96).

Buna HDL-3 ismi verilir. LCAT enzimi, HDL partikülünde bulunan Apo A-I tarafından aktiflenir. HDL, VLDL'ye kendi ester kolesterolünü aktarırken ondan da TG'leri alır. Bu değiş-tokuş olayı karaciğerde sentezlenen kolesterol ester transfer protein (CETP) etkisi ile gerçekleşir (96).

TG'den zenginleşen HDL'nin (HDL-3'ün) partikül büyüklüğü gittikçe artarak, HDL-2 şekline döner (96).

HDL-2 karaciğerde TG'lerini karaciğere bırakır, partikül büyüklüğü küçülerek karaciğer tarafından kapılır veya bir miktarı ise pre-beta HDL (HDL-1 ismi de verilir) adı altında dolaşır, diğer hücrelerden fazla kolesterolü temizlemeye devam eder (96).

HDL'nin önemli bir özelliği de, yapısında Paraoksonaz 1 (PON-1) enzimi bulundurmasıdır. Fosfolipid hidroperoksidlerini hidroliz eden bu enzim aynı zamanda organofosfat insektisit (haşere öldürücü) ve sinir gazlarını da hidroliz eder. PON-1'in belirlenen ikinci biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Serum PON-1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu düşünülmektedir (9). Paraoksonaz PON proteinlerinin amino asit sekansları arasında % 60 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, PON proteinleri dokulardaki ekspresyonlarına ve dağılımlarına göre, birbirinden farklılaşmaktadırlar. PON-1'e ait mRNA'nın karaciğerin yanı sıra böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında da bulunduğu gösterilmiş ve PON-1'in, bu dokuların hepsinde endotelial tabakada lokalize olduğu, immunohistokimyasal yöntemlerle tayin edilmiştir (8,14).



Şekil 2.6. Paraoksonazın yapısı (8)

HDL'nin işlevlerini özetleyecek olursak(55);

- a) HDL, diğer lipoproteinlere apoproteinleri aktarır.
- b) Diğer lipoproteinlerden lipidleri alır.
- c) Hücre membranlarından kolesterolleri toplar.
- d) LCAT reaksiyonu ile kolesterolleri esterleştirir.
- e) Diğer lipoproteinlere kolesterol esteri aktararak, kolesterolün karaciğere transportunu sağlar
- f) LDL oksidasyonunu önler.

2.3.6.Triaçilgliseroller (Trigliseritler):

Vücutta protein ve karbonhidrat metabolizması sırasında oluşan enerjinin fazlası, yağ asitlerinin sentezinde ve bunların trigliserit şeklinde yağ dokusu hücrelerinin sitozolünde depolanmasında kullanılmaktadır. Ayrıca besinle alınan yağlardan serbestleşen yağ asitleri de enerjiye gereksinim olduğunda kullanılmak üzere gliserole dönüştürülerek depolanır. Triaçilgliserol, başlıca karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir (42).

Endojen triaçilgliserollerin büyük kısmı çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) bileşiminde, besinlerle alınan triaçilgliseroller ise şilomikron formunda genel dolaşıma katılmaktadır. LPL etkisi ile VLDL ve şilomikrondaki triaçilgliserollerden serbestleşen yağ asitleri, periferel dokular tarafından alındıktan sonra tekrar gliserolle esterleştirilerek triaçilgliserol halinde depolanır (42).

2.4. DİĞER LİPOPROTEİNLER:

2.4.1.Lipoprotein(a):

Lipoprotein(a), glikoprotein yapısında Apo A-1 içeren LDL benzeri bir lipoproteindir. 1.055-1.085 kg/L dansite aralığındadır. %27'si protein, % 65'i lipid ve %8'i de karbonhidrattan oluşmuştur. Yapı olarak LDL'ye çok benzer ancak çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Karaciğerde sentezlenir. Lp(a)'nın apolipoprotein komponentleri ApoB ve ApoA-1 olup birbirlerine disülfid bağları ile bağlıdırlar. Apo A-1, oldukça heterojen bir yapıda olup 20'den fazla izoformu vardır. Lp(a)'nın elektroforetik mobilitesi sıklıkla pre- β bölgesi olup, LDL ile albumin arasında değişebilir (43,55).

Lipoprotein(a)'nın önemi plazminojen, faktör VII, protrombin ve plazminojen ve plazminojen aktivatörüne yapısal benzerliğinden kaynaklanır. Yapısal yönden plazminojene benzerliğinden dolayı tromboza neden olur. Hücreye bağlanma yeri için plazminojenle yarışır (43,55).

Koroner arter risk artışı ile plazma lipoprotein(a) yüksekliği çok yakın bir ilişki halindedir. Aterosklerotik lezyonda yüksek düzeyde Lp (a) bulunur. Hücre içine kolesterol girmesini ve birikmesini sağlar. Lp(a)'nın 30 mg/dL'nin üzerinde olmasının Koroner Kalp Hastalığı (KKH) riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Lp(a)'nın KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. LDL-C referans aralığı içinde olsa bile, Lp(a) yüksekliği KKH riskini artırmaktadır. Lp(a) yüksekliğine LDL-C yüksekliğinin eşlik etmesi bu riski belirgin olarak artırır (10,74,76).

Koroner arter hastalıklarında Lp(a) riskinin azaltılması için LDL düşürücü tedaviye ek olarak nikotinic asid verilmektedir. Ayrıca antikoagülanlar ve aspirin kullanımı da pıhtılaşma sistemi üzerine olumsuz Lp(a) etkisini azaltmaktadır (66).

2.5.ATEROSKLEROZ:

2.5.1.Tanım:

Ateroskleroz, orta büyüklükte ve daha büyük arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesi sonucu damar lümeninin aterosklerotik plaklarla daralması olarak tanımlanır. Dejeneratif, ilerleyici ve multifaktöryel bir hastalık olan ateroskleroz çeşitli organlara kan akımının bozulmasına yol açan kompleks bir hastalıktır. Çocukluk ve ergenlik döneminde yavaş bir ilerleme gösterir (77).

Erişkin yaşamda ise daha hızlı bir progresyona ulaşarak yüksek morbiditeye ve ölümcül olabilen klinik durumlara yol açar (10). Serum LDL-C miktarı, ateroskleroz gelişiminde bilinen en önemli risk faktörüdür. Fakat aterosklerotik süreçte arter duvarında lipid birikimi ile beraber inflamatuvar bir yanıtın da varlığından söz edilir (37,82).

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasında sınırlıdır. Bu tabakaya lipidler ve inflamatuvar hücreler infiltre olur ayrıca değişik derecelerde fibrozis de gelişir (77).

Arteryel travma, medial düz kas hücrelerinin intima içine göç ederek, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar (77).

Aterosklerotik plak oluşumu üç aşamada gerçekleşir(11):

1-Yağlı çizgilenme: Çocukluk döneminde görülmeye başlarlar. Patolojik olarak kolesterol esterleri çevresindeki düz kas hücresi topluluklarından ibarettirler. Tıkanmaya yol açmazlar ve semptom vermezler. Bu lezyonlar kendiliğinden kaybolabilir veya aterom plaklarına dönüşebilir.

2- Fibröz plak: İntimada kolesterol esterleriyle yüklü köpük hücreleri ve düz kas hücreleri ile bu hücreleri çevreleyen kollajen, elastik lifler ve proteoglikanlardan oluşur.

3- Komplike lezyon: Fibröz plakta kalsifikasyon, ülserasyon, kanama meydana gelir veya trombüs oluşur. Komplike lezyonlar miyokard infarktüsü veya inme gibi klinik tabloların ortaya çıkmasından sorumludurlar.

2.5.2.Arter Duvarının Yapısı:

Arter duvarı üç tabakadan oluşur: Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media, bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya (83).

2.5.2.1.Tunika intima: Endotelium tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda pirimitif mezenşimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tarafından oluşur. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenşimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenşimal hücrelerin, kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir (83).

2.5.2.2.Tunika media: Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir.

Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler (83).

2.5.2.3.Tunika adventisya: Çevredeki bağ dokusu stroması içine devam eden bir bağ dokusu yapısıdır. İç kısmı fibrözdür ve ön planda kollajen ve elastinden oluşur. Media tabakasından uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde medianın iç kısmı ve tüm intima avaskülerdir (83).

2.5.3.Aterogeneizde Rol Oynayan Hücreler:

Ateroskleroz başlıca üç hücre türünü etkiler. Bunlar: endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve immun fonksiyondan sorumlu hücrelerdir (monosit/makrofajlar ve T lenfositler) (66).

2.5.3.1.Endotel hücreleri: Endotel hücresi, normal koşullarda homeostatik mekanizmanın aktivasyonunu baskılar, hücre ve lipoproteinlerin dolaşımından dokuya geçmesini sınırlar ve vazomotor tonusun sağlanmasına katkıda bulunur (66).

Endotel hücreleri metabolik olarak aktif hücrelerdir ve parakrin veya endokrin hücreler gibi toksik, kimyasal veya oksitleyici maddelere reaksiyon olarak çeşitli maddeleri sentezleyerek yanıt verirler. Bu maddeler; adezyon molekülleri, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik maddeler, anjiotensin II, endotelin-1 gibi vazokonstriktör ajanlar, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddeler, büyüme faktörleri ve prostaglandinlerdir (66, 103).

2.5.3.2.Düz Kas Hücreleri: Düz kas hücreleri vasküler tonusun sağlanmasına katkıda bulunurlar. NO, epinefrin ve prostasiklin vazodilatasyon oluştururken, norepinefrin, anjiotensin II, endotelin-I, tromboksan-A2 ve vazopressin vazokonstrüksiyona yol açarlar (66).

Düz kas hücrelerinin aktive olmasıyla aterogenez gelişir. Aktive düz kas hücreleri çeşitli kemotaktik ajanlar ve büyüme faktörleri salgırlar. Prolifere olan düz kas hücreleri kollajen ve elastin gibi matriks proteinlerini sentezlemeye başlar, böylece fibröz plak meydana gelir ve aterom plağının stabilitesi sağlanır. Öte yandan, boyut olarak genişleyen lezyonlarda özellikle düz kas hücreleri apoptoza uğrar ve damar duvarı zayıflayarak anevrizmalar oluşur. Yine apoptozun etkisiyle aterom plakları rüptüre olabilir ve trombus oluşumu için zemin hazırlanmış olur (66).

2.5.3.3.Monositler: arter duvarlarına girdikten sonra makrofajlara dönüşmektedirler. İnflamasyon bölgelerinde makrofajlar, hücrenin koruyucusu olarak fagositoz ve intrasellüler hidroliz aracılığıyla yabancı maddelere karşı gelmektedirler (66).

2.5.3.4.Makrofajlar: Köpük hücrelerinin intimada toplanması ateroskleroz için karakteristiktir. Köpük hücrelerinin kökeninin dolaşımdaki makrofajlar olduğu sanılmaktadır (44).

Monosit/makrofajlar aterosklerozun hem başlaması hem progresyonunda en önemli rolü oynarlar. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında monositler toplanmaya başlar. Makrofajlar, lokal inflamatuvar yanıtta sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar ve kompleman faktörlerini sentezleyerek katkıda bulunurlar (4).

Makrofajların modifiye LDL'yi hücre içine almasıyla ateroskleroz için karakteristik olan köpük hücreleri meydana gelir. Ayrıca makrofajlar matriks metalloproteinazları sentezleyerek plak rüptürüne yol açabilirler (44).

2.5.3.5.Trombositler: Ateroskleroz gelişiminde trombositlerin makrofajlara göre, daha az etkisi olmasına karşın, trombus oluşumunda major rolleri vardır. Miyokard infarktüsüne yol açan trombuslar mural veya tıkaçıcı trombuslardır. Trombositler aktive makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörlerini de sentezleyebilirler. Böylece kollajenin açığa çıktığı, trombin veya fibrinin oluştuğu veya ADP (Adenin Difosfat) salınmasının olduğu hasar bölgelerinde trombositler tarafından çeşitli vazoaaktif ve proliferatif etkili ajanlar salınır (11).

Ayrıca trombositler adhezyon, agregasyon ve degranülasyonu indükleyen maddeler varlığında PDGF (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü), FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü), EGF (Epidermal Büyüme Faktörü) ve TGF- α (Transforme Edici Büyüme Faktörü- α) gibi büyüme faktörlerini salgırlar. PDGF düz kas hücrelerine yüksek affinite ile bağlanarak DNA sentezini indükler ve bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder (11).

Koroner ateroskleroz başlıca koroner arter duvarında yağlı deposit toplanması sonrasında damar duvarında fibroz doku oluşumu sonucu oluşur. Koroner Arter Hastalığı (KAH) en sık görülen kalp hastalığı olup dünyanın pek çok ülkesinde ölüm nedenleri arasında baş sırayı alır. Bu hastalığın temelindeki nedenin bilinmemesine rağmen, kişinin yaşamının bir döneminde bu hastalığın gelişeceğine dair bilgiler veren bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörler primer ve sekonder risk faktörleri olarak ayrılmaktadır. Bunlar arasında; yükselmiş kan basıncı (hipertansiyon), sigara, serum kolesterol yüksekliği ve hatta daha da önemlisi LDL kolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü sayılabilir. Diğer önemli risk faktörleri ise Lp(a), okside LDL, küçük yoğun LDL, fibrinojen, homosistein, spesifik apolipoproteinler (A-1, B, E izoformları), hsCRP, kalıntı lipoproteinler ve stresdir (11).

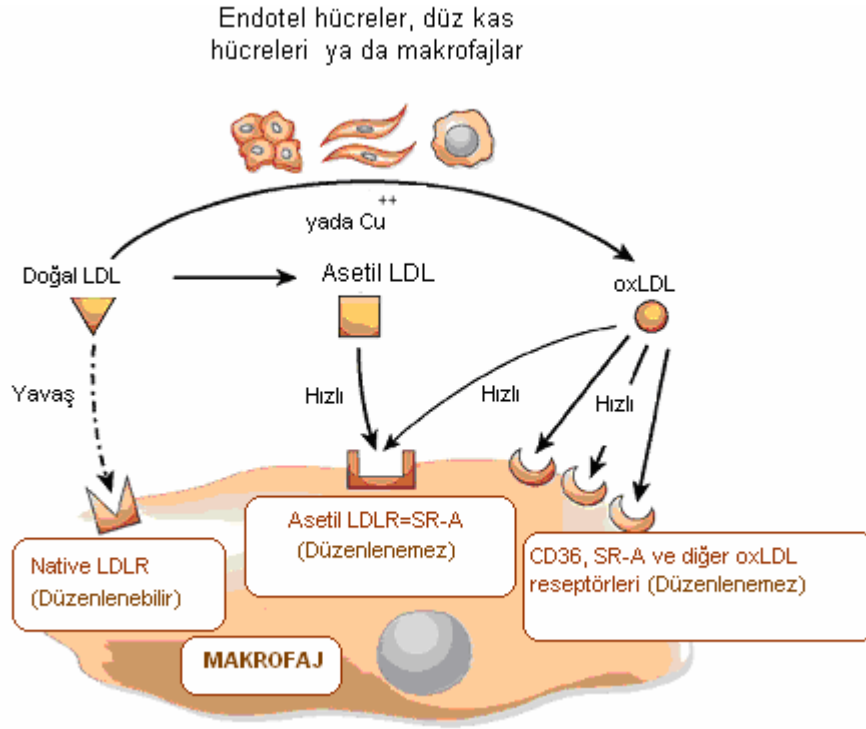
Damarların intima tabası aterosklerotik lezyonların oluştuğu bölgedir. Orta tabaka olan tunika medyada bulunan düz kas hücreleri yüzeyinde, LDL ve PDGF'e spesifik reseptörler bulunur (11).

Aterosklerotik lezyonlarda bulunan düz kas hücrelerinin bir karakteristik özelliği; köpük hücreleri denilen çok fazla vakuol içeren hücreler oluşumuna yol açan lipid toplanmasıdır. Aterosklerotik plakdaki bu ilerleyici evrelerin (Yağlı Plak, Fibröz Plak, Komplike Lezyonlar) tümünün gelişimiyle damar duvarında kalsifikasyon, hemoraji, ülserasyon ve tromboz gibi komplike lezyonlar oluşur. Bu durumun yol açtığı sık görülen klinik olay ise miyokard hasarı ile sonuçlanan koroner arter hastalığıdır (11).

Köpük hücrelerinin oluşumu ve intimada birikmesi aterosklerotik lezyonun erken belirteçidir. Son bilgilere göre düz kas hücrelerinden de üretilmesine rağmen, köpük hücrelerinin çoğu kandaki makrofajlardan kaynaklanmaktadır. Bu hücrelerin oluşumunda en önemli basamak modifiye LDL'nin hücre içine alınımında artış sonrasında düz kas hücrelerinde gelişen proliferasyondur. Düz kas hücre proliferasyonu, aynı zamanda gelişen plak içine hücre dışından katılacak olan elastin, kollajen ve proteoglikanın hücre içinde sentez artışı ile birlikte gider. Aterosklerotik lezyonun gelişimi iki anahtar hücre olan makrofaj ve trombositlerce ilerletilir. Bunlardan makrofajlar pek çok değişik kemotaktik ajanla büyüme faktörü salarlar. Bu faktörlerin hastalık gelişimi sırasında kan damarlarındaki bağ dokusu proliferasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (82).

Hücre proliferasyonundaki ilk basamak subendotelial aralığa VLDL kalıntıları, LDL ve IDL gibi lipoproteinlerin infiltrasyonudur. Burada bazı lipoproteinler intimada tutularak modifiye edildikten sonra makrofajlarca tutularak köpük hücrelerine dönüştürülür (82).

Makrofajlar tarafından LDL'nin tutulması, oksidasyona uğrayarak modifiye edildiğinde veya Apo B içeriğinin reaktif oksijen türleri tarafından oksidasyon veya yıkıma uğratıldığında, Apo B'nin glikozilasyona uğradığında veya malondialdehid gibi bir oksidasyon ürünü ile reaksiyona girdiğinde daha da hızlanabilir (82), (şekil 2.7).



Şekil 2.7 Doğal LDL, Asetil LDL ya da oxLDL'nin reseptörlerine bağlanma yetenekleri ve bu doğrultuda düzenlenmeleri (82).

Yağ yüklü makrofajlar değişen miktarlarda lipid yüklü düz kas hücreleri ile birlikte yağlı plak içeriğine girerler. Köpük hücreleri içindeki lipidlerin çoğu kolesterol ve kolesterol esterleridir (83).

Ateroskleroz, kendini histolojik olarak plaklar olarak adlandırılan arteriyel lezyonlarla gösterir ki bunlar; erken evre, gelişme evresi ve matür evre olarak belirtilir. Lezyona eğimli arter bölgelerindeki en erken görülen histolojik değişikliklerden birisi intimada oluşan kalınlaşmadır =**Tip-I Lezyon** (55).

Makrofajlarda toplanan lipidler arttıkça, arter üzerinde nodüller şeklinde lipid depolanması oluşur. Bunlar **Tip-II Lezyondur**. Yağlı çizgilenme adı verilir. Bu lezyonlar lipid yüklü makrofajlar olan köpük hücrelerinin varlığını yansıtır.

Köpük hücre oluşumunun sürmesi ve makrofaj nekrozu: **Tip-III Lezyonu** ifade eder(Preateroma) Bu lezyonların gelişmesi sürdüğünde sonraki lezyonlara ilerler. **Tip IV Lezyonlar** (55).

Arter lümenindeki lipid çekirdekten oluşur buna Ateroma da denir **Tip-V Lezyonlar** .Bu, yapının fibroz kalınlaşmasıdır. Bu lezyona fibroz başlık adı verilir (55).

Matür **Tip-VI lezyonlar** daha komplikedir. Görünür ülserasyonlarla birlikte kalsifiye fibröz bölgeler bulunur. Bu tip lezyonlar sıklıkla klinik semptomlarla veya arterial embolizasyonla birlikte gider (55).

2.5.4.Aterosklerozun Oluşum Hipotezleri:

İlk başlarda aterosklerozda intimal kalınlaşmanın arterial fibrin depolanmasından veya mukopolisakkaridlerle kompleks yaparak meydana geldiği iddia edildi. İlk hipotezlerin ortak görüşü; aterosklerozun hücredeki aktif bir olaydan değil pasif bir depolanmadan kaynaklanmakta olduğu şeklindeydi (55).

Bugün için kabul edilen 3 tane hipotez vardır(55):

- 1)-Hasara cevap hipotezi
- 2)-Retansiyona cevap
- 3)-Oksidatif Modifikasyon

1)- Hasara Cevap Hipotezi:

Bu hipoteze göre aterosklerozu başlatan basamak, endotelin hasara uğraması nedeniyle çok sayıda mekanizmanın devreye girmesidir. Mekanik, kimyasal, immunolojik, toksik veya enfeksiyöz ajanlarla oluşan endotel hasarına bağlı olarak trombosit agregasyonu ve endotel permeabilitesinde artış meydana gelir. Böylece endotel hücrelerinin LDL-C alımı artar.

Bu durum endotel hücrelerinin yüzey karakteristiklerini değiştirir ve dolaşımdaki makrofajlar ve trombositlerin damar duvarına adezyonu artar. Oksitlenmiş LDL'yi hücre içine alan makrofajlar köpük hücreleri haline geçerler ve çeşitli büyüme faktörleri salgırlarlar (74,75).

Bu dönemde trombositlerden PDGF gibi düz kas hücre proliferasyonuna yol açan büyüme faktörleri salınır. Bu faktörlerin etkisiyle arter duvarındaki düz kas hücreleri proliferere olur ve kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar gibi bağ dokusu elemanları birikmeye başlar. Endotel hasarı oluşturan etki zayıfsa bu olay geri dönüşümlüdür, bu etki uzun süreli ise hasar bölgesinde kolesterol esterleri birikimi gerçekleşir ve düz kas hücre proliferasyonu artar (74,75).

Gerçekte, LDL'nin arter duvarına girişi nispeten uniformdur. Ancak, aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ilerde lezyon oluşturmaya yatkın bölgelerde yoğunlaşmaktadır. Bu tür bölgelerde Apo B içeren lipoproteinlerin retansiyonu fazladır. Bu gözlemler nedeniyle, II.Hipotez ortaya atıldı (74,75).

2)- Retansiyona Cevap Hipotezi:

Aterosklerozun erken evrelerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Proteoglikanlara ek olarak ekstrasellüler matriksdeki lipolitik ve lizozomal enzimlerin bağlanması da önemli rol oynar. Örneğin Lipoprotein Lipaz, invitro olarak LDL'nin adezyonunu artırır ve bu etkisi enzim aktivitesinden bağımsızdır. Arter duvarına yerleşince, LDL mikroagregatlar oluşturabilir. Agregate olan LDL, makrofaj ve düz kas hücresi tarafından alınır, böylece köpük hücre oluşum süresi işler. Bu şekilde aterosklerozun pek çok özelliği, LDL retansiyon artışı ve proteoglikanlarla ilişkisine bağlanır (55).

3)- Oksidatif Modifikasyon Hipotezi:

LDL doğal durumda aterojenik değildir. Ancak, kimyasal olarak modifiye edilen LDL, makrofaj tarafından internalize edilir. Buna Scavenger (Çöpçü) Reseptör Arayolu denir. Vasküler hücrelerin geçiş metalleri içeren bir ortamla teması LDL’de modifikasyona yol açar. Bu şekilde Scavenger reseptör arayolu için uygun bir ligand haline gelir. Bu şekilde LDL, lezyonlu bölgeden subendotelial aralığa geçer. Bu olay sırasında LDL oksidasyona uğrar ve sonuçta Apo B-100’ün lizin grupları modifiye olur. Böylece LP partikülünde net negatif yük sayısı artar. Apo B-100’de oluşan bu modifikasyon, LDL’yi makrofaj tarafından alınmaya uygun hale getirir. Bunun sonunda kolesterol esteri yüklü köpük hücreleri oluşur. Bu akümülyasyon sonunda aterosklerotik lezyon gelişimi için destek ortamı sağlar (55).

LDL oksidasyonu işlemi başka birçok pro-aterojenik potansiyeli olan olaylarla birlikte seyreder. Bunlardan birisi, okside-LDL’nin düz kas hücresi ile endotel hücresinde monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) sentezini indüklemesidir. Böylece, inflamatuvar hücreler ortama salınır (55).

Kısaca; tüm ateroskleroz hipotezlerinin her birinde kompleks hücreyel olaylar ortak bir tema içinde açıklanır. **1.Hipotezde;** ateroskleroza başlatıcı olay olarak damar hasarı savunulur. **2.Hipotezde;** erken aterosklerozda kritik olayın Lp-matriks interaksiyonları olduğu savunulur. **3.Hipotezde** ise; LDL’nin oksidasyonunun gerekli olduğu savunulur (55).

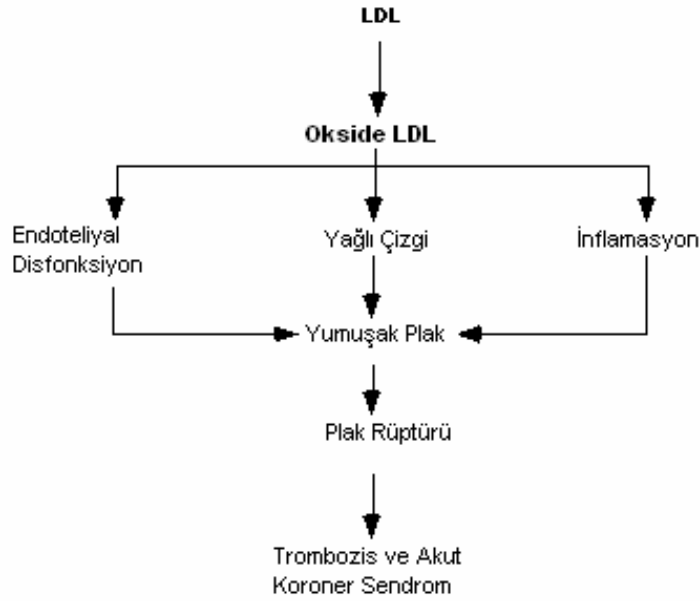
2.5.5.Okside LDL:

LDL içindeki poliansatüre yağ asitleri, yüzey fosfolipidleri ve kolesterol içeriklerinin oksidatif modifikasyona uğramasıdır (55). Özellikle LDL yapısındaki lesitinin 2. karbonunda bulunan linoleik asid (18C:2) ayrıldıktan sonra, son derece reaktif bir lipid olan lizolesitin kalmaktadır.

Yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan reaktif türevler, lizin kalıntıları ile kovalent bağ meydana getirerek Apo B’de de modifikasyon görülür (66).

Oksidatif modifikasyon sonucunda okside olmuş steroller, yağ asidleri, fosfolipidler ve protein türevleri biyolojik aktif moleküller olarak davranırlar. Okside olmuş LDL hücre içi kolesterol düzeylerini düzenlemez. Bu nedenle kolesterol bu hücrelerde birikir (38).

Lizofosfotidil kolin, okside steroller veya modifikasyona uğramış fosfolipidler LDL’den ayrılarak arter duvarına otururlar. LDL oksidasyonu başlıca arter intimasında görülür. Normal koşullarda serumda yeterince antioksidan madde bulunduğundan LDL’nin serumda oksidasyonu nadirdir. Oluşan az miktarda okside LDL de zaten karaciğer sinüzoidal hücreleri tarafından kapılarak temizlenir (38).

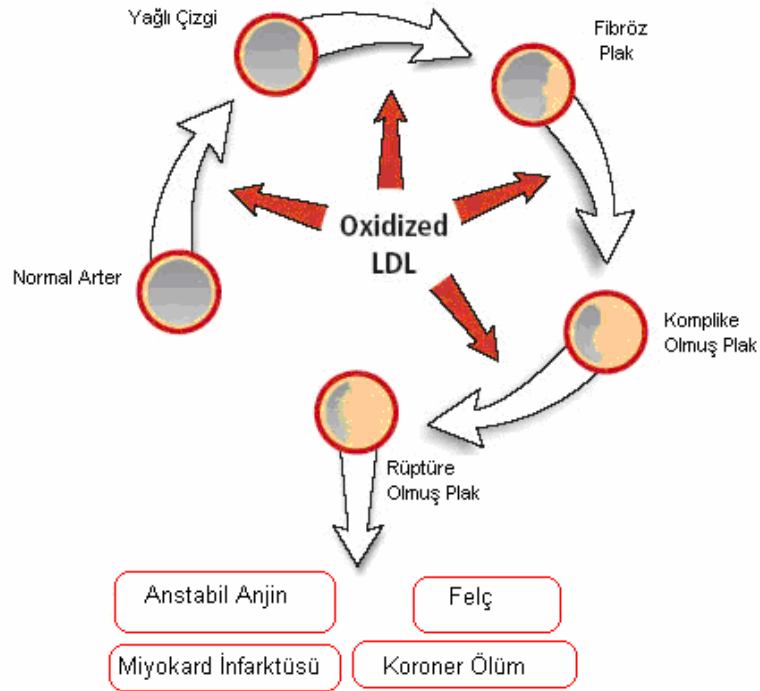


Şekil 2.8. LDL oksidasyonunun sonuçları

2.5.6.Okside LDL ve Ateroskleroz:

Okside LDL ürünleri monositler ve T hücreleri için kemotaktiktir ve bu hücre tipleri için bir veya birkaç çeşit endotelial hücre adezyon moleküllerinin oluşumuna neden olurlar (21).

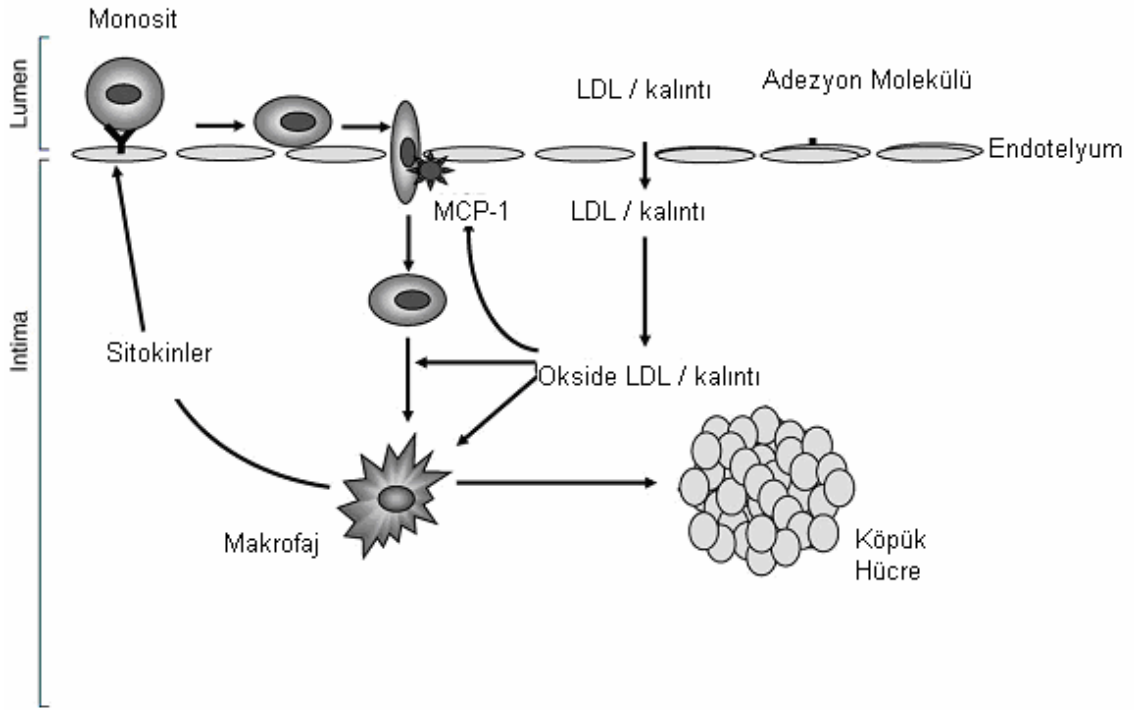
Arterlerin dallanma ve kıvrılma yapan bölgelerinde oluşan lezyonlarda köpük hücrelerinin çok olduğu ve bunların bu bölgede plak rüptürü ve trombotik olaylara sebep olduğu, dolayısıyla okside LDL'nin erken dönemde de rol aldığı bilinmektedir. Plazmada kolesterol taşınmasında başlıca rolü olan LDL'nin yüksekliği ateroskleroz gelişiminde birincil risk faktörü olarak bilinir. Ancak son çalışmalar göstermektedir ki LDL'nin aterojenik olabilmesi için öncelikle okside olması veya kimyasal olarak modifikasyona uğraması gerekmektedir. LDL oksidasyonunun kolesterol akümülyasyonunu ve köpük hücrelerinin oluşumunu başlatma; adezyon proteinlerinin indüksiyonunu artırma gibi aterojenik olarak bilinen etkileri başlatabildiği gösterilmiştir (3,55).



Şekil 2.9. LDL oksidasyonunun biyolojik sonuçları (82)

2.5.7.İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi:

Ateroskleroz tipik bir inflamasyon sürecidir. Aterosklerozun erken aşamalarında endotel hücre yüzeylerinde selektif adezyon molekülleri eksprese edilir. Bunlar ; VCAM-1, ICAM-1, P-selektin (Platelet) ve E-selektin (Endotel)'dir. Bu adezyon moleküllerinin salınımı ox-LDL ve bazı sitokinlerin düzey artışına bağlı olarak artmaktadır. Monositlerle T lenfositler arter duvar yüzeyine bağlandığında subendotelial aralığa göçerler (13).



Şekil 2.10. Aterosklerozda lipoprotein kalıntılarının ve LDL-C'nin rolü (13).

2.5.8.CRP ve hsCRP:

İnflamasyon aterogenezin en erken basamaklarından itibaren kardiyovasküler hastalık spekturumunun her safhasında karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenledir ki; aterotromboz artık sadece bir lipid depo hastalığı olarak değil, aynı zamanda düşük dereceli inflamasyonla karakterize bir olay olarak kabul edilmekte ve bu kavram gelecekteki kardiyovasküler riskin tahmininde kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP) insanlarda enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır (67).

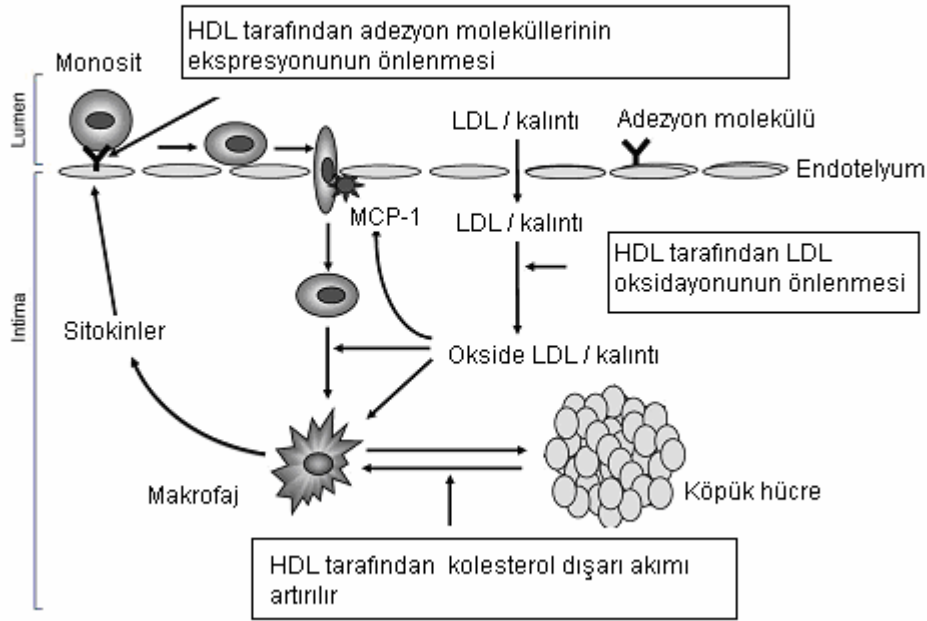
İlk olarak C-polisakkarit içeren pnömokoklarla enfekte olmuş ve iyileşmiş kişilerin serumlarından izole edilmiştir. Doku nekrozu olan tüm klinik olgularda artan CRP; DNA, nükleotidler, çeşitli lipitler ve diğer polisakkaritlerle tepkimeye girmektedir. Molekül ağırlığı karbonhidrat içeriğine göre 118-144 kDa arasında değişmektedir (67).

Yapılan geniş araştırmalar CRP'nin MI, iskemik şok ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olaylar için güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiştir. Gerçekten de kötü kardiyovasküler olaylar ile CRP'nin bazal düzeylerinde artış gözlenmiştir. Artmış CRP konsantrasyonları ortalama kolesterol seviyeli asemptomatik kişilerin gelecek kardiyovasküler olaylar için yüksek riske sahip olduklarını gösterir. CRP'nin konsantrasyonları sadece LDL-C'nin bütün konsantrasyonlarında değil aynı zamanda Framingham risk skorunun bütün seviyelerinde önemli prognostik bilgi sağlamaktadır (78).

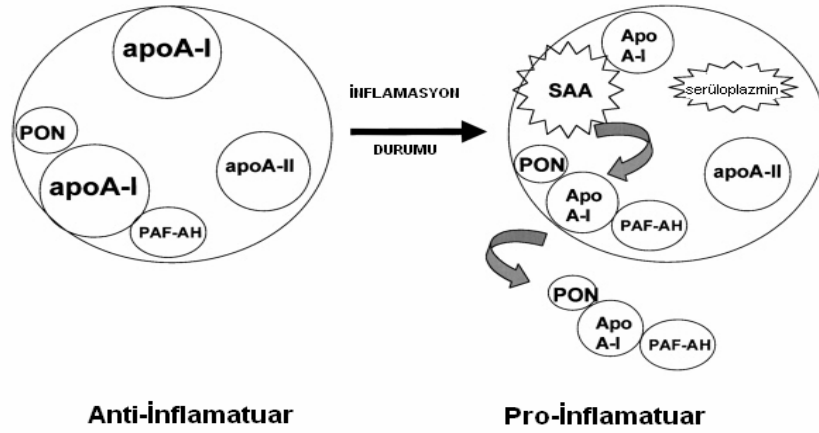
2.5.9.HDL Tarafından Aterosklerozun İnhibisyonu:

LDL ve trigliseritçe zengin lipoprotein kalıntıları tarafından başlatılan inflamatuvar döngü HDL kolesterol sayesinde birkaç noktada inhibe edilebilir (13).

HDL'nin aynı zamanda LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe etme yeteneği bulunmaktadır. Bunu; HDL tarafından transport edilen paraoksanaz gibi antioksidanlar ve içerdiği antioksidan özellikteki Apo A-I ve Apo A-II gibi apolipoproteinleri ile gerçekleştirir (13).



Şekil 2.11. HDL-C tarafından aterosklerozun inhibisyonu (13).



Şekil 2.12. Akut Faz HDL. Akut faz yanıtı süresince artmış HDL düzeylerinde bulunan, Apo A-I, paraoksonaz (PON), ve platelet-aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH)'ın yokluğunda proinflamatuvar özellik kazanan HDL (94).

2.6.SİGARA:

Ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörleri başlıca iki bölüm altında incelenmektedir (69).

İlk grup değiştirilemeyen faktörler altında toplanır, bunlar; yaş, cinsiyet ve kalıttan oluşur. İkinci grup ise değiştirilebilen faktörler olup; başlıcaları dislipidemi, diabet, hipertansiyon ve sigaradır. Bunların içinde sigara kardiyovasküler hastalıkların en önemli ve önlenabilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1,69).

Sigara içimi ciddi sağlık problemlerine neden olur (59). Kronik sigara içimi ateroskleroz, amfizem, kronik bronşit gibi akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları ve akciğer, mesane, kolon gibi organlarda kanser oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi Türk toplumunda da koroner kalp hastalığı (KKH) önemli bir sağlık sorunu ve başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Koroner kalp hastalığının en önemli sebebi de (% 90-92) aterosklerozdur (73).

Sigara içimi sırasında çok sayıda serbest radikal ve reaktif oksijen ürünleri açığa çıkmaktadır. Sigara dumanının içerdiği aldehitler özellikle akrolein, fenoller gibi radikal olmayan bileşikler sigaranın zararlı etkilerinin bir kısmından sorumludur. Sigaranın toksik bileşenlerinden en önemlisi nikotindir (98).

Nikotin doku ve serumda kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve trigliseritten zengin lipoprotein sentezini artırmaktadır. Nikotinin lipoprotein metabolizmasını etkileyerek ateroskleroza yol açtığı bildirilmektedir (6,28).

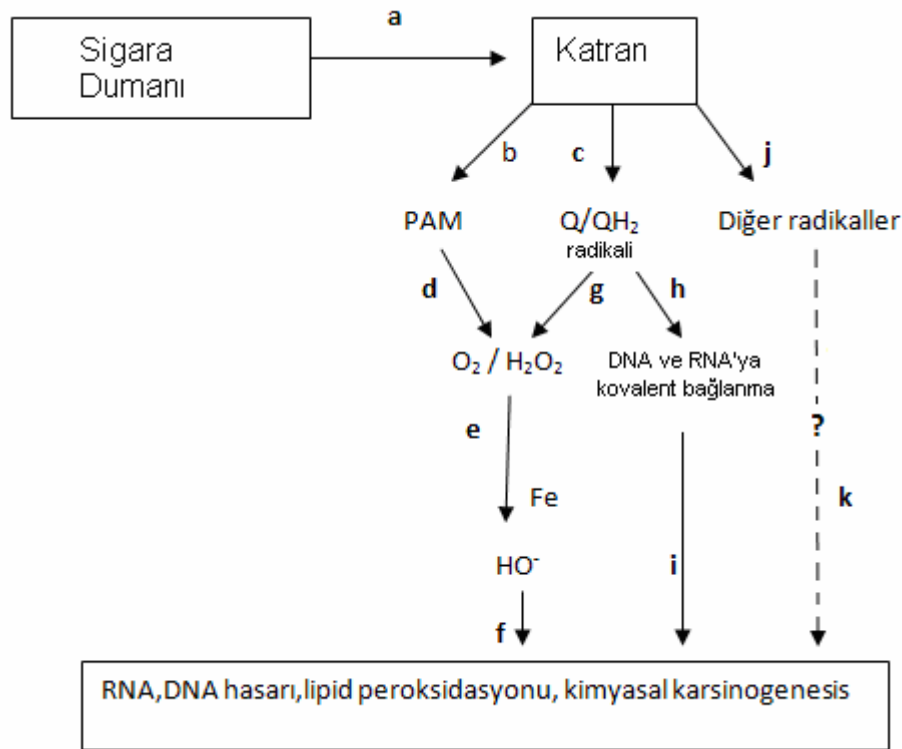
2.6.1.Sigara Dumanının İçeriği ve Etkileri:

Sigara dumanı çok çeşitli bileşiklerin oluşturduğu kompleks bir karışımdır. Sigara dumanı pek çok oksidanlar; prooksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehit, asetaldehit, akrolein gibi aldehitler ve ketonlar; polisiklik aromatik hidrokarbonlar; fenolik bileşikler; karboksilik asitler; steroidler; nitrozaminler; metalli bileşikleri içerir. Sigara dumanı hem gaz hem de katran fazdan oluşmaktadır (25).

Katran fazı, sigara dumanı 0,1µm'den daha büyük hacimli bütün partiküllern %99.9'unu tutan standart glass-fiber Cambrige filtresinden geçirildiğinde tutulan materyal olarak tanımlanır. Gaz fazı ise Cambrige filtresinin içinden geçen materyal olarak tanımlanır (25). Katran fazında temel olarak hidrokinon-kinon siklusu tarafından üretilen radikaller bulunur. Serbest radikaller organizmanın makromoleküllerine, özellikle lipid, protein ve DNA yapısına zarar verirler (30).

2.6.2.Sigara Dumanının Katran Fazı:

Sigaranın katran fazı pek çok organik bileşikler yanında kinon ve polisiklik aromatik hidrokarbon serbest radikalleri gibi stabil örnekleri, serbest radikal (SR) türevini içerir. Özellikle nitrik oksit (NO) ve azot dioksit (NO₂) ile oksijen ve karbon merkezli radikaller gaz fazında bulunur (25).



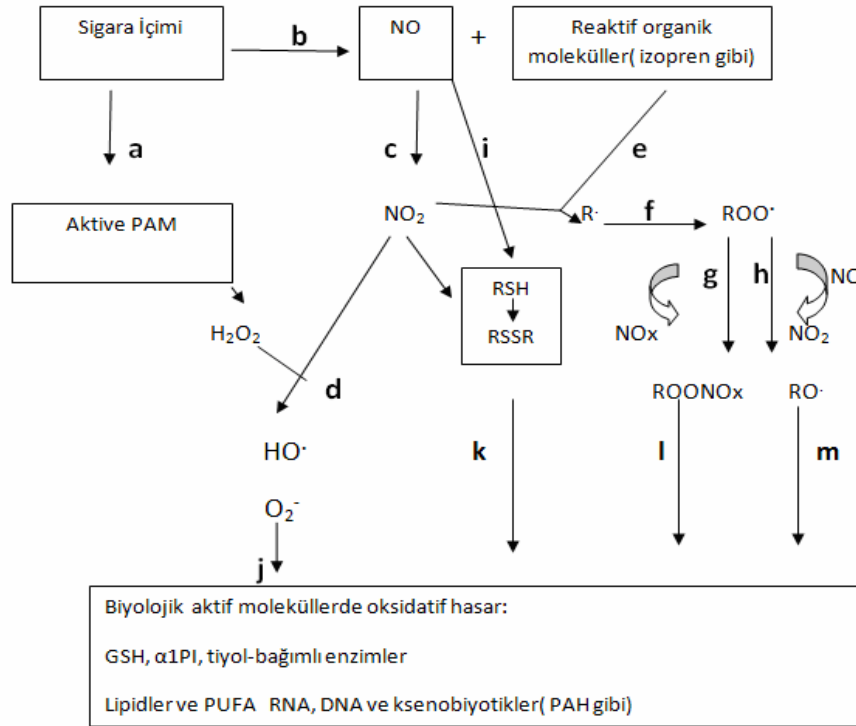
Şekil 2.13. Sigara katranında bulunan radikallerin kimyasal reaksiyonları ve meydana gelen biyolojik sonuçları. PAM(Pulmoner Alveoller Makrofajlar), Q/QH₂ (Kinon/Semikinon radikali) (25,27).

Şekilde görüldüğü gibi sigara katranı pulmoner alveoler makrofajları (PAM) aktive eder (b). Bunun sonucu O₂⁻ ve H₂O₂ oluşur (d). Hidroksil radikali biyolojik hasar meydana getirebilir (f). Semikinon radikali hidrojen peroksit üretir (g) ve bu şekilde biyolojik hasar meydana gelir (e,f) ya da bu Q/QH₂ radikali DNA'ya bağlanarak (h) hasar oluşturabilir (i). Diğer radikaller ise yine burada biyolojik etki gösterebilirler (j,k).

2.6.3.Sigara Dumanının Gaz Fazı:

Sigara dumanı katran fazının bir filtrede tutunabilmesine karşın, gaz fazının içeriği bir filtrede tutulamaz. Sigara dumanının gaz fazı yanma sonucu kendi kendine oluşan karbon ve oksijen merkezli serbest radikalleri içerir. Gaz fazının diğer önemli ve radikal oluşumlarına yol açan içeriği azot monoksittir (25).

Sigara dumanı 300-500 ppm gibi yüksek oranlarda azot monoksit içerir. Azot monoksidin reaktivitesi nispeten azdır, fakat çok daha reaktif bir bileşik olan NO₂ okside olur (**Basamak 1**). Azot dioksit dumandaki bileşiklerin hemen hemen çoğuyla reaksiyona girebilir. Bunlardan en önemlisi de izopren'dir. Azot dioksit izoprenle reaksiyona girip karbon merkezli radikaller oluşturur (**Basamak 2**). Bu karbon merkezli radikaller dumandaki oksijenle peroksil radikallerine dönüşür (**Basamak 3**). En sonunda da peroksil radikalleri NO ile alkoksil radikallerini oluşturur (**Basamak 4**) (25).



Şekil 2.14. Sigara dumanının gaz fazının serbest radikal oluşturma mekanizması ve sonuçları (25,27).

Şekil 2-14'de anlatıldığı üzere; sigara dumanı pulmoner alveoller makrofajları (PAM) aktive edebilir **(a)**. Bunun sonucunda oluşan süperoksit ve hidrojen peroksit radikalleri biyolojik hasara neden olabilir **(b)**. Sigara dumanında azot monoksit ve organik moleküller bulunur **(b)**. Azot monoksit reaktif değildir, fakat oksijenle birleşerek azot dioksit okside olur **(c)**. Azot dioksit hidrojen peroksitle reaksiyona girebilir **(d)**.

Buna ek olarak azot dioksit, sigara dumanı gaz fazında bulunan izopren gibi organik moleküllerle reaksiyona girebilir **(e)**, peroksil radikallerini oluşturabilir **(f)**.

Bu peroksil radikalleri hem NO hem de NO₂ ile reaksiyona girip pernitrit veya pernitrat esterleri oluşturur **(i)**. Oluşan pernitrit esterlerinin α 1-PI'i inaktive ettiği **(k)** gösterilmiştir. Peroksil radikalleri azot monoksitle reaksiyona girip alkoksil radikalleri oluşturabilir **(h)**. Alkoksil radikalleri oldukça reaktiftir ve patolojik değişikliklere neden olabilir **(m)**. Son olarak hem NO hem de NO₂, tiol gruplarını okside edip disülfidleri oluşturabilir **(I)**. Hem karaciğer hem de akciğer dışı kan kimyasında değişikliklere yol açan tiol/disülfid, oksidasyon/ redüksiyon dengesi bozulabilir **(k)**(25).

Sigara önlenebilir mortalite ve morbitide nedenlerinden biridir. İçerdiği 4000 kimyasal madde ile insan hayatını tehdit eden sigaranın, hücre üzerinde hematolojik, endokrinolojik, toksik özellikleri olduğu gibi inflamatuvar etkileri de vardır (21).

2.6.4.Sigaranın Hematolojik Sistem ve Lipoproteinler Üzerine Etkileri:

Sigaranın hematolojik sisteme etkileri akut ve kroniktir. Nedeni ve mekanizması net olarak bilinmemesine rağmen akut sigara içimi periferik kanda lökosit, eozinofil ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır. Sigara içiminden sonra dakikalar içinde lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu artar. Bir çalışmada, ateroskleroz patogenezinde etkili olan nötrofil ve endothel hücrelerden köken alan solubl intersellüler adezyon molekül-1 (sICAM-1), sigara içenlerin serumlarında yüksek bulunmuştur. Bunun sigara-ateroskleroz ilişkisini göstermede nonspesifik bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

Sigaranın trombositler üzerindeki etkileri önemli sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ile sigara ilişkisini açıklamada önemli teorilerden biri endotel hasarı olduğu kadar trombosit yapı ve fonksiyonlarındaki bozukluktur. Kronik sigara içenlerde trombosit kökenli nitrik oksitin biyoaktivitesinde bozulma olmaktadır. Sigara içenlerde, trombosit kökenli NO salınımında artış, cGMP seviyesinde düşüklük ve trombosit agregasyonunda artış saptanmıştır. Bundan sigaranın yol açtığı oksidatif stres sorumlu tutulmuştur (21,71).

Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde trombosit yaşam süresinin azaldığı, agregasyonunda artış olduğu ve tromboksan, prostasiklin metabolizmasında bozukluklar oluştuğu saptanmıştır. Sigara akut ve kronik zeminde prostasiklini inhibe etmekte ve tromboksan biyosentezini artırmaktadır. Prostrasiklin, trombosit agregasyonunu ve depolanmasını kuvvetli olarak inhibe ederken tromboksan vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunu artırmaktadır. Ayrıca sigara içenlerin ve ateroskleroza olan hastaların Von Willebrand faktör seviyelerinde artış bulunmuştur. Nikotin damar endotelinde morfolojik değişiklikler yapar ve damar yatağında hasarlanmaya yol açar. İn vitro yapılan bir çalışmada, damar endotel hücresinde DNA sentezini stimüle ettiği ve vasküler proliferasyona yol açtığı gösterilmiştir (21,71).

Sigarada bulunan nikotin, kotinin ve tiyosiyanat endokrin sistemde etkili olan bileşenleridir. Nikotin sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile plazma trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyesinde yükselme yapar. Ek olarak sigaranın lipoprotein lipaz üzerine indirekt etkisi de mevcuttur. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile sigara arasında negatif bir ilişki vardır. Araştırmacılar sigaranın, HDL'nin antiaterogenik etkisini de azalttığını düşünmektedirler. Sigara özellikle HDL-2 ve HDL-3 fraksiyonunda azalma yapmaktadır (21,71).

2.6.5.Sigara ve Oksidatif Hasar Arasındaki İlişki:

Sigara, yüksek konsantrasyonda nitrojen oksitler içerir. Esas olarak nitrojen oksitten oluşan bu yapılar daha sonra nitrojendiokside dönüşür. Nitrojendioksid bir serbest radikaldir. Sigara yalnızca nitrojenoksidleri değil, peroksi radikaller ve göreceli olarak katran fazında stabil başka birkaç radikal içerir. Bunlar çeşitli kinon ve hidrokinonlardan kaynaklanan semikinonlardır. Bu radikal yapılar lipid peroksidasyon ve protein sülfidril oksidasyonuna neden olarak zar yıkımı ve enzim aktiviteleri değişimine neden olabilir (56,54).

Sigara dumanı serbest radikallerin oluşmasını uyararak oksidatif hasarı arttırmakta, buna bağlı olarak da birçok hastalığın etiolojisinde rol almaktadır. Sigara ve tütün içimi sonucunda polimorfnükleer lökositler ve alveoler makrofajların uyarılması ile serbest radikaller [Süperoksit O_2^- , singlet oksijen, Hidrojen peroksit H_2O_2 ve Hidroksil $OH\cdot$] ve diğer oksidan ürünlerin üretimi artmaktadır. Hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri linoleik asit, linolenik asit, arasidonik asit oksijen ile hızla reaksiyona girer, peroksit ve hidroperoksitleri oluştururlar. Oluşan serbest radikaller $ROO\cdot$, $RO\cdot$, $OH\cdot$ zararlı bir reaksiyon zinciri başlatabilmekte ve yeni serbest radikallere kaynaklık edebilmektedir (56).

Sigara içenler reaktif serbest radikallere maruz kalırlar. Serbest oksijen radikallerinin aşırı derecede artması antioksidanların yokluğunda veya azlığında koroner arter hastalığına risk artışı gösterilebilir. Serbest radikaller, DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasara yol açarak ve çeşitli kronik hastalıkların oluşmasına neden olurlar (15,56).

Sigara çok çeşitli yollarla ateroskleroza hızlandırmaktadır. Kanda meydana getirdiği bazı toksik maddelerle trombositlerin agregasyonunu kolaylaştırmakta, miyokardın oksijen kullanımını düşürmekte, kanda karbonmonoksit miktarını artırarak damar intimalarında hipoksi yapmaktadır. Sigara içimi lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olmakta, HDL kolesterolü azaltırken, LDL kolesterol ve VLDL kolesterolü arttırmaktadır (15,44).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma ve Klinik Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için gerekli olan etik kurul raporu alınıp bu rapor doğrultusunda bireylere rıza formları imzalatıldı. Gönüllüler seçilirken genç birey olmalarına (23-33 yaş), herhangi bir hastalık taşımamalarına, düzenli ilaç kullanıyor olmamalarına ve akut bir hastalık geçirmemiş olmalarına dikkat edildi.

Kontrol grubu, hiç sigara içmeyen ve protokol kurallarına uyan 40 sağlıklı bireyden oluştu. Sigara içen grup ise yine protokol kriterlerine uygun sağlıklı 40 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya katılan sigara içen gönüllüler günde ortalama 10 ile 30 arasında sigara içmekteydi.

Kontrol grubu ve sigara içen grupta yer alan gönüllülerden 10-12 saat açlık sonrası sabah 09:00-09.30 saatleri arasında kan alındı. Venden yaklaşık 10 ml alınan kan örnekleri 2 ml'si plazma elde etmek için EDTA'lı tüplere, kalanı ise rutin biyokimya tüplerine aktarıldı.

Alınan kan örneklerinden elde edilen serumların bir kısmı lipid profillerinin rutin analizi için ayrılıp hemen çalışmaya alındı. Geri kalan serumlar ise daha sonra ölçülmek üzere -80°C'de saklandı.

Sigara içen bireylerde, sigara içiminin LDL oksidasyonu üzerindeki akut etkilerinin belirlenmesi amacıyla açlık örneğinin alınmasından sonra kahvaltıyı takiben sigara içimini izleyen 5. dakikada ikinci kez kan örnekleri alınmıştır.

3.1 GERECLER:

3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler:

3.1.1.1.Cihazlar:

- Spektrofluometre : Jasco FP-750
- Soğutmalı santrifüj : Jouan MR 22
- Otoanalizör : Modular Systems, Roche Diagnostics
- Vortex : Nuve NM110
- PH metre : Inolab
- Buzdolabı : Arçelik
- Elektronik terazi : Sartorius BP121S
- Manyetik karıştırıcı : Labinco Hotplate Magnetic Stirrer
- Derin Dondurucu : Jouan VX350 series Thermo Electron Corporation Revco
- Ayarlanabilir otomatik pipet : Eppendorf
- Enjektörler : Medset
- Plastik ve cam tüpler :

3.1.1.2.Kimyasal Maddeler:

- Dikloroflorosein Diasetat (DCF-DA) : Sigma
- Metanol : Sigma
- Tri sodyum sitrat : Merck
- Heparin : Panpharma 25000 IU/5 ml
- Triton X-100 : Sigma
- NaCl : Riedel-de Haer
- HCl : Sigma
- NaOH : Merck
- Dekstran sülfat : Sigma
- Magnezyum Klorür : Merck

3.2.YÖNTEMLER:

Rutin biyokimyasal testlerin (Total kolesterol, LDL-C, HDL-C, Trigliserit, Apo A-1, Apo B, hsCRP) ölçümü (Modular Systems Roche Diagnostic) analizör ile yapıldı.

Total Kolesterol (TC), Trigliserid (TG), HDL-C, LDL-C, enzimatik kolorometrik yöntemeye dayanan Roche Diagnostics kitleri kullanılarak Modular Systems analizöründe ölçüldü.

Lp(a) ve hsCRP düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemeye dayanan Roche Diagnostics kitleri kullanılarak Modular Systems'de belirlendi.

3.2.1. LDL Partiküllerinin Çöktürülmesi:

Heparin asidik polisakkarit niteliğinde ve yapısında zincir uzunluğu farklı polisakkaritler içerir. Heparin, yapısında bulunan sülfö gruplarının sıklığı nedeniyle güçlü anyonik bir maddedir. Bu özelliğinden dolayı heparin doğal maddelerle kolayca birleşip kompleks yapabilir (47,90).

LDL partiküllerinin çöktürülme metodu, heparinin bu kimyasal özelliğinden yararlanılarak, 5.11 pH'da, Mg²⁺, Ca²⁺ veya Mn²⁺ gibi iki değerlikli katyonların yokluğunda, düşük dansiteli lipoproteinlerin heparinle presipite olmaları prensibine dayanır (47,90).

Reaktifler:

- 0,064M trisodyum sitrat tampon pH'ı 5.04
- 5N HCL
- 50000 IÜ/L Heparin
- Triton X-100

Deney Protokolü:

Öncelikle çalışma gününe kadar -80°C 'de saklanan serumlar oda ısısına getirildi, 500 μl serum her bir tüpe konuldu, Üzerine 5 ml Heparinli trisodyum sitrat tampon çözeltisi ilave edildi, Tüpler vorteksle karıştırıldıktan sonra oda ısısında 10 dk. bekletildi, 3400 rpm'de oda ısısında 10 dk. santrifüj edildi, Tüplerin üst kısmında kalan süpernatant atıldı.

Yıkama amacıyla 2.5 ml Heparinli trisodyum sitrat tampon çözeltisi eklenip bir kez daha 3400 rpm'de oda ısısında 10 dk. santrifüj edildi ve yine süpernatant atıldı, çökeltinin üzerine 1 ml Triton X-100 ilave edildi ve vortekslenerek yeniden çözümleri sağlandı.

3.2.2. HDL İzolasyonu:

10-12 saat açlıktan sonra alınan kan örnekleri EDTA içeren tüplere aktarıldıktan sonra çalışma gününe kadar saklandı.

Reaktifler:

- Final konsantrasyonu 20 g/L olan dekstran sülfat (MW 50.000),
- Magnezyum klorid (MgCl_2),
- 1.0 mol/L 20.3 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'nin 100 ml deiyonize su 4°C 'de saklanır.
- Çalışma solüsyonu ise; 10 g/L dekstran sülfat ve 0,5 mol/L MgCl_2 'un eşit volümlerde karıştırılmasıyla hazırlandı.

Prosedür:

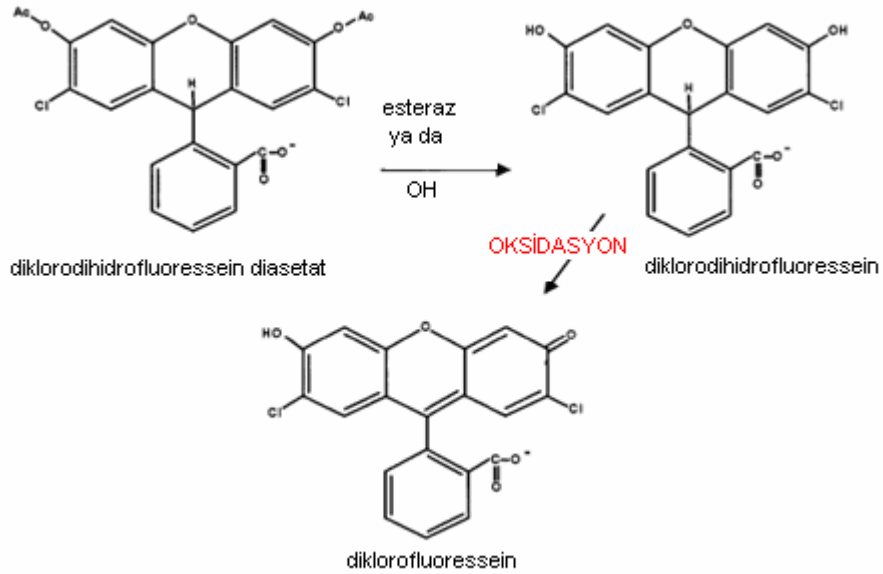
Örnekler ve reaktifler öncelikle oda ısısına getirildi. Örneklerin ve kontrollerin alikvatlarından 1.0 ml pipetlenip, cam tüpler içine aktarıldı. Her bir tüpe çöktürücü ajandan 0,1 ml ilave edilip, vortekslendi. Tüpler oda ısısında 10 dk. bektetildikten sonra ise 30 dk. 4°C’de 1500 x g’de santrifüj edildi. Süpernatant kısımlar dikkatlice alındı ve temiz başka bir tüpe aktarıldı (16).

3.2.3. Dikloroflorosein (DCF) ile Analizi:

Reaktifler:

- DCFH-DA
- Metanol
- Salin

DCFH-DA 2,0 mg/ml olacak şekilde taze metanol içerisinde çözüldü ve ışıktan korunmuş bir şekilde oda sıcaklığında 30 dk. boyunca inkübe edildi. Bu esnada DCFH salınımı gerçekleşir.



Şekil 3.1. Diklorofluoressein Diasetatın oksidasyonu

10 µl'lik metanolde çözülmüş DCFH polipren tüplere aktarıldı. Daha önceden izole edilmiş HDL ve oluşturulan LDL havuzundan alınan örneklerin konsantrasyonları ayarlanmak üzere miktar tayini yapıldı.

Bu belirlemeden sonra 200 µl normal LDL solusyonu (final konsantrasyonu 50 µg/ml), 900 µl test edilecek serum HDL (final konsantrasyonu 10 µg/ml kolesterol) vidalı kapaklı tüplere konuldu. Karanlık bir ortamda oda ısısında 1 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi dolduktan sonra 100 µl DCF solüsyonundan (0,2 mg/ml) her bir tüpe aktarıldı ve toplam hacim salin ile 1 ml'ye tamamlandı. Karışım 1 dk. vortekslendi ve tekrar 2 saatlik inkübasyona bırakıldı.

Floresans okumaları belirli zaman aralıklarında 485 nm. eksitasyon, 530 nm. emisyon dalga boylarında belirlendi.

Bulunan değerler; Floresans Ünitesi olarak tanımlanan (FU) birimi şeklinde verildi. 1 sayılı kriter alınarak alt ve üst değerleri karşılaştırıldı (26).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analiz Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında *Independent t* (ortalama \pm standart sapma) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve Willcoxon testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 80 gönüllü tarafından oluşturulan, 40'ı sigara kullanan, 40'ı sigara kullanmayan gruplarda, total kolesterol, HDL-C, LDL-C, trigliserid, Lp(a), Apo A-1, Apo B ve hsCRP serum seviyeleri incelendi. Sigara kullanan gönüllü grubundaki 25 kişinin sigara içimi sonrası kanları tekrar alınarak ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Sigara kullanmayan kontrol grubundaki kişilerin % 77,5'i bayanlardan; % 22,5'i erkeklerden oluşurken, sigara kullanan gruptaki kişilerin % 40'ı bayanlardan; % 60'ı erkeklerden oluşmaktadır. Bu gruplarda ölçümler sonucunda elde edilen bulgular sırasıyla aşağıda belirtildi:

Kontrol grubundaki kişilerin lipid parametreleri (mg/dl olarak), total kolesterol; 158.05 ± 30.29 , HDL-C; 57.78 ± 13.55 , LDL-C; 89.15 ± 26.94 , trigliserid; 83.00 ± 35.40 , Apo A-1; 159.60 ± 25.50 , Apo B; 67.29 ± 19.37 , Lp(a); 26.44 ± 29.92 , hsCRP; 1.64 ± 3.58 olarak bulunurken; sigara içen gruptaki kişilerin lipid parametreleri, total kolesterol; 164.30 ± 39.56 , HDL-C; 50.80 ± 15.63 , LDL-C; 102.23 ± 34.66 , trigliserid; 112.33 ± 60.68 , Apo A1; 145.15 ± 28.68 , Apo B; 79.99 ± 26.69 , Lp(a); 25.56 ± 25.40 , hsCRP; 1.39 ± 2.30 olarak bulundu (**Tablo 4.1.**).

Serum HDL-C düzeyleri, sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş gösterirken; trigliserid düzeyleri, sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$) bir artış ve Apo B düzeyleri, sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) bir artış, Apo A-1 düzeyleri ise kontrol grubuna göre sigara kullanan kişilerde anlamlı düzeyde azalış ($p < 0,05$) göstermiştir (**Tablo 4.1.**).

Total kolesterol, LDL-C, Lp(a) ve hsCRP düzeyleri ise sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (**Tablo 4.1.**).

Tablo 4.1. Kontrol ve sigara içen grupların kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması (mg/dl).

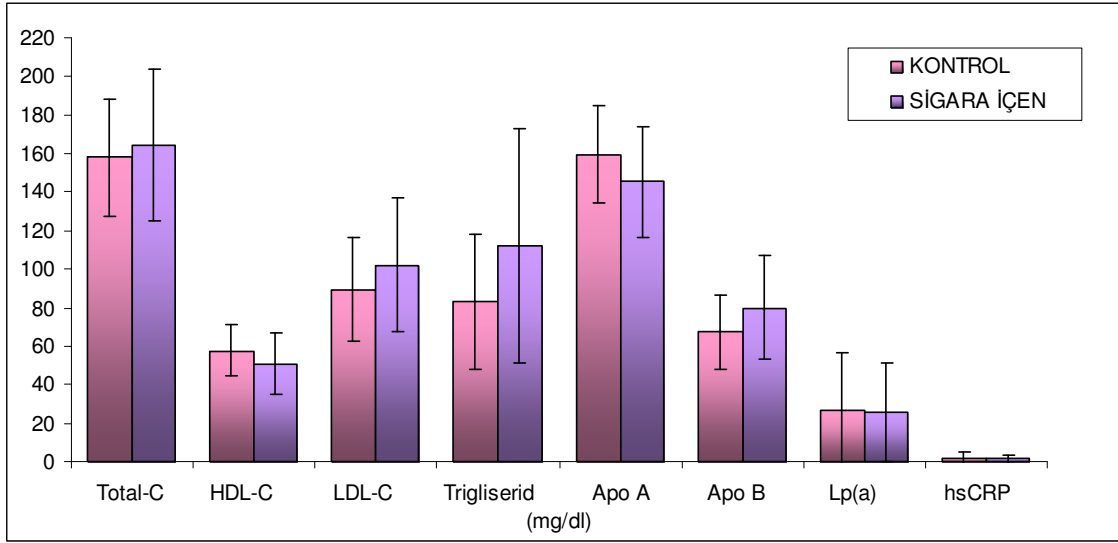
GRUPLAR	KONTROL (n=40)	SİGARA İÇEN (n=40)
Total Kolesterol	158.05±30.29	164.30±39.56
HDL-C	57.78±13.55	50.80±15.63 ^a
LDL-C	89.15±26.94	102.23±34.66
Trigliserid	83.00±35.40	112.33±60.68 ^b
Apo A-1	159.60 ±25.50	145.15±28.68 ^c
Apo B	67.29±19.37	79.99±26.69 ^c
Lp(a)	26.44±29.92	25.56±25.40
hsCRP	1.64±3.58	1.39±2.30

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

a: Kontrol grubuna göre fark p<0,001

b: Kontrol grubuna göre fark p<0,01

c: Kontrol grubuna göre fark p<0,05



Şekil 4.1. Sigara kullanmayan kontrol grubu ve sigara içen gruptaki kan lipid parametreleri (mg/dl).

Sigara içenler grubunda bulunan 25 kişiden sigara içimi sonrası da kan örnekleri alınarak, sigara içiminin akut etkisinin araştırılması amaçlandı. Sigara içen grubunda yer alan bu kişilerin sigara içimi öncesi lipid parametreleri (mg/dl olarak), total kolesterol; 163.68 ± 35.85 , HDL-C; 51.76 ± 17.16 , LDL-C; 102.04 ± 31.11 , trigliserid; 106.16 ± 53.76 , Apo A1; 140.93 ± 28.50 , Apo B; 78.69 ± 23.88 , Lp(a); 24.95 ± 27.24 , hsCRP; 1.17 ± 1.28 olarak bulunurken; sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi sonrası lipid parametreleri, total kolesterol; 164.40 ± 37.30 , HDL-C; 52.12 ± 16.96 , LDL-C; 100.92 ± 32.83 , trigliserid; 125.92 ± 66.73 , Apo A-1; 141.50 ± 26.58 , APO B; 80.86 ± 29.97 , Lp(a); 26.02 ± 27.22 , hsCRP; 1.18 ± 1.29 olarak bulundu (**Tablo 4.2.** ve **Şekil 4.2.**).

Sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi öncesi total kolesterol, HDL-C, LDL-C, Lp(a), Apo A-1 ve hsCRP düzeyleri, Apo B düzeyleri, sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi sonrası grubuna göre istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (**Tablo 4.2.**).

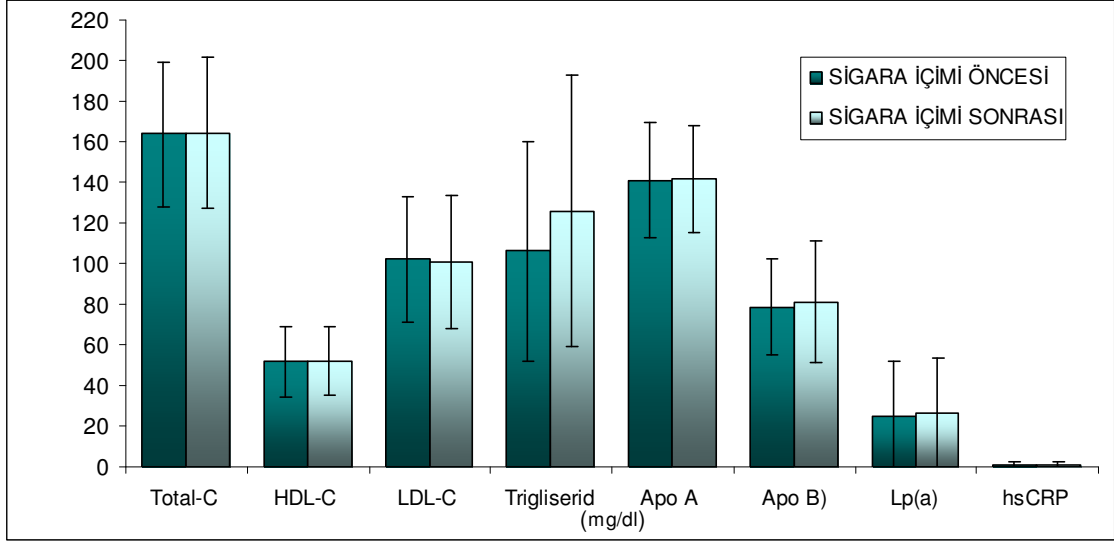
Sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi öncesi trigliserid düzeyleri ise, sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi sonrası grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,001$) (**Tablo 4.2.** ve **Şekil 4.2.**) göstermiştir.

Tablo 4.2. Sigara içen grubun sigara içimi öncesi ve sonrası kan lipid parametrelerinin karşılaştırılması (mg/dl).

GRUPLAR	SİĞARA İÇİMİ ÖNCESİ (n=25)	SİĞARA İÇİMİ SONRASI (n=25)
Total Kolesterol	163.68±35.85	164.40±37.30
HDL-C	51.76±17.16	52.12±16.96
LDL-C	102.04±31.11	100.92±32.83
Trigliserid	106.16±53.76	125,92±66,73 ^a
Apo A-1	140.93±28.50	141.50±26.58
Apo B	78.69±23.88	80.86±29.97
Lp(a)	24.95±27.24	26.02±27.22
hsCRP	1.17±1.28	1.18±1.29

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

a: Kontrol grubuna göre fark $p<0,001$



Şekil 4.2. Sigara kullanan gruptaki kişilerin sigara içimi öncesi ve sonrası kan lipid parametreleri.

4.1. TOTAL KOLESTEROL SONUÇLARI:

Çalışmamızda, serumda ölçülen total kolesterol seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile sigara içen grup arasında ve de sigara içenlerde sigara içim öncesi ve sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Gruplar arası serum Total Kolesterol konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
Total Kolesterol	158.05±30.29	164.30±39.56

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
Total Kolesterol	163.68± 35.85	164.40±37.30

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

4.2. HDL KOLESTEROL SONUÇLARI:

HDL-C serum konsantrasyonu sigara içenlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p<0,001$) olarak düşüş gösterirken, sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4. ve Şekil 4.3.).

Tablo 4.4. Gruplar arası serum HDL-C konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

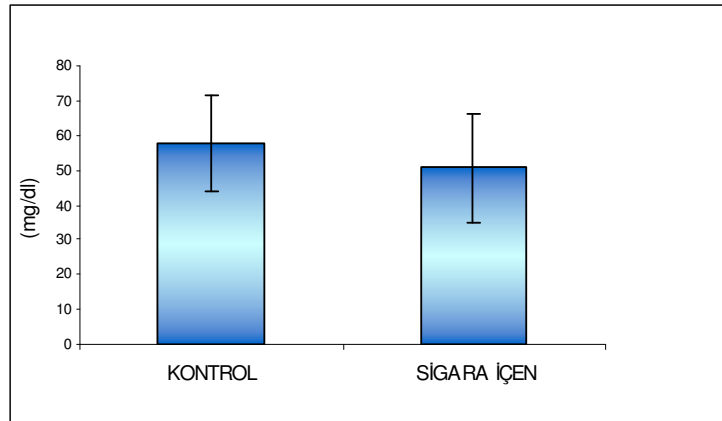
	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
HDL-C	57.78±13.55	50.80±15.63 ^a

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

a: Kontrol grubuna göre fark $p<0,001$

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
HDL-C	51.76±17.16	52.12±16.96

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.



Şekil 4.3. HDL kolesterol konsantrasyonlarının (mg/dl) kontrol ve sigara içim gruplarında karşılaştırılması

4.3.LDL KOLESTEROL SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda LDL-C serum konsantrasyon değerleri sigara içen ve kontrol grubu arasında ve de sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (**Tablo 4.5.**).

Tablo 4.5. Gruplar arası serum LDL-C konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
LDL-C	89.15±26.94	102.23±34.66

Veriler ortalama \pm SH olarak ifade edildi.

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
LDL-C	102.04±31.11	100.92±32.83

Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi.

4.4. TRİGLİSERİD SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda serum trigliserid düzeyleri sigara içen ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) ve de sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı ($p<0.001$) bir artış göstermiştir (**Tablo 4.6.** ve **Şekil 4.4 a-b.**).

Tablo 4.6. Gruplar arası serum Trigliserid konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
TG	83.00±35.40	112.33±60.68 ^b

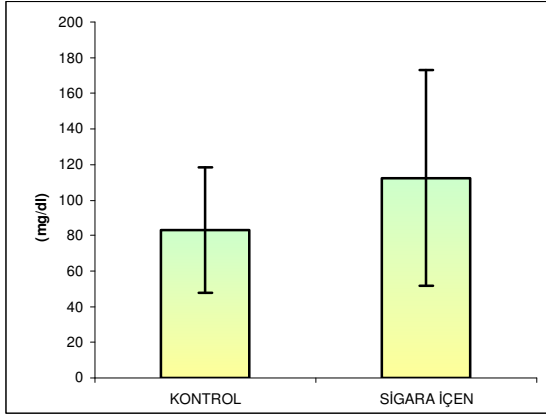
Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

b: Kontrol grubuna göre fark p<0,01

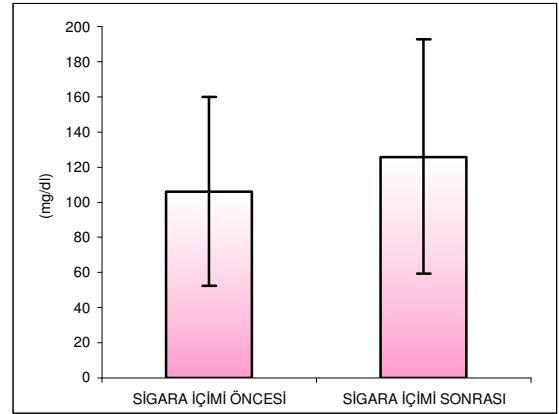
	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
TG	106.16±53.76	125.92±66.73 ^a

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

a: Kontrol grubuna göre fark p<0,001



A



B

Şekil 4.4 A) Trigliserid konsantrasyonlarının kontrol ve sigara içen gruplarının karşılaştırılması
B) Trigliserid konsantrasyonlarının sigara içim öncesi ve sonrası gruplarının karşılaştırılması

4.5. Apo A-1 SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda serum Apo A-1 seviyeleri sigara içen ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir azalış gösterirken; sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.7. ve Şekil 4.5.).

Tablo 4.7. Gruplar arası serum Apo A konsantrasyonlarının karşılaştırılması

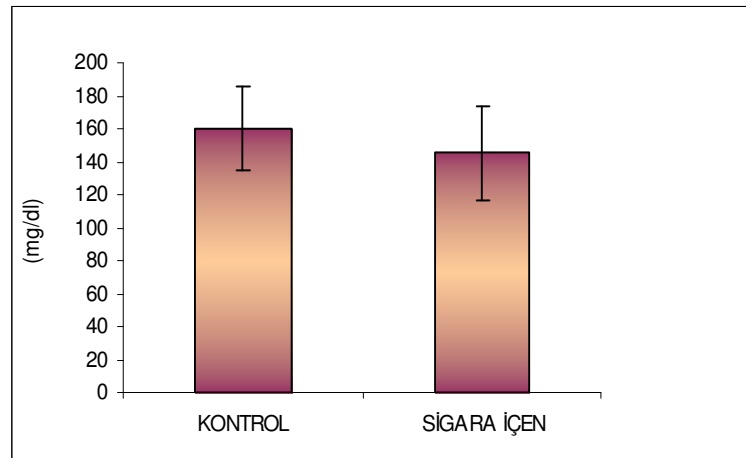
	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
Apo A-1	159.60±25.50	145.15±28.68 ^c

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

c: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
Apo A-1	140.93±28.50	141.50±26.58

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.



Şekil 4.5. Apo A konsantrasyonlarının (mg/dl) kontrol ve sigara içen gruplarının karşılaştırılması

4.6. Apo B SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda serum Apo B seviyeleri, sigara içen ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir artış gösterirken; sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.8. ve Şekil 4.6.).

Tablo 4.8. Gruplar arası serum Apo B konsantrasyonlarının karşılaştırılması

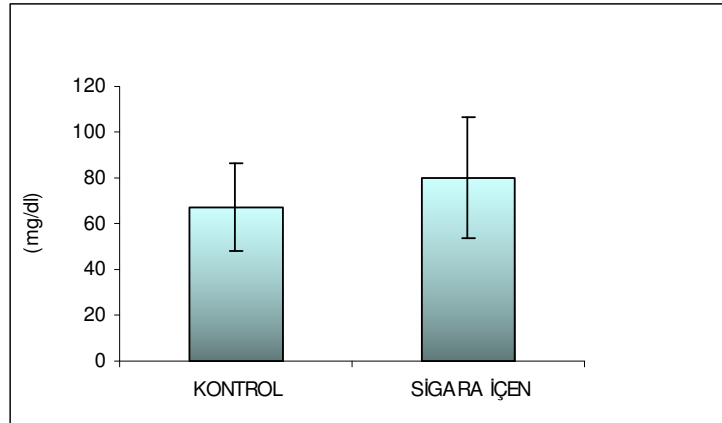
	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
Apo B	67.29±19.37	79.99±26.69 ^c

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

c: Kontrol grubuna göre fark $p < 0,05$

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
Apo B	78.69±23.88	80.86±29.97

Veriler ortalama ± SD olarak ifade edildi.



Şekil 4.6. Apo B konsantrasyonlarının (mg/dl) kontrol ve sigara içim gruplarının karşılaştırılması

4.7. Lp(a) SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda Lp(a) serum konsantrasyonları, sigara içen ve kontrol grubu arasında ve de sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (**Tablo 4.9.**).

Tablo 4.9. Gruplar arası serum Lp(a) konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
Lp(a)	26.44±29.92	25.56±25.40

Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi.

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
Lp(a)	24.95±27.24	26.02±27.22

Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi.

4.8.hsCRP SONUÇLARI:

Çalışmamızın sonucunda hsCRP serum konsantrasyonları, sigara içen ve kontrol grubu arasında ve de sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (**Tablo 4.10.**).

Tablo 4.10. Serum hsCRP konsantrasyonlarının kontrol ve sigara içimi; sigara içimi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL (n:40)	SİGARA İÇEN (n:40)
hsCRP	1.64±3.58	1.39±2.30

Veriler ortalama \pm SDH olarak ifade edildi.

	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ (n:25)	SİGARA İÇİMİ SONRASI (n:25)
hsCRP	1.17±1.28	1.18±1.29

Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi.

4.9.LİPİD PROFİLİ KORELASYON TABLOLARI:

Tablo 4.11. Çalışılan laboratuvar parametrelerinden normal dağılım gösterenlere uygulanan Pearson korelasyon testinin sonuçları

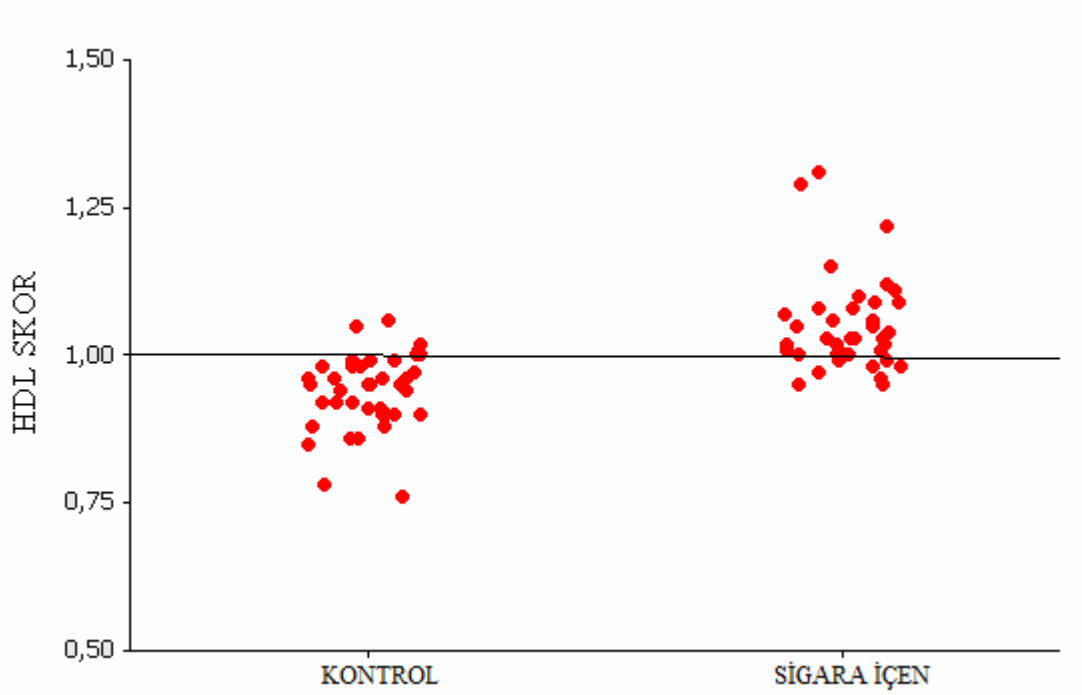
	Total Kolesterol	LDL-C	Apo A-1	Apo B
Total Kolesterol	$r = 1$	$r = 0,931$ $p = 0,000$	$r = 0,188$ $p = 0,094$	$r = 0,863$ $p = 0,000$
LDL-C	$r = 0,931$ $p = 0,000$	$r = 1$	$r = -0,102$ $p = 0,368$	$r = 0,948$ $p = 0,000$
Apo A-1	$r = 0,188$ $p = 0,094$	$r = -0,102$ $p = 0,368$	$r = 1$	$r = -0,136$ $p = 0,231$
Apo B	$r = 0,863$ $p = 0,000$	$r = 0,948$ $p = 0,000$	$r = -0,136$ $p = 0,231$	$r = 1$

Tablo 4.12. Çalışılan laboratuvar parametrelerinden normal dağılım göstermeyenlerde uygulanan Spearman korelasyon testinin sonuçları

	HDL-C	Trigliserid	Lp(a)	hsCRP
HDL-C	$r = 1$	$r = -0,386$ $p = 0,000$	$r = -0,031$ $p = 0,783$	$r = -0,220$ $p = 0,013$
Trigliserid	$r = -0,386$ $p = 0,000$	$r = 1$	$r = 0,072$ $p = 0,525$	$r = 0,235$ $p = 0,036$
Lp(a)	$r = 0,031$ $p = 0,783$	$r = 0,072$ $p = 0,525$	$r = 1$	$r = 0,003$ $p = 0,982$
hsCRP	$r = -0,089$ $p = 0,000$	$r = 0,235$ $p = 0,036$	$r = 0,003$ $p = 0,982$	$r = 1$

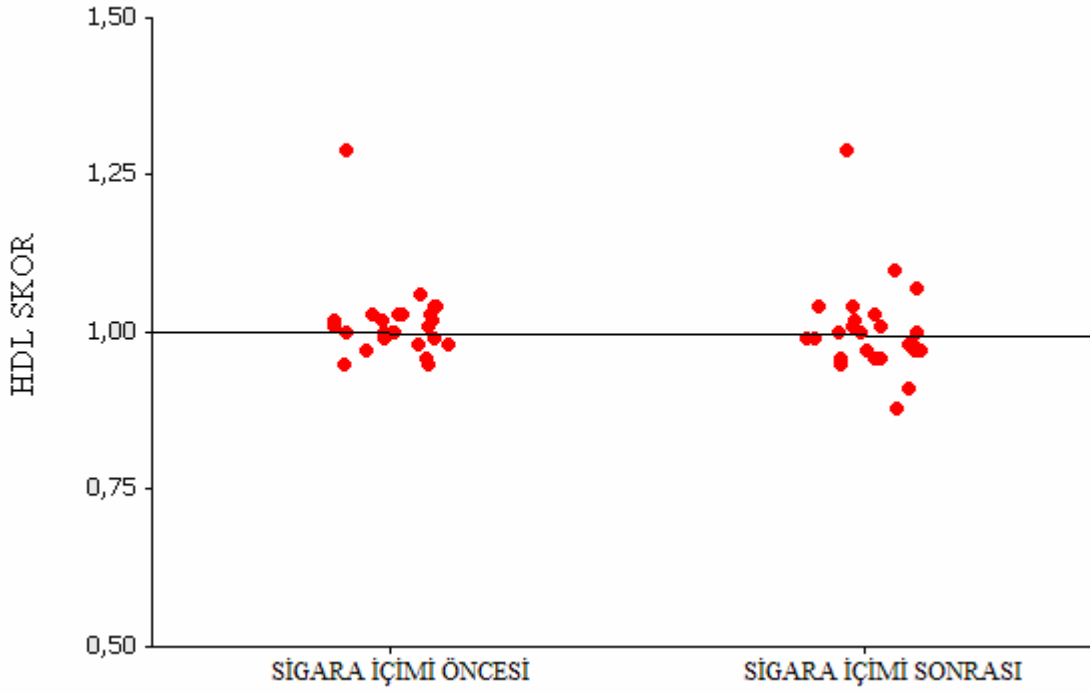
4.10.HDL KOLESTEROLÜN ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ:

Çalışmamızın temel amacını oluşturan LDL-C'nin oksidasyonuna karşı HDL-C'nin antioksidan özelliğini belirlemeye dayalı yapılan testin sonucunda kontrol grubuna göre sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu($p < 0,001$).



Şekil 4.7. Kontrol grubuna göre sigara kullanan bireylerde HDL'nin antioksidan skoru (HDL Skor \leq Antiinflamatuvar HDL, HDL Skor $>$ Proinflamatuvar HDL)

Sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası alınan kan örnekleri HDL'nin antioksidan özelliği açısından kendi arasında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak bir farklılık ($p>0,05$) bulunmadı.



Şekil 4.8. Sigara içen grupta sigara içimi öncesi değerlerinde sigara içimi sonrası değerlerine göre HDL'nin antioksidan skoru ($HDL\ Skor \leq$ Antiinflamatuvar HDL, $HDL\ Skor >$ Proinflamatuvar HDL)

Tablo 4.13 Kontrol ve sigara içimi; sigara içimi öncesi ve sonrası HDL-C 'nin antioksidan özelliğinin karşılaştırılması

GRUPLAR	KONTROL N=40	SİGARA İÇİMİ N=40
HDL-C'nin Antioksidan Özelliği	0.93±0.06	1.05±0.08 ^a

a: Kontrol grubuna göre fark p<0,001

GRUPLAR	SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ N=25	SİGARA İÇİMİ SONRASI N=25
HDL-C'nin Antioksidan Özelliği	1.01±0.06	1.00±0.07

Tablo 4.14. A: Kontrol ve sigara içen gruplarda HDL'nin % olarak standart alınan 1'e göre sınıflandırılması **B:** Sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası gruplarının % olarak standart alınan 1'e göre sınıflandırılması

A

	> 1 % Proinflamatuvar HDL	≤ 1 % Antiinflamatuvar HDL
KONTROL	10	90
SİGARA İÇEN	80	20

B

	> 1 % Proinflamatuvar HDL	≤ 1 % Antiinflamatuvar HDL
SİGARA İÇİMİ ÖNCESİ	68	32
SİGARA İÇİMİ SONRASI	48	52

5.TARTIŞMA

Sigara içiminin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için birincil risk faktörü olduğu belirtilmiştir (52). Sigara kimyasal olarak reaktif ürünlerin açığa çıkmasına yol açarak biyolojik makromoleküllerin modifikasyonuna neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu aktif ürünlerin lipid yapıları hasara uğratarak oxLDL gibi proaterojenik partiküllerin ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (21). Araştırmalarda sigara partiküllerinin katekolamin salınımını artırdığı ve böylece kanda biriken VLDL ve LDL'nin dönüşümlerini etkileyen ve düşük HDL konsantrasyonlarına neden olan serbest yağ asitlerinin salınımını artırdığı gösterilir (49). **İmamura ve arkadaşlarının** belirttiği gibi, nikotin kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonlar ile katekolaminlerin sekresyonu uyarır ve böylece serum konsantrasyonlarında trigliserid ve VLDL'in hepatik sekresyonunu stimüle eden serbest yağ asitleri miktarında artış meydana gelir. Bununla beraber sigaranın vücuttaki bazı antioksidan vitaminlerin düzeyinde de azalmalara yol açtığı gösterilmiştir (49).

Çalışmamızda serum HDL-C düzeyleri, sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) olarak düşüş gösterirken; trigliserid ve Apo B düzeyleri, sigara kullanan kişilerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$) ve Apo A-1 düzeyleri ise kontrol grubuna göre sigara kullanan kişilerde anlamlı düzeyde azalış ($p<0,05$) göstermiştir.

Sigaranın akut etkisini belirlemek için sigara içimi öncesi ve sigara içimi sonrası elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında ise sigara kullanan kişilerin sigara içimi öncesi total kolesterol, HDL-C, LDL-C, Lp(a), Apo A-1, hsCRP ve Apo B düzeyleri, sigara içimi sonrası grubuna göre istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir. Sigara kullanan kişilerin sigara içimi öncesi trigliserid düzeyleri ise, sigara içimi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bir artış göstermiştir.

Freeman ve arkadaşları sigara içen ve sigara içmeyen kişilerde LDL / HDL oranını belirlemek için yaptıkları çalışmada önemli farklılık buldular. Değerler sigara içenlerde (2.89 ± 1.18) ve sigara içmeyenlerde (2.38 ± 0.98) bulundu. Bu durum açıkça koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için risk artışına neden olur. **Freeman ve arkadaşları** tarafından yapılan benzer çalışmalarda LDL-C ve trigliserid seviyeleri ve sigara içimi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (21,41).

Plazma lipid düzeylerinin ateroskleroz oluşumunda önemli bir rol oynadığı şüphesizdir. Framingham çalışmasında hiperkolesterolemi; hipertansiyon ve sigara içimiyle birlikte major risk faktörleri arasında gösterilmiştir. 'Framingham Offspring' çalışmasında, sigara içenlerin HDL kolesterol değerleri, içmeyenlerden veya son bir yıldır kullanmayanlardan, anlamlı düşük bulunmuştur. Sigara içmeyenlerde yağlı bir yemek sonrası kanda normal olarak görülen HDL-2 yükselmesine, lipolizin bozulması nedeniyle, sigara içenlerde rastlanmaz. Sigara ile plazma trigliseridi arasındaki ilişki de bu gözlemi desteklemektedir (91).

Sigara içimi, lipid ve lipoprotein düzeyleri üzerine doğrudan etkili olmakta, HDL kolesterolü azaltırken, LDL kolesterol ve VLDL kolesterolü arttırmaktadır (1,88). Hatta pasif sigara içiminin bile HDL kolesterol üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (97). Aynı zamanda sigara içen bireylerin sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre daha fazla trigliserid seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (72).

Ters kolesterol taşınımındaki rolü nedeniyle koroner arter hastalığına karşı koruyucu etkisi olan HDL-C'ün bu etkisinin en iyi HDL-2 düzeyleri ile yansıtıldığı bildirilmiştir (21). **Saku ve arkadaşlarının** yaptığı çalışmada da benzer şekilde koroner arter hastalarında HDL-2 düzeylerinin azaldığı saptanmış ve düşük HDL-C düzeylerinin koroner arter hastalığı riskinin iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (89).

Uzun süre sigara içenlerin özellikle adipoz dokularında bozulmuş trigliserid metabolizması vardır. TG metabolizması lipoprotein lipazın etkisiyle düzenlenir, bu enzim aynı zamanda sigara içimiyle etkilenir. Bu enzim kandan TG'lerin temizlenmesi ve TG'in hidrolizini katalizlemekten sorumludur. LPL, adipoz dokuda insülin tarafından uyarılır fakat kas dokusunda baskılanır. Araştırmalar iskelet kaslarında LPL aktivitesinin sigara içenlerde içmeyenlere göre azalmış olduğunu göstermiştir (21).

Bu enzim aktivitesindeki azalma sigara içenlerde saptanan yüksek trigliserid düzeylerinin bir açıklaması olabilir. Sonuç olarak sigara içimi lipoprotein lipaz aktivitesinin azalmasına, hepatik lipazın artmasına ve lesitin kolesterol açıl transferazın azalmasına bağlı lipid düzeylerini etkileyebilir (29).

Çeşitli çalışmalarda sigara içiminin LDL kolesterol seviyesini yükselttiği gösterilmiştir (2,57,87). Çalışmalarda, total kolesterol ve trigliserit seviyesindeki artışın, sigara içenlerde sigara içmeyenlere ve pasif içicilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, sigara içiminin trigliserit ve total kolesterolü yükselttiğini gösteren **Willet ve arkadaşları**, **Sirisali ve arkadaşları** ve **Theron ve arkadaşlarının** çalışmalarıyla örtüşmektedir (86,92,102). **Willet ve Emek'in** yaptıkları çalışmalar da, sigara içiminin HDL kolesterol seviyesini düşürdüğünü doğrulamaktadır. Alkan, Kevin ve arkadaşları, Sheffler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar da sigara içiminin LDL kolesterol seviyesini yükselttiğini göstermiştir. **Willet ve arkadaşları**, yaşları 20 ile 40 arasında değişen kadınlarda sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksek total kolesterol ve TG seviyelerine sahip olduklarını gösterdi (102).

Bazı çalışmalar sigara içimini bırakmış ve hiç sigara içmeyen kişilerde ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL-C seviyelerinin benzer olduğunu destekledi. Çalışmaların bulgularına göre sigara içenlerdeki serum total kolesterol, LDL-C ve trigliserid seviyeleri eş zamanlı olarak yüksekti.

Rastogi ve arkadaşları sigara içmeyenlerle sigara içenlerin ortalama serum HDL-C düzeylerini karşılaştırdıklarında sigara içenlerin HDL-C düzeylerinde anlamlı bir azalış olduğunu rapor ettiler. İlginç bir şekilde, aynı zamanda sigara içiminin kesilmesinden sonra serum HDL-C seviyelerinde artış olduğunu belirttiler (79).

Bhattacharryya ve arkadaşları koroner kalp hastalıklı kişilerde HDL düzeylerini kontrol grubuna göre karşılaştırdıklarında anlamlı olarak düşük bulduklarını rapor ettiler (18).

LDL'nin major protein bileşeni Apo B, koroner kalp hastalığında tek başına LDL-C'den daha fazla bilgi sağlayabilir (87). **Avogaro ve arkadaşları** apolipoprotein B'nin trigliserid ve kolesterolden daha fazla belirleyici bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). **Drexel ve arkadaşları** yüksek plazma kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve apolipoprotein B düzeylerinin periferik arter hastalığını destekleyen faktörler olduğunu göstermişlerdir (32). Biz de çalışmamızda sigara içmeyen bireylerle sigara içen bireylerin Apo B seviyelerini karşılaştırdığımızda sigara içenlerde daha yüksek değerler bulduk. **Schaefer ve arkadaşları** 125 mg/dl'nin üzerinde Apo B seviyeleri ile koroner arter hastalığının artmış risk faktörünün ilişkili olduğunu ileri sürdüler (87).

Craig ve arkadaşları serum lipidlerinin ve lipoproteinlerinin etkilerinin araştırıldığı, yayınlanmış 54 çalışmada sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında kolesterolün serum konsantrasyonlarında önemli bir artış (% 3.0) trigliseridlerde artış (%9.1) LDL de (%10.4) artış bulurken; HDL (%5.7) ve Apo A'da (% 4.2) düşüş bulmuşlardır (25,49). **Harats ve arkadaşları** LDL'de tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri düzeylerinde sigara içmeyenlerle içenler arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. (45).

Lipoprotein (a) ile koroner arter hastalığı arasında önemli bir ilişki olduğuna dair ilk çalışma **Dahlen ve arkadaşları** tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda Lp (a)'nın genel popülasyonda koroner olaylar için bağımsız fakat zayıf bir risk belirleyicisi olduğu fakat koroner arter hastalığı olanlarda özellikle hiperkolesterolemi de varsa güçlü bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (35,36,43).

Xiao-feng Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da sigara içmeyen aortik diseksiyonlu hastaların artmış Lp (a) düzeyleri için altta yatan mekanizmanın ortaya çıkartılmasına yöneliktir. Bu araştırma sonucunda serum Lp(a) seviyesinin aortik diseksiyonlu sigara içmeyen kişilerde anlamlı olarak yüksek bulunması ilk kez kanıtlanmıştır (22).

LDL, VLDL ve Lp(a) apo-B içeren üç önemli lipoproteindir ve serum düzeylerindeki artış ateroskleroz gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Bu lipoproteinler damar endoteline ulaştıklarında oksitlenebilir ve daha sonra makrofajlar tarafından alınarak köpük hücre oluşumuna ve sonuç olarak aterosklerotik plak gelişimine yol açabilirler(43).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamasyon markırları ve C-reaktif proteinin indüksiyonuna neden olan akut faz yanıtı, koroner hastalıklar için bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. CRP'nin artmış seviyeleri, hiperlipideminin yokluğunda bile kardiyovasküler hastalıkların artmış risk faktörü ile ilişkilidir(51). Kardiyovasküler risk belirlemede IL-6 da araştırılmasına rağmen IL-6'nın ölçümü günden güne değişebilir ve daha az güvenilirdir. hsCRP ölçümünün güvenilir ve tekrarlanabilir olması bu markırın önemini gösterir (20,51).

Koroner arter hastalıklarında 'akut faz reaktanları' olan C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA) ve fibrinojen düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Miyokard nekrozunun olmadığı kardiyovasküler hastalıklarda, serum CRP düzeyi aterosklerozun şiddeti ve genişliğiyle korelasyon göstermektedir (94).

Hoekstra ve arkadaşları CRP ile erkeklerde sigara kullanma yılı arasında anlamlı bir ilişki bulmalarına rağmen gerek **Onat ve arkadaşları** gerekse **Mendall ve arkadaşları** çalışmalarında sigara kullanımı ile CRP arasında bir ilişki bulamamıştır. hsCRP; LDL-C'ün, metabolik sendromun, Framingham risk skorunun tüm seviyelerinde inflamasyonu gösterir (48,61,67).

CRP ölçümlerine göre daha duyarlı olan hsCRP, 0,2 mg/ml'nin altındaki değerleri ölçebildiğinden çalışmamızda hsCRP ölçümünü değerlendirdik. Ancak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını gözlemledik.

Çalışmamızın özgünlüğünü sağlayan, kısmı ise son zamanlarda dikkat çeken yeni bir konu olan HDL-C'nin antioksidan özelliğinin sigara içen ve içmeyenlerde ve sigara içenlerde sigara içimi öncesi ve sonrası araştırılmasıdır. Burada dikkat çeken nokta HDL-C'nin serum konsantrasyonu değil antiinflamatuvar özelliği açısından incelenmesidir.

Son zamanlarda ortaya çıkan bulgular, aterosklerozun kan makrodamarların inflamatuvar bir hastalığı olduğudur. İnflamasyon ateroskleroz ve aterosklerozun gelişmesinde önemli rol oynadığına göre, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, enzimler ve çeşitli hücreler tarafından sentez edilen inflamasyon markırları dahil, inflamasyon markırları ateroskleroz süresince ve başlangıcında ortaya çıkar. İnflamasyon aterom plağının gelişimini hızlandırır ve akut olayların oluşumunu çabuklaştırır (104, 105).

Sigara ateroskleroz için risk faktörü olabileceği gibi oksidatif stresi de artırır. Böylece oxLDL seviyelerinde artışa neden olabilir. LDL aynı zamanda sigara dumanının etkisiyle dolaşımda oksidatif modifikasyona uğrayabilir (50).

Artmış oksidatif stres fizyopatolojik olayların temel mekanizması olarak gösterilebilir. Sigara içiminin vücudumuzda serbest oksijen radikallerini ürettiği bilinmektedir (50). Antioksidanların yokluğunda serbest oksijen radikallerinin aşırı derecede artması koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür. LDL'nin oksidatif modifikasyonunun aterosklerozun gelişmesinde anahtar proses olabileceği düşünülür (84). 30 mL sigara içeriğinin bir kez içilmesiyle lipid peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerce zengin 70 milyon partikül solunumla akciğerlere alınır (23).

Serbest radikallerin ya da ROS'in artmış üretimi biyolojik moleküllerde, hücre membranlarında ve dokularda oksidatif hasara neden olabilir (17).

Lipid peroksidasyonu damar duvarında reaktif oksijen türlerinin gelişmesinden sorumludur ve reaktif oksijen türlerinin yüksek seviyeleri LDL partikülünün modifikasyona uğramasına neden olabilirler. Sigaranın antioksidan sistemi etkileyerek doku hasarı yaptığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (84). **Baskaran ve arkadaşları** sigara kullanılımasının karaciğer, akciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonuna neden olduğunu ve bu organlarda oluşan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkisine karşı antioksidan enzimlerin seviyesinin yükseldiğini saptamışlardır (19). Son zamanlarda, bakır iyonlarının varlığında endotel hücreleri ile karşılaşan LDL'nin lipid peroksidasyonuna uğradığı ve LDL'nin bu oksidatif hasarının HDL tarafından azaltılabildiği gösterilmiştir (39). Birçok epidemiyolojik çalışmalar koroner arter hastalığının HDL ile ters ilişkili olduğu yönündedir. HDL'nin bu koruyucu etkisinin LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (94).

Disfonksiyonel HDL ateroskleroz dahil kronik inflamatuvar hastalıklı insan ve hayvan modellerinde tanımlanmıştır (94).

Bu tez çalışmasında sigara içen bireylerle sigara içmeyen sağlıklı bireyler arasında lipoprotein düzeylerinin karşılaştırılması ve bu doğrultuda asıl olarak HDL-C'ün antioksidan özelliğinin bu iki grup arasında ve sigara içimi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda LDL-C'nin oksidasyonuna karşı HDL-C'nin antioksidan özelliği sigara içenlerde içmeyenlerin oluşturduğu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark bulundu.($p<0,001$)

PON güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir, bu enzim sayesinde HDL'nin oksidasyondan korunduğu bildirilmektedir. İn vitro çalışmalarda PON'un LDL ve HDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir. Paraoksonaz enziminin, okside LDL'de bulunan kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve okside fosfolipidleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterebildiği bildirilmektedir (99).

Watson ve arkadaşları normal trombosit aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH) ve LDL'den türemiş fosfolipidlerin oluşumunu engelleyen en önemli faktör olarak PON'u içeren HDL'yi gösterdiler (99,100). Yine **Mackness ve arkadaşları** LDL'de lipid hidroperoksitlerinin birikmesinin önlenmesinde etkili olan HDL ilişkili enzim PON'u rapor ettiler (60). Bu araştırmacılar HDL ile ilişkili olan PON enziminin LDL'de lipid hidroperoksitlerinin toplanmasını önlediğini rapor ettiler. Düşük serum PON aktivitesinin koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürdüler. Koroner arter hastalığı gelişiminde PON aktivitesinin rolünü araştıran çalışmalar gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır (60).

Durrington ve arkadaşları ise HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinde LCAT'ın yanısıra HDL'de bulunan paraoksonaz (PON) ve (PAF-AH) enzimlerinin de katkısı olduğunu bildirmiştir. Bu enzimler de LCAT gibi, fosfolipid hidroperoksitlerinin oluşumunu önleyerek LDL'yi oksidasyondan koruyucu etki göstermektedirler (33).

Bu veriler koroner kalp hastalıklı ve normal HDL kolesterol seviyelerine sahip bazı kişilerin proinflamatuvar HDL'ye de sahip olduklarını göstermektedir. Normal antiinflamatuvar HDL aterosklerozun korunmasında çeşitli roller üstlenir. HDL aynı zamanda LDL'den ROS'nin uzaklaştırılmasında da antiinflamatuvar rol alır, böylece LDL'yi oksidasyondan korumuş olur. Ayrıca HDL adezyon molekülleri ve sitokinlerin ekspresyonunu inhibe eder. Proinflamatuvar HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyamaz ve monositlerin toplanmasını engelleyemez ve inflamatuvar yanıtı artırabilir.

Sampietro ve arkadaşları ailesel hipoalfalipoproteinemiye sahip kişilerde CRP'nin artmış olduğunu ve koroner arter hastalığına sahip kişilerde daha fazla artış gösterdiğini rapor ettiler. Normal HDL'nin antiinflamatuvar olduğunu ileri sürdüler (5).

Chisolm ve arkadaşları LDL indükleyici sitotoksositeye karşı koruyucu olan HDL'yi ilk kez gösterdiler (24). Ayrıca HDL'nin kültüre edilmiş endotel hücreleri tarafından LDL oksidasyonunu koruyucu olduğunu buldular.

Sistemik lupus eritomatosisli (SLE) kadınlar koroner kalp hastalık riskini 7-50 arasında daha fazla taşımaktadırlar. **McMahon ve ark.** SLE'lu kadınların %44.7'sinde ve romatoid artritli kadınların %20.1'inde normal HDL-C seviyelerinde olmalarına rağmen HDL'nin proinflamatuvar özellikte olduğunu buldular (12,62).

Navab ve arkadaşları da SLE ve RA'li hastalarla yapmış oldukları çalışmada proinflamatuvar HDL ve ox-LDL'nin her ikisinin de seviyelerinin bu hastalarda yüksek olduğunu ve ox-LDL'nin yüksek seviyeleri ile proinflamatuvar HDL'nin korele olduğunu gösterdiler. Önceki çalışmalar da yetişkinlerde ve SLE'lu pediatrik hastalarda ve arterial hastalıkla ilişkili ox-LDL'nin yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. Veriler, HDL'nin fonksiyonel kapasitesinin bozulabilir olduğunu ve en azından bir kısmının da SLE'lu hastalarda LDL oksidasyonunda artış gösterebildiğini kanıtlar. Uzun dönem oksidatif hasarda, okside olmuş ürünler ile HDL ve LDL'nin her ikisi de yüklenebilir böylece normal klerens mekanizmaları baskılanır ve LDL'nin oksidasyonuna karşı koruyucu olan HDL'nin etkisi engellenir(63-65).

Dodani ve ark. Güney Asya göçmenlerinde yaptıkları bir çalışmada karotis intima media kalınlaşmasına sahip kişilerle HDL inflamasyon indeksinin korele olduğunu rapor ettiler (34).

Kalantar-Zadeh ve ark. hemodiyaliz alan kronik böbrek yetmezliğine sahip gelişmiş güzel seçilmiş 189 hastayı 30 ay boyunca prospektif olarak izlediler. Proinflamatuvar HDL'ye sahip hastalarda hastalık anlamlı derecede ilerlemişti (54).

Yine **Navab ve arkadaşları** Apo A-1 ya da Apo A-1'in peptitlerinin normal insan HDL'si ile ya da PON enzimi ile insan arter duvar hücrelerinde oxLDL oluşumunu engelleyemediğini gösterdiler. İnsan aortik endotel hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin MCP-1 üretimine sebep olan serumda antioksidanlar bulunsa bile LDL'nin okside olabildiğini bildirdiler (63). Koroner arter hastalıklı 27 hastadaki HDL'nin MCP-1'in üretimine neden olan LDL'yi inhibe etmede başarılı olmadığını fakat 31 sağlıklı gönüllüde HDL'nin bu görevi yerine getirebildiğini gösterdiler (65).

Sonuç olarak, sigara içen fakat sağlıklı bireylerden oluşan çalışma grubumuzda klasik ateroskleroz risk faktörü olarak bilinen trigliserid, Apo B düzeylerinin yüksek ve HDL-C, Apo A-1 düzeylerinin düşük olduğunu ortaya koyduk. Bu bilinen klasik risk faktörlerinin yanı sıra inflamasyona bağlı değişikliklerin tespit edilmesi amacıyla hsCRP ve HDL'nin antioksidan özelliğini incelediğimizde sigara içenlerde inflamasyona bağlı değişikliklerin olduğunu belirledik. Özellikle HDL'nin antioksidan özelliğini kaybetmesi ve LDL oksidasyonunu engelleyememesi sigara içenlerin çoğunda gözlemlendi. Bu durum aterosklerozda esas rol oynayan LDL türü olan okside LDL'nin ortaya çıkmasındaki temel faktör olabilir. Ateroskleroz gelişimi ve kardiyak riskin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olan HDL-C miktarının yanı sıra HDL'nin antioksidan kapasitesinin de belirlenmesinin hastaların değerlendirilmesine daha fazla katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sigara içenlerde gerek klasik markırlar ve gerekse inflamasyon markırları ile aterosklerozun hızlanmış olabileceği belirlendi. Bu kişilerde her ne kadar kardiyovasküler hastalığa dönüşmemiş ise de hızlanmış bir ateroskleroz sürecinin bulunduğu söylenebilir. Klasik markırların yanı sıra HDL'nin antioksidan kapasitesinin de belirlenerek ateroskleroz riskinin saptanması daha doğru olabilecektir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- 1)- Algün, E., Şekeroğlu, R., Erkoç, R., Özbek, H., Alıcı, S., İlhan, M., Mete, R., Aksoy, H., 1999, Sigara içen sağlıklı gönüllülerde çeşitli aterosklerotik risk faktörlerinin araştırılması ve düşük doz ACE inhibitörü kullanımının bu parametreler üzerine etkisi, Van Tıp Dergisi, Cilt: 6, Sayı: 3, 10-14 s.
- 2)- Alkan, G., 1997, Sigara kullanımı ve trombosit oksidatif hasarı arasındaki ilişki, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 56 s.
- 3)-Andican, G., Seven,A., Uncu, M. Cantaşdemir, M., Numan, F., and Burcak, G., 2008, Oxidized LDL and anti-oxLDL antibody levels in peripheral atherosclerotic disease, Scand J Clin Lab Invest 68(6):473-478 p.
- 4)-Ansell, B.J., Navab, M., Hama, S., Kamranpour, N., Fonarow, G., Hough, G., Rahmani, S., Mottahedeh, R., Dave, R., Reddy, S.T., Fpgelman, A.M., 2003, Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than highdensity lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. Circulation 108:(22); 2751–2756 p.
- 5)- Benjamin, J.A, Navab, M., Watson, K.E., Greg, C. F., and Fogelman, A M., 2004, Anti-Inflammatory Properties of HDL, Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiology, 5:351–358 p.
- 6)-Ashakumary, L., Vijayammal, P.L., 1997, Effect of nicotine on lipoprotein metabolism in rats., Lipids; 32: 311-315 p.
- 7)- Avogaro, P, Bon, G.B., Cazzolato, G, Quinci, GB. 1979 Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? Lancet; 28;1(8122):901-903 p.
- 8)- Başkol, G., Köse, K., 2004, Paraoksonaz: Biyokimyasal Özellikleri, Fonksiyonları ve Klinik Önemi, Erciyes Tıp Dergisi 26: (2); 75-80 s.
- 9)-Bayrak, T., Bayrak, A., Demirpençe, E., Kılınç, K., 2005, Yeni Bir Kardiyovasküler Belirteç Adayı: Paraoksonaz, Hacettepe Tıp Dergisi, 36:147-151 s.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

10)- Binder, C.J., Chang, M.K., Shaw, P.X., Miller, Y.I., Hartvigsen, K., Dewan, A., Witztum, J.L., 2002, Innate and acquired immunity in atherogenesis, *Nat Med* 8(11): 1218-1226 p.

11)-Bhagavan, NV., 2002, Plasma Lipoproteins. *Medical Biochemistry* 4th edition, Harcourt Academic Press, 30(4):270-275 p.

12)- Barter, P.J., Nicholls, S., Rye, K.A., Anantharamaiah G.M., Navab M., Fogelman M.A., 2004, Antiinflammatory Properties of HDL, *Circ Res* ,15; 95(8) ; 764-772 p.

13)-Barter, P., 2005, The inflammation: Lipoprotein cycle, *Atheroscler Suppl* 6(2): 15-20 p.

14)-Barter, P., Gotto, A.M., LaRosa, J.C., Maroni, J., Szarek, M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P., Bittner, V., Fruchart, J.C., 2007, HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events, *N Engl J Med* 27; 357(13):1301-1310 p.

15)-Bruno, S.R., Ramakrishnan, R., Montine, T.J., Bray, T.M., Traber, M.G., 2005, Alfa- Tocopherol disappearance is faster in cigarette smokers and is inversely related to their ascorbic acid status.*Am J Clin Nutr*, 81(1); 95-103 p.

16)- Burtis, C.A., Ashwood E.R., 1994, *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Second Edition, W.B. Saunders Company in the United States of America

17)- Baz, K., Çimen, M.Y., Köktürk, A., Yazıcı, A.C., Eskandarı, G., İkizoğlu, G., Api, H., Atik, U., 2003, Oxidant/ Antioxidant status in patients with psoriasis, *Yonsei Med. J.* 30; 44(6): 987-990 p.

18)- Bhattacharyya, T., Nicholls, S.J. Topol, E.J., Zhang, R., Yang, X., Schmitt, D., Fu, M. Shao, D.M. Brennan, S.G.Ellis, M-L. Brennan, Allayee, A.J. Lusis, and S.L. Hazen., 2008, Relationship of paraoxonase 1 (PON) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stres and cardiovascular risk. *JAMA* 19; 299(11):1265-1276 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

19)- Baskaran, S., Lakshmi, S., Prasad, P.R., 1999, Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat. *Indian J Exp Biol*; 37(12):1196-2000 p.

20)-Bermudez, E.A., Rifai, N., Buring, P.J., Manson, J.E., Ridker, P.M., 2002, Interrelationships among circulating interleukin-6, C-Reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arteroscler Thromb Vasc Biol* 1;22(10): 1668-1673 p.

21)-Chelland, S.C., Moffatt, R.J., Stamford, B.A., 2008, Smoking and smoking cessation-the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review, *Atherosclerosis*, 201(2): 225-235 p.

22)- Chen, X.F., Tang, L.J., Jiang, J.J, Jiang, J., Hu, X.Y., Yu, W.F., Wang, J.A., 2008, Increased levels of lipoprotein(a) in non-smoking aortic dissection patients, *Clin Exp Med*, 8(2):123–127 p

23)- Craig, WY, Palomaki, GE, Haddow, JE. 1989, Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*; 25; 298: 784–788 p.

24)- Chisolm, GM., 1991, Cytotoxicity of oxidized lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.*;2: 311-317 p.

25)- Church D.F., and Pryor, W.A., 1985, Free radical chemistry of cigarette smoke and Its toxicological implications, *Environ Health perspect* 64: 111-126 p.

26)-Crow J.P., 1997, Dichlorodihydrofluorescein and Dihydrorhodamine 123 are Sensitive Indicators of Peroxynitrite in Vitro: Implications for Intracellular Measurement of Reactive Nitrogen and Oxygen Species, *Nitric Oxide* 1(2): 145-157 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

27)-Çıracı, M., 1995, Sigara İçenlerde Antioksidan Savunmadaki Değişiklikler, Uzmanlık Tezi, ESOGÜ, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 37 s.

28)-Çolakoğlu, N., Ozan, E., Sönmez, M.F., Yılmaz, S., Ozan, G., 2005, Sigaranın Karaciğerde Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler Üzerine Melatonin ve C Vitamininin Etkileri, Fırat Tıp Dergisi, 10(3): 108-112 s.

29)-Chen C, Loo G. 1995, Inhibition of lecithin: cholesterol acyltransferase activity in human blood plasma by cigarette smoke extract and reactive aldehydes. J Biochem Toxicol; 10(3) : 121-128 p.

30)-Dinçer, Y., Saygılı, E. İ., Akçay, T., 2003, Sigaranın DNA Hasarı ve Kan Glutasyon Düzeyi Üzerine Etkisi, T Klin J Med Sci, 23:108-111 s.

31)- Durak, I., Kaçmaz, M., Çimen, M.Y.B., Büyükköçak, Ü., Öztürk, H.S., 2001, Blood oxidant/antioxidant status of atherosclerotic patients, Int J Cardiol, 77(2-3): 293-297 p.

32)- Drexel, H., Steurer, J., Muntwyler, J., Meienberg, S., Schmid, H.R, Schneider, E., Gröchenig, E., Amann, F.W., 1996, Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. Circulation; 1; 94 (suppl):II 199-205 p.

33)-Durrington, PN, Mackness, B, Mackness, MI. 2001, Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 21(4): 473– 480 p.

34)- Dodani, S., Kaur, R., Reddy, S., Reed, G.L., Navab, M., and George, V., 2008, Can dysfunctional HDL explain high coronary artery disease risk in South Asians Int Cardiol 16;129 (1): 125-132 p.

35)- Dahlén G.H., 1990, Incidence of Lp (a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM, ed. Lipoprotein (a). San Diego: Academic Press.; 151–173 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

36)- Dahlén G.H., 1994, Lp (a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*; 108: 111–126 p.

37)-Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 2001, *JAMA* ; 285: 2486-2497 p.

38)- Fogelman, A.M., Haberland, M.E., Seager, J., 1981, Factors regulating the activities of the low density lipoprotein receptor and the scavenger receptor on human monocyte macrophages. *J Lipid Res*, 22(7):1131-1141 p.

39)-Frei, B., Forte, T.M., Ames, B.N., Cross, C.E., 1991, 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.* 1; 277(Pt-1) :133-138 p.

40)- Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*; 18(6) : 499-502 p.

41)- Freeman DJ, Griffin BA, Murray, E., Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, shepherd J., 1993 Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest*; 23(10) : 630-640 p.

42)-Gürdöl, F., Ademoğlu, E. 2006, *Biyokimya*, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,

43)-Guo, HC, Chapman, MJ, Bruckert, E, 1991, Lipoprotein (a) in homozygous familialhypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype, *Atherosclerosis*; 86(1): 69-83 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

44)- Hansson, GK., 2005, Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med., 352(16):1685-1695 p.

45)- Harats, D., Ben-Naim, M., Dabach, Y., Hollander, G., Stein, O., Stein, Y., 1989, Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. Atherosclerosis;79: 245-252 p.

46)- Hatsukami, D.K., Kotlyar, M., Allen, S., Jensen, J., Li, S., Le C., and Murphy, S., 2005, Effects of cigarette reduction on cardiovascular risk factors and subjective measures Chest; 128(4) ; 2528-2537 p.

47)- Hirano, T., Ito, Y., Saegusa H., and Yoshino G., 2003, A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. J Lipid Res ; 44(11); 2193-2201 p.

48)- Hoekstra T, Schouten E, Kluft C. 2000, C-reactive protein: associations with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in elderly. Atherosclerosis; 151 :29 p.

49)-Imamura, H., Miyamoto, N., Uchida, K., Teshima, K., Masuda, Y., Kobata D., 2001, Cigarette smoking, blood pressure and serum lipids and lipoproteins in middle-aged women, J Physiol Anthropol Appl Human Sci, 20(1):1-6 p.

50)- James, R. W., Leviev, I., and Righetti, A., 2001 Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation 16; 101(19) ; 2252-2257 p.

51)- James, T., Willerson, and Ridker, P.M., 2004, Inflammation as a cardiovascular risk factor, Circulation 109; II-2 II-10 p.

52)- James, R.W., Leviev, I., Righetti, A., 2000, Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease, Circulation, 101; (19) 2252-2257 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

53)- Jessup, W., Kritharides, L., Stocker, R., 2004, Lipid Oxidation in Atherogenesis: an overview, *Biochem Soc Trans*, 32(Pt): 134-138 p.

54)- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J.D., Kamranpour, N., Fogelman, A.M. and Navab, M., 2007, HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72(9):1149-1156 p.

55)-Karaca, L., Demirtaş, S., Ergüder, İ., 2006, Lipidler ve Ateroskleroz Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 112 s.

56)-Kelly, G., 2003, The interaction of cigarette. Smoking and Antioxidants. Part 3. Ascorbic Acid, *Altern Med Rev*, 8, 1: 43-54 p.

57)- Kevin, J., Sanderson, A.M., Christopher, and R.W. and Wayne, H.F., 1995, Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking in peripheral vascular disease, *Atherosclerosis*, 118: 45-51 p.

58)-Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., 2004, Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri, 928 p.

59)- Morrow, J.D., M.D., Frei, B., Atkinson, W., Longmireoates, M.D., 1995, Increase In Circulating Products of Lipid Peroxidation (F₂ – Isoprostanes) In Smokers, *N Engl J Med*, 4;332(18): 1198-1203 p.

60)-Mackness, M.I., Arrol, S., and Durrington P.N., 1991, Paraonase Prevents Accumulation of Lipoperoxides in Low-Density Lipoprotein *FEBS Lett* 286; 152-154 p.

61)- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield T.C., 1996 C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population-based cross sectional study. *BMJ* 27;312(7038) : 1061-1065 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

62)- McMahon, M., Grossman, J., FitzGerald, J., Dahlin-Lee, E., Wallace, D.J., Thong, B.Y., Badsha, H., Kalunian, K., Charles, C., Navab, M., Fogelman, A.M., and Hahn, B.H., 2006, Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54(8): 2541- 2549 p.

63)-Navab, M., Imes, S.S., Hama, S.Y., Hough, G.P., Ross, L.A., Bork, R.W., Valente, A.J., Berliner, J.A., Drinkwater, D.C., Laks H., and Fogelman, A.M., 1991, Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 88(6): 2039-2046 p.

64)- Navab, M., Hama, S.Y., Cooke, J.C., Anantharamaiah, G.M., Chaddha, M., Jin, L., Subbanagounder, G., Faull, K.F., Reddy, S.T., Miller, N.E., and Fogelman, A.M., 2000, Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1, *J Lipid Res*, 41(9): 1481-1494 p.

65)- Navab, M., Hama, S.Y., Hough, G.P., Subbanagounder, G., Reddy, S.T., Fogelman, M.A., 2001, A Cell-free Assay for Detecting HDL That is Dysfunctional in Preventing The Formation of or Inactivating Oxidized Phospholipids, *J Lipids Res*, 42(8): 1308-1317 p.

66)- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., 2002, İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara,

67)- Onat A ve ark. 2001 Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*; 29: 72-79 p.

68)- Osiecki, H., 2004, The role of chronic inflammation in cardiovascular disease and its regulation by nutrients. *Alterne Med Rev* ; 9(1): 32-53 p.

69)- O’Bren, K.D.,Chait A., 1994 The biology of the artery wall in atherogenesis, *Med Clin North Am* 78(1) :41-67 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

70)-Opole, I.O., Belmont, J.M., Kumar, A., and Moriarty, P.M., 2007, Effect of low-density lipoprotein apheresis on inflammatory and noninflammatory high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 1; 100(9) :1416-1418 p.

71)-Öztuna, F., Sigaranın Hücresel Etkileri, KTÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

72)- Patsch, W., Sharrett, AR., Sorlie, PD., Davis, CE., Brown, SA., 1992, The relation of high density lipoprotein cholesterol and its subfractions to apolipoprotein A-1 and fasting triglycerides: the role of environmental factors. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 1;136(5) : 546-557 p.

73)- Peto, R., 1994, Smoking and death: the past 40 years and the next 40, *BMJ.*, 8; 309(6959) : 937-939 p.

74)- Rosengreen, A, Wilhelmsen, L, Eriksson, E, 1990, Lipoprotein(a) and coronary heart disease: A Prospective Case-Controlled Study in A General Population Sample of Middle Aged Men, *BMJ* 1;301(6763) : 1248-1251 p.

75)-Rifai, N., Iannotti, E., DeAngelis, K., and Law, T., 1998, Analytical and clinical performance of a homogeneous enzymatic LDL-cholesterol assay compared with the ultracentrifugation-dextran sulfate-Mg²⁺ method. *Clin Chem* 44(6 Pt 1): 1242–1250 p.

76)- Rifai, N, Ma, J, Sacks, FM, Ridker, PM, Hernandez, WJL: 2004, Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study, *Clin Chem*; 50(8):1364-1371 p.

77)- Ross R., 1993, The Pathogenesis of atherosclerosis :a perspective for the 1990s, *Nature* 29; 362(6423): 801-809 p.

78)- Rene', R.S., Libby, P., 2006 Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction, *Clin Chem* 54(1): 24-38 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

79)- Rastogi, R, Shrivastava, SS, Mehrotra, TN, Singh, VS, Gupta, MK., 1989 Lipid profile in smokers. *J Assoc Physicians India*; 37(12) : 764-766 p.

80)- Roberts, C.K., C. Ng, Hama, S.Y., Eliseo, A.J., and Barnard, R.J., 2006, Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol* 101(6): 1727-1732 p.

81)-Sarandöl, A., Sarandöl, E., Eker, S.S., Karaağaç, E.U., Hızlı, B.Z., Dirican, M., Kırılı, S., 2006, Oxidation of Apolipoprotein B containing lipoproteins and serum paraoxonase/arylesterase activities in major depressive disorder, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 30(6): 1103-1108 p.

82)-Steinberg D., 2002, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 8(11):1211-1217 p.

83)-Schwartz, SM, Heimark, RL, Majesky, MW., 1990, Developmental mechanisms underlying pathology of arteries, *Physiol Rev*; 70(4):1177-1209 p.

84)- Sharma, S.B., Dwivedi, S., Prabhu, K.M., Singh, G., Kumar, N., Lal, M.K., 2005, Coronary risk variables in young asymptomatic smokers, *Indian J Med Res* 122(3), 205-210 p.

85)- Scheffler, E., Huber, L., Fruhbis, J., Schulz, I., Ziegler, R. And Dresel, H.A., 1990, Alterations of plasma low density lipoproteins from smokers, *Atherosclerosis*, 82: 261-265 p.

86)- Sirisali, K., Kanluon, T., and Pongvarin, N., 1992, Serum lipid, lipoprotein, cholesterol on apolipoproteins A and B of smoking and non smoking males, *J Med Assoc Thai* 75(12):709-713 p.

87)- Schaefer, EJ, Lamon-Fava, S, Cohn, SD, Schaefer, MM, Ordovas, JM, Castelli, WP, et al. 1994, Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*; 35(5) : 779-792 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

88)- Smith, U. 1994, Carbohydrates, fat and insulin action. Am J Clin Nutr.59(3 Suppl): 686-689 p.

89)- Saku, K., Zhang, B., Ohta, T., Arakawa, K., 1999, Quantity and function of high density lipoprotein as an indicator of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 33(2): 436-443 p.

90)-Scoccia, A.E., Molinuevo, M.S., McCarthy, A.D. and Cortizo, A.M., 2001, A simple method to assess the oxidative susceptibility of low density lipoproteins. BMC Clin Pathol 1;1(1):1

91)- Thompson, G.R., 1991, Hiperlipidemi El Kitabı, Uycan Yayınları İstanbul, 237 s.

92)-Theron, A.J., Richard, G.A. and Van Rensburg, A.J., Van der Merwe, C.A., Anderson R., 1990, Investigation of the role of phagocytes and antioxidants nutrients in oxidative stress mediated by cigarette smoke, Int. J. Vitam. Nutr. Res.,60(3):261-266 p.

93)-Van Lenten, B.J., Hama, S.Y., de Beer, F.C., Stafforini, D.M., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., La Du, B.N., Fogelman, A.M. and Navab, M., 1995, Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response, loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. J Clin Invest 96(6): 2758- 2767 p.

94)-Van Lenten, B.J., Hama, S.Y., F. C. de Beer, Stafforini, D.M., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., La Du, B.N., Fogelman, A.M., and Navab, M., 1995, Anti-inflammatory HDL Becomes Pro-inflammatory during the Acute Phase Response, J. Clin. Invest., 2758-2767 p.

95)- Van Lenten, B.J., Navab, M., Shih, D., Fogelman, A.M., and Lusis, A.J., 2001, The Role of High-Density Lipoproteins in Oxidation and Inflammation Trends Cardiovasc Med 11(3-4): 155–161 p.

“KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)”

96)-Yalçın, A., Çetin, M., 2001, Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi, Uludağ Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, 123-129 s.

97)- Zhang, Y., 1992, Influence of smoking on cholesterol concentrations in serum lipo-protein of healthy subjects. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 13(2): 97-100 p.

98)- Zhao, B.L., Yan, L., 1991, ESR spin trapping studies on the free radikals in gasphase of cigarette smoking.Chin.Med.J., 104:591-594 p.

99)-Watson, A.D., Navab, M., Hama, S.Y., Sevanian, A., Prescott, S.M., Stafforini, D.M., McIntyre, T.M., La Du, B.N., Fogelman, A.M., and J.A. 1995, Berliner Effect of Platelet Activating Factor Acetylhydrolase on the Formation of Minimally Oxidized-Low Density Lipoprotein J. Clin Invest 95(2); 774-782 p.

100)- Watson, A.D., Berliner, J.A., Hama, S.Y., La Du, B.N., Faul, K.F., Fogelman, A.M., and Navab, A.M., 1995, Protective Effect of HDL Associated Paraonase-Inhibition of the Biological Activity of Minimally Oxidized Low-Density Lipoprotein J. Clin Invest 96(6): 2882-2891 p.

101)- Willerson, J.T., Ridker, P.M., 2008, Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor, Journal of the American Heart Association, 109; (II) 2-10 p.

102)- Willett, W., Hennekens, C.H. and Castelli, W., Rosner, B., Evans, D., Taylor, J., Kass, E.H., 1983, Effects of cigarette smoking on fasting tryglyceride, total cholesterol and HDL cholesterol in women, Am Heath J, 105(3): 417-421 p.

103)- Worthley, SG, Osende, JI, Helft, G, Badimon, JJ, Fuster, V., 2001, Coronary artery disease: Pathogenesis and acute coronary syndromes. Mt Sinai J Med, 68(3):167-181 p.

104)-Wu, J.T., Wu, L.L., 2006, Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment, Clin Chim Acta 366(1-2): 74-80 p.

8. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel bilgiler

Adı Soyadı : İpek ERDOĞAN
Doğum Tarihi, Yeri :19.12.1983, ESKİŞEHİR
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
İletişim Adresi :Sümer mah. Yörükoğlu sok. Akarsu Evleri C Blok,
Daire 5, ESKİŞEHİR
Telefon : 0 539 522 53 83
Ev Telefonu : 0 222 226 32 53
Email: : erdoganipek@gmail.com

Eğitim Durumu

İlköğretim : 1989–1995, Eskişehir, Adalet İlkokulu
Ortaöğretim : 1995–1998, Eskişehir Atatürk Orta Okulu
Lise : 1998–2001, Eskişehir Gazi Lisesi
Üniversite : 2001–2005, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yüksek Lisans : 2006 – Devam Ediyor.
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya
Ana Bilim Dalı

Mesleki Deneyim

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Biyologlar Derneği
Tübitak ARBİS

Sözlü Konferans, Poster veya Seminerler

33.Avrupa Biyokimya Dernekleri Federasyonu (FEBS) kongresi, Atina,
Yunanistan, 28 Haziran-03 Temmuz 2008, poster sunumu

Katılan Kurslar ve Eğitim

- 1)-HPLC ve Uygulama Alanları Çalıştayı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 12-13 Haziran 2007
- 2)-Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili Eğitim Programı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), 15-26 Eylül 2008
- 3)-Programlı Hücre Ölümü Sempozyumu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 9 Nisan 2008

Devam Eden Projeler

- 1)- "Hiperkolesterolemik Hastalar ve Ratlarda Atorvastatin ve Bazı Thiazolinedion Türevlerinin Kardiyovasküler Faktörler, Endotel Fonksiyonlar ve İnflamasyon Açısından Değerlendirilmesi. " adlı projede araştırmacı.