



T.C
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SERUM α SORTİLİN ve ADAM DÜZEYLERİNİN KORONER
ARTER HASTALIĞI VE ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. EBRU YAPRAK

UZMANLIK TEZİ

RİZE-2018



T.C
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SERUM sSORTİLİN ve ADAM DÜZEYLERİNİN KORONER
ARTER HASTALIĞI VE ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. EBRU YAPRAK

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HÜSEYİN AVNİ UYDU

UZMANLIK TEZİ

RİZE-2018

T.C
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SERUM sSORTİLİN ve ADAM DÜZEYLERİNİN KORONER ARTER
HASTALIĞI VE ŞİDDETIYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU danışmanlığında, Dr. Ebru YAPRAK tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 15.10.2018 tarihinde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer Şatıroğlu
Tıp Fakültesi Dekanı

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

“Serum sSortilin ve ADAM Düzeylerinin Koroner Arter Hastalığı ve Şiddetiyle İlişkisinin Araştırılması ” başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.



Dr. Ebru YAPRAK

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ

Tıbbi Biyokimya asistanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren başta danışman hocam Doç. Dr. Hüseyin Avni UYDU olmak üzere Prof. Dr. Adnan Yılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Medeni ARPA'ya, KTÜ'den görevlendirmeye gelen hocam Prof. Dr. Ahmet ALVER'e, 2016 yılında aramızdan ayrılan çok değerli hocamız Prof. Dr. Hasan EFE'ye,

Asistanlığım süresince her konuda destek olan Uzm. Dr. Saliha UYSAL'a,

Beraber çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarım Dr. Hacer BİLGİN TOPALOĞLU ve Dr. Merve TÜRKER'e,

Tezimin proje ve çalışma aşamasında yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Mehtap ATAK'a,

Her konuda uyum içinde çalıştığımız mesai arkadaşlarıma ve laboratuvar teknisyenlerimize,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim bugünlere gelmemde ellerinden geleni hatta daha fazlasını yapan, maddi ve manevi yönden destekçim annem Süheyla YAPRAK'a, babam Kadir YAPRAK'a, ablam Elif YAPRAK BAŞARAN'a ve kardeşim Ahmet YAPRAK'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Ebru YAPRAK

ÖZET

SERUM sSORTİLİN ve ADAM DÜZEYLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI VE ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Koronar arter hastalığı (KAH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalite ve morbidite nedenlerinin başında yer alır. Temel bileşeni lipit olan aterosklerotik plak oluşumu KAH'ın patofizyolojisini oluşturan multifaktöriyel progresif bir süreçtir. Kronik inflamasyonun eşlik ettiği bu süreci değerlendirmede bazı yeni biyobelirteçler önerilmektedir. Bu çalışma da KAH riski ve şiddetinin klinik seyrinin değerlendirmesinde sSortilin ve onun oluşumunda primer rolü olduğu düşünülen ADAM-10 düzeylerinin prognostik biyobelirteç potansiyelini araştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu parametrelerin hastalık şiddetiyle ilişkisini saptayabilmek için koroner anjiyografi sonuçlarına göre hastaları tek damar ve çok damar tıkalı olarak 2 grupta sınıflandırdık. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvurup KAH tanısı alan ve anjiyografi yapılan 136 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalardan 41'i tek damar, 95'i çok damar tıkalı gruptaydı. Hastalarla benzer demografik özelliklere sahip 39 kişi de kontrol grubu olarak seçildi. Hasta ve kontrol grubun sSortilin ve ADAM-10 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hastalarda sSortilin ve ADAM-10 düzeyleri kontrollere göre yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine hastalık şiddeti ile orantılı olarak artan sSortilin değerleri olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. sSortilin ve ADAM-10 arasındaki anlamlı istatistiksel pozitif korelasyon her grupta mevcutken hastalık şiddeti arttıkça artan korelasyon en yüksek çok damar tıkalı grupta tespit edildi. Ayrıca hasta grubunda sSortilin ile trigliserid, Apo B ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. sSortilin ile trigliserid, Apo B ve CRP arasındaki gözlenen pozitif korelasyon aterosklerotik süreçte sortilinin hem plazma lipit düzeylerini artırmada hem de inflamatuvar yanıtta etkili olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte sSortilin ve ADAM-10 koroner arter hastalığı için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gibi hâlihazırda kullanılan risk faktörlerine eklenerek yeni bir risk değerlendirilmesinde de umut vadedebilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, sSortilin, ADAM-10

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF SERUM sSORTILIN AND ADAM LEVELS IN THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY DISEASE AND SEVERITY

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality and morbidity in our country as well as in the world. Atherosclerotic plaque formation which is the main component of lipid is a multifactorial progressive process which constitutes the pathophysiology of CAD. Some new biomarkers are recommended to evaluate this process accompanied by chronic inflammation. This study was designed to investigate the potential prognostic biomarker potential of sSortilin, and ADAM-10 levels which are thought to have a primary role in its formation in the evaluation of clinical course of CAD risk and severity. In order to determine the relationship between these parameters and the severity of the disease, we classified the patients into two groups as single vessel and multi vessel occlusion according to their coronary angiographic findings. 136 patients who were diagnosed with coronary artery disease and underwent angiography at the Clinic Cardiology of Faculty of Medicine in Recep Tayyip Erdoğan University were enrolled in the study. 41 of these patients were single vessel and 95 patients had multiple vessel occlusion. 39 healthy individuals with demographic characteristics similar to subgroups of patients will be the healthy control group of the study. Serum levels of sSortilin and ADAM-10 of the patients and control groups were measured by ELISA. The sSortilin and ADAM-10 levels were found to be higher in the patients than in controls but not statistically significant. Although sSortilin values increased as the severity of the disease increased, it was not statistically significant. The statistically significant positive correlation between sSortilin and ADAM-10 was found in each group, and as the severity of the disease increased, the highest correlation was detected in the multi-vessel occlusion group. In addition, the positive correlation between sSortilin and triglyceride, Apo B and CRP was found in the patient group. This correlation between sSortilin and triglyceride, Apo B and CRP suggests that sortilin may be effective in both increasing plasma lipid levels and in inflammatory response in the atherosclerotic process. We think that sSortilin and ADAM-10 may be used as a biomarker for prediction of CAD risk, and might be added to the already used risk factors as a new risk assessment in the future.

Key words: Coronary artery disease, sSortilin, ADAM-10

İÇİNDEKİLER

TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖNSÖZ	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	4
2.1.4. Koroner arter hastalığı tanı yöntemleri.....	5
2.1.5. Koroner arter hastalığı şiddeti ve Gensini skorlama sistemi	6
2.2. Koroner Arter Yapısı ve Histolojisi	7
2.3. Ateroskleroz	10
2.3.1. Ateroskleroz oluşum hipotezleri.....	10
2.3.1.1. Lipit hipotezi.....	10
2.3.1.2. Monoklonal hipotez	11
2.3.1.3. Hasara cevap hipotezi	12
2.3.2. Ateroskleroz patofizyolojisi	14
2.4. A Disintegrin and Metalloproteinaz (ADAM).....	17
2.4.1 ADAM-10.....	23
2.4.1.1. ADAM-10 yapı ve fonksiyonu	23
2.4.1.2. ADAM-10 ve ateroskleroz gelişim mekanizması.....	24

2.5. Sortilin.....	27
2.5.1. Sortilin yapı ve fonksiyonu	27
2.5.2. Sortilin ve ateroskleroz gelişim mekanizması	29
2.5.3. Çözünebilir sortilin (sSortilin).....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	33
3.1. Hasta Seçimi.....	33
3.2. Kullanılan Cihaz, Kit ve Kimyasallar	34
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	34
3.4. Biyokimya, Lipit Profili, Hemogram ve IL-6 Ölçümü	34
3.5. sSortilin ve ADAM-10 ELISA Kitlerinin Çalışma Protokolü	35
3.6. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	37
4.2. ADAM-10 ve sSortilin Ölçümlerinde Yaş ve Cinsiyet Değişkenlerinin İncelenmesi	46
4.3. ADAM-10 ve sSortilin ile Kronik Hastalık İlişkisi	47
4.4. ADAM-10 ve sSortilin Düzeylerine İlaç Kullanımının Etkisi.....	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Gensini skorunda yüzde (%) darlık derecesinin puan karşılığı
- Şekil 2.** Gensini skorunda lezyon yerinin katsayısı
- Şekil 3.** Tunica intima-media-adventisya tabakaları
- Şekil 4.** Normal koroner arter duvarı histolojisi
- Şekil 5.** Ateroskleroz oluşumunda hasara cevap hipotezi
- Şekil 6.** Normal ve aterosklerotik arter görüntüsü
- Şekil 7.** Damar duvarında LDL birikimi ve oksidasyonu
- Şekil 8.** Düz kas hücre migrasyonu ve fibröz başlık oluşumu
- Şekil 9.** Adamalizin alt ailesi üyeleri olan SVMP, ADAM ve ADAMTS'nin genel yapısı
- Şekil 10.** ADAM üyeleri arası bazı yapısal farklılıklar
- Şekil 11.** ADAM'ların otokrin, parakrin ve jukstakrin etki mekanizmaları
- Şekil 12.** ADAM'ların Ektodomain shedding(1) ve RIPPING fonksiyonu(2)
- Şekil 13.** ADAM-10'un inflamasyonda, lökosit adezyonunda ve lökosit transmigrasyonunda etkisi
- Şekil 14.** ADAM substratları ve ateroskleroz oluşumundaki rolleri
- Şekil 15.** Vps10p domain reseptör ailesi üyeleri
- Şekil 16.** Sortilinin karaciğer lipit metabolizması üzerine ileri sürülen etkileri
- Şekil 17.** Sortilinin makrofaj lipit metabolizması üzerine muhtemel etkileri
- Şekil 18.** Sortilinin rol aldığı kardiyovasküler risk mekanizmaları
- Şekil 19.** Kontrol grubunda IL-6 ve CRP korelasyon grafiği (p:0,000 ve r:0,545)
- Şekil 20.** Tüm hasta grubunda IL-6 ve CRP korelasyon grafiği (p:0,001 ve r:0,313)
- Şekil 21.** Kontrol ve hasta grubunun serum ADAM-10 ve sSortilin düzeyleri
- Şekil 22.** Tüm hasta grubunda sSortilin-Trigliserid korelasyon grafiği(p:0,01 ve r:0,260)
- Şekil 23.** Tüm hasta grubunda sSortilin-Apo B korelasyon grafiği (p:0,011 r:0,254)
- Şekil 24.** Tüm hasta grubunda sSortilin-CRP korelasyon grafiği (p:0,005, r:0,321)
- Şekil 25.** Hasta gruplarının Gensini skoru ortalamaları
- Şekil 26.** ADAM-10 ve sSortilin değerlerinin hasta grupları arası karşılaştırması
- Şekil 27.** Çok damar tıkalı grupta ADAM-10 ve sSortilin korelasyon grafiği (p:0,009 ve r:0,328)

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Kontrol ve hasta grubunun sayı, yaş ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 2.** Kontrol ve hasta grubunun demografik özellikleri
- Tablo 3.** Kontrol ve hasta grubunun lipit profili değerleri
- Tablo 4.** Kontrol ve hasta grubunun sSortilin, ADAM-10, IL-6 ve CRP değerleri
- Tablo 5.** Kontrol ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılan tek ve çok damar tıkalı grupların demografik verileri
- Tablo 6.** Kontrol ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılan tek ve çok damar tıkalı grupların lipit profili ve diğer parametreleri
- Tablo 7.** Cinsiyetin ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi
- Tablo 8.** Hipertansiyon ve DM'nin ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi
- Tablo 9.** İlaç kullanımının ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADAM:** A Disintegrin and Metalloproteinase
ADAMTS: Trombospondin motifli ADAM
APP: Amiloid Prekürsör Protein
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BDNF: Brain-derived neurotrophic factor
DM: Diyabetes Mellitus
EDRF: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
EKG: Elektrokardiyogram
ESM: Ekstraselüler Matriks
EV: Ekstraselüler Vezikül
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
GWAS: Genome-Wide Association Study
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IVUS: İntravasküler Ultrasonografi
JAM-A: Junctional Adhesion Molecules-A
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
M6PR: Mannoze 6 Fosfat Reseptörü
M-CSF: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MR: Manyetik Rezonans
NO: Nitrik Oksit
NT-3: Nörotensin Reseptör-3
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
pNGF: Pro Sinir Büyüme Faktörü

Scavenger reseptör: Çöpçü reseptör
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
sSortilin: Çözünebilir Sortilin
SVMP: Yılan Zehiri Metalloproteinaz
TACE: TNF- α Dönüştürücü Enzim
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF- α : Doku Büyüme Faktörü- α
TGN: Trans-Golgi Ağı
TIMP: Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri
TNAP: Dokuya Spesifik Olmayan Alkalen Fosfataz
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
Vps10p: Vakuolar Protein Sorting 10 Protein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalite nedenlerinin başında yer almaktadır. Bugünkü bilgiler ışığında koroner arter hastalığı gelişiminde ateroskleroz çok büyük öneme sahiptir.

Ateroskleroz multifaktöriyel ve çok aşamalı bir süreç olup başlangıcından son dönemine kadar her aşamasında progresyon gösteren kronik inflamasyon rol almakta ve eşlik eden her risk faktörü de bu inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunmaktadır.¹

Lokal ve akut inflamasyonun hissedilmesi ve saptanması ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı gibi belirtiler vermesi sebebiyle kolayken kronik inflamasyon bu belirtileri vermediğinden kolay saptanamaz. Fark edilmeden çok uzun süre sessiz ve sinsî bir şekilde vücuda zarar veren bir süreç olarak devam eder. Kronik inflamasyonda salınan inflamatuvar sitokinler başta koroner arter hastalığı olmak üzere pek çok kronik/dejeneratif hastalık sürecinde de rol alır.

Günümüzde koroner arter hastalığı oluşumunda değiştirilebilen ve değiştirilemeyen birçok risk faktörü tanımlanmış olup yeni risk faktörleri üzerinde de çalışmalar devam etmektedir

Son yıllarda yapılan geniş çaplı genom çalışmalarında (Genome-Wide Association Study, GWAS) düzeltilebilir risk faktörlerinden biri olan yüksek kolesterol düzeyleri ile ilişkili gen bölgeleri tespit edilmiştir. Özellikle kromozom 1p13 lokusunda yer alan SORT1 geni üzerinde durulmaktadır.² Bu gen tarafından kodlanan Sortilin proteininin endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve plazma zarı aracılığı ile bazı biyomoleküllerin trafiğine aracılık ettiği ve özellikle düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein, LDL) fraksiyonlarının olgunlaşmasında ve degradasyonunda önemli etkisinin olduğu ortaya konmuştur. Literatürde sortilin plazma lipit düzeylerini artırdığı yönünde çalışmalar olduğu kadar azalttığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı deney hayvan modelleri kullanılarak makrofaj ve hepatosit membranındaki sortilin lipit metabolizması üzerinden ateroskleroza etkisi incelenmiş olup son yıllarda sortilin inflamatuvar mekanizmalar ve direkt vasküler kalsifikasyon yoluyla ateroskleroz oluşturduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. ADAM-10 (A Disintegrin and Metalloprotease-10) ise hücrede sortilin dâhil birçok substratı olan bir

enzimdir. Membran proteini olan sortilini keserek ektodomain kısmının salınmasında görev alır.

Bu çalışmada koroner anjiyografik görüntüleme sonrası tanısı konmuş koroner arter hastalarında sortilinin serumda bulunduğu form olan çözünebilir sortilin (soluble sortilin, sSortilin) ve bu formun oluşumunda etkin olduğu bildirilen ADAM-10 düzeylerinin kontrol grubuna göre değişimi belirlenmeye çalışılmıştır. Böylelikle sortilin etkisinin ADAM-10 aktivitesiyle ilişkilendirilmesi aracılığıyla koroner arter hastalığı ve şiddetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalık şiddetini göstermesi açısından tıkalı damar sayısı ve Gensini skoru üzerinden oluşturulan gruplar kullanılmıştır. İnflamatuvar durumu göstermesi açısından da pro-inflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) ve CRP çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

2.1.1. Tanımı

Koroner Arter Hastalığı (KAH), kalp kasını besleyen koroner arterlerin daralma veya tıkanması ile perfüzyonun bozulmasına bağlı ortaya çıkan hastalıklardır. Klinik olarak anjina pektoristen ani kardiyak ölüme kadar çeşitli semptom ve bulgularla karşımıza çıkan kronik bir hastalıktır. KAH'ın nedenlerine bakıldığında çok büyük bir kısmını aterosklerotik süreç sonucunda koroner arterlerin tıkanması oluştursa da nadir olarak ateroskleroz dışında nedenler de KAH oluşumuna sebep olmaktadır. Bunlar; konjenital anomaliler, travma, spazm, emboli, diseksiyon, arteritler, metabolik hastalıklar, polistemi veya trombositoz gibi hiperkoagülabiliteye sebep olan hastalıklar ve uyuşturucu madde kullanımı olarak sayılabilir.³⁻⁵

2.1.2. Epidemiyoloji

KAH tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalite ve morbidite nedenleri arasında birinci sıradadır. Dünya Sağlık Örgütü verileri tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) ölüm oranının 1990 yılından 2020 yılına gelindiğinde %28,9'dan %36,3'e yükseleceğini öngörmektedir. KVH'dan ölümlerin yaklaşık %50'si ise koroner arter hastalığına bağlıdır.⁶ Türkiye'de 1990 yılında başlayan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) kohort çalışmasının 26 yıllık izlem verileri de ülkemizde KAH'a bağlı ölümlerin %42'lik bir oranla ilk sırada olduğunu göstermektedir. Ölüm nedenlerine bakıldığında ise KAH'ı %24 ile kanser ve %12 ile serebrovasküler hastalıklar takip etmektedir. Ülkemizde KAH sıklığı her 10-12 yılda iki katına çıkmaktadır.⁷

KAH prevalansı ve tedavisinin ülkeler için ekonomik yükü değerlendirildiğinde ve KAH'a bağlı ölümlerin kişilerin en verimli olduğu orta yaş ve erken yaşlılık döneminde olması KAH'ı tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir.

KAH'a bağlı ani ölümler sık olmasına rağmen, asıl sebebi olan ateroskleroz uzun soluklu bir süreçtir. Çok erken yaşlarda başlayıp etkisi yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Progresif bir hastalık olan KAH'ın oluştuktan sonra etkin ve kesin bir

tedavisi olmaması sebebiyle araştırmalar KAH oluşumunu hızlandıran risk faktörlerini belirleyip bunlardan korunma ve bu risk faktörlerini azaltma yolları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

2.1.3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

KAH risk faktörleri 1948 yılında Framingham Kalp Çalışması öncülüğünde tanımlanmaya başlanıp daha sonra birçok çalışmada da doğrulanmıştır. Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönüşmesini kolaylaştıran ve bir araya geldiklerinde riskin kümülatif olarak artmasına sebep olan etkenlerdir.⁸

KAH risk faktörlerinin tanımlanması hem primer koruma (asemptomatik hastalarda koroner arter hastalığının önlenmesi) hem de sekonder koruma (bilinen hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi) için çok değerlidir.

Risk faktörleri değiştirilebilen, değiştirilemeyen ve yeni risk faktörleri olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır.^{9,10}

- **Değiştirilebilen risk faktörleri:** Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, aterojenik diyet, fiziksel inaktivite; yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen dislipidemiler, hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), insülin direnci, metabolik sendrom.
- **Değiştirilemeyen risk faktörleri:** Yaş, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta KAH öyküsü.
- **Yeni risk faktörleri:** Lipoprotein a yüksekliği, hiperhomosisteinemi, trombotik ve inflamatuvar faktörler [hsCRP, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekroz faktör α (TNF- α) vb]

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı “Koroner Kalp Hastalığı ve Tedavi Kılavuzu” nda yer alan risk faktörleri ise şu şekilde tanımlanmıştır.¹¹

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
7. Diyabetes mellitus (DM bir risk faktörü olmanın yanı sıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)

2.1.4. Koroner arter hastalığı tanı yöntemleri

KAH tanısı için günümüzde çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bir taraftan biyokimyasal yeni belirteçler araştırılırken diğer taraftan teknolojinin ilerlemesiyle yeni yöntemler geliştirilmeye devam etmektedir.

Tanıda; anamnez ve fizik muayene, elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzimler, egzersiz stres testi, ekokardiyografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), intravasküler ultrason (IVUS), konvansiyonel koroner anjiyografi kullanılmaktadır.

Konvansiyonel koroner anjiyografi ilk kez 1959 yılında yapılmış olup günümüzde hala KAH tanısında, tedavi plan ve uygulamasında altın standart olarak kabul görmektedir.¹² Koroner anjiyografi, periferik bir arterden kateter yardımıyla kontrastlı madde verilerek koroner arterlerin lümeninin radyografik olarak değerlendirilmesini sağlar. Bu değerlendirme sonucunda hastaya KAH tanısı konulabildiği gibi, gerekli olduğu durumlarda balon anjiyoplasti, stent vb. revaskülarizasyon işlemleri de uygulanabilmektedir. Ancak bu tekniğin işleme bağlı morbidite (%1,5) ve mortalite (%0,2) riski içermesi, invaziv bir yöntem olması, damar duvarında plak oluştuktan sonra damar lümeninde belirgin daralma olmadan plağın duvar dışına doğru büyüdüğü pozitif remodelingi gösterememesi, kısa da olsa hastanede yatış gerektirmesi dezavantajlarıdır.¹³

İnvaziv olan bu yöntem bazı durumlarda sadece KAH'ın varlığı ve yaygınlığının tespiti için yapılmaktadır. Anjiyografi sonucunda birçok skorlama sistemi (CASS-50, CASS-70, Gensini, Duke Jeopardy, Friesinger, Jenkins skoru vb) kullanılarak hastanın KAH şiddeti ve yaygınlığı hakkında fikir edinilebilmektedir.¹⁴ Günümüzde KAH açısından düşük ve orta risk grubundaki kişilere koroner BT anjiyografinin, yüksek risk

grubundaki kişilere ise aynı seansta tedavi imkanı sağladığı için konvansiyonel koroner anjiyografının önerildiği çalışmalar mevcuttur.¹⁵

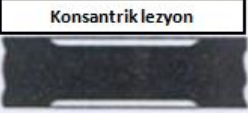





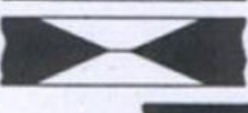

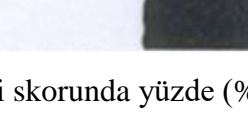



Dünyada KAH sıklığı düşünüldüğünde yeni biyokimyasal belirteçlere ve non-invaziv görüntüleme yöntemlerine olan yönelimler giderek artmaktadır.

2.1.5. Koroner arter hastalığı şiddeti ve Gensini skorlama sistemi

Skorlama sistemleri, hastanın koroner arter lezyon yaygınlığını ve şiddetini değerlendirirken aynı skora sahip hastaların karşılaştırılmasına da imkân sağlamaktadır. Böylelikle skor değerlendirmesi hasta izlemi ve hastalık progresyonundan tedavi algoritmasına kadar birçok verinin elde edilmesinde yardımcı olmaktadır.

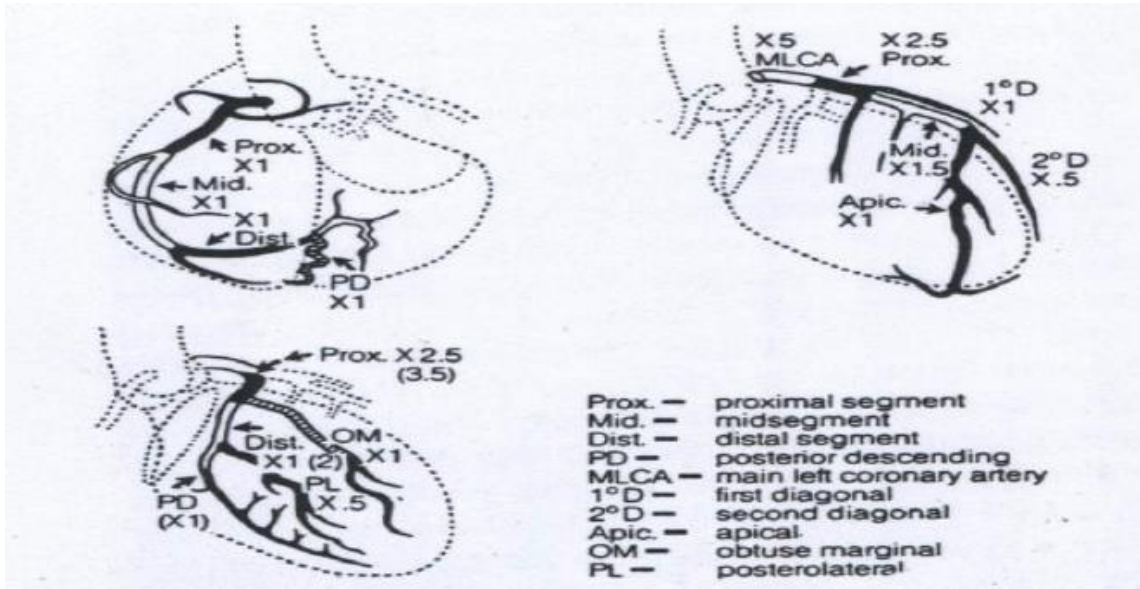
Selzer, medikal veya cerrahi tedavi seçiminde kullanmak üzere hastaları gruplara ayırmış. Bu grupları tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı şeklinde tariflemiştir.¹⁶ Daha sonrasında Gensini tarafından geliştirilen sınıflandırmada koroner lümenin darlık derecesi ve darlığın lokalizasyonu dikkate alınmıştır.¹⁷ Gensini sınıflaması günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemidir.

Bu skorlama sisteminde fonksiyonel koroner arter darlığı %25, 50, 75, 90, 99 ve 100 olanlarda şiddet skoru sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olarak verilmiştir. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %1-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 1).

%	Konsantrik lezyon	Eksantrik lezyon	Puan
1-25			1
26-50			2
51-75			4
76-90			8
91-99			16
100			32

Şekil 1. Gensini skorunda yüzde (%) darlık derecesinin puan karşılığı

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment ve katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için 5, sol ön inen koroner arter (LAD) proksimal için 2.5, mid 1.5, apikal 1, diagonal 1 için 1 ve diagonal 2 için 0.5; sirkümfleks arter (CX) proksimali için 2.5, distali için 1, obtus marjin (OM) için 1 ve eğer sol dominant ise arka inen arter (PDA) için 1, posterolateral arter (PL) için 0.5 segmentlerine; sağ koroner arter (RCA) proksimali için 1, mid 1, distal 1 ve PDA için 1 ile çarpılır (Şekil 2).

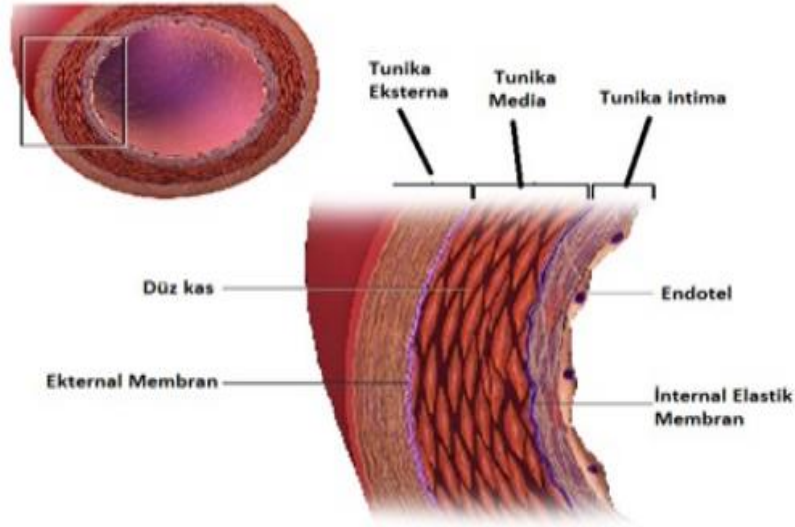


Şekil 2. Gensini skorunda lezyon yerinin katsayısı

Aynı zamanda koroner aterosklerozun doğuracağı klinik sonuçlar açısından lümen daralmasının derecesinden ziyade inflamasyonun şiddetinin daha önemli olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.^{18,19}

2.2. Koroner Arter Yapısı ve Histolojisi

Koroner arter duvarı tunica intima, tunica media ve tunica adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur (Şekil 3).



Şekil 3. Tunika intima-media-adventisya(eksterna) tabakaları

Tunika İntima: Lümeni çevreleyen, tek sıralı endotel hücrelerin dizildiği en içteki katmandır. Ayrıca endotel hücrelerini destekleyen ince bir bağ doku tabakası olan subendotelyal matriks ve internal bazal membran da bulunur. Endotel hücre; arter ile lümen arasında fiziksel bariyer görevi yaptığı gibi salgıladığı maddeler ile de metabolik olarak aktiftir. Endotel hücre kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan ve yaşam boyu travmaya maruz kalan vücudun en büyük endokrin organıdır. Başlıca endotel hücre fonksiyonları;

- Vasküler lümen ile arter duvarı arasında bariyer görevi görür.
- İnternal bazal membranı oluşturan proteinleri sentezler.
- Platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet-derived Growth Factor, PDGF) gibi mitojenik ve kemotaktik maddeleri sentezleyerek düz kas hücrelerini uyarır.
- Endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endothelium-derived Relaxing Factor, EDRF), Nitrik oksit (NO), Endotelin, Anjiyotensin II salınımıyla vasküler tonus regülasyonunda önemlidir.
- NO ile trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engelleyerek antiagregan etki oluşturur.
- Prostatiklin (PGI₂) gibi antitrombojenik maddelerin salınımını yapar.
- Hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III'ün trombine bağlanarak inaktif hale gelmesini sağlar. Yine hücre yüzeyindeki

trombomodulin trombine bağlanarak protein S ve protein C'yi aktive ederek antitrombotik özellik gösterir.

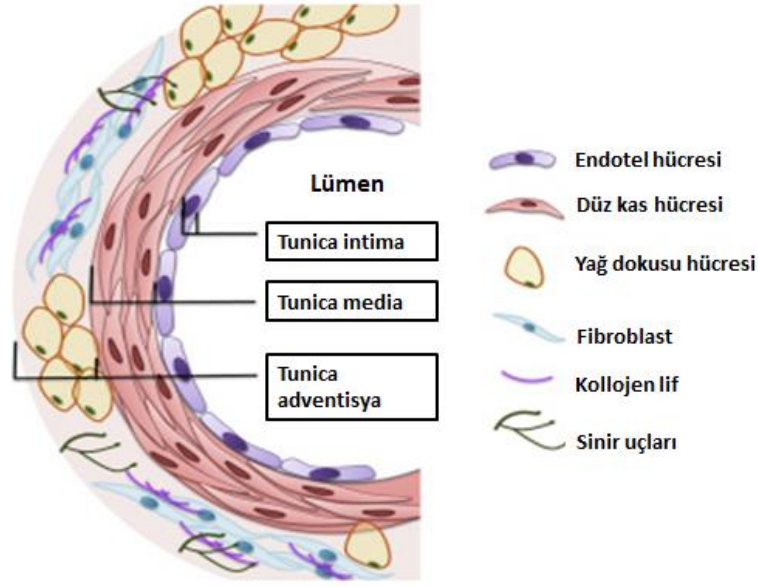
- Trombüs oluşmaya başladığında ise doku plazminojen aktivatörlerini üreterek fibrinolitik mekanizmayı devreye sokar.
- LDL'nin bağlanarak içeriye alınmasına aracılık eden LDL reseptörleri taşıır.
- Endotelial lipaz salgılar. Endotelial lipazın başlıca fosfolipaz aktivitesi vardır, trigliserit hidroliz aktivitesi göreceli olarak daha azdır.

Endotel hücreleri normal durumda hem bariyer görevini yerine getirir hem de antitrombotik bir yüzey oluşturarak damarda homeostazisi sağlar. Fakat endotel hücreleri hasar gördüğünde bariyer yeteneği kaybolur. Hücreler ve diğer maddeler subendotelial aralığa geçer ve metabolik aktivitesi değişen endotel aşırı miktarda kemotaktik faktör salgılamaya başlamaktadır.²⁰

Tunica Media: Düz kas hücrelerinden oluşmuş, arter duvarının en geniş tabakasıdır. Düz kas hücrelerinin temel görevi damar tonusunu sağlamaktır. Membrana elastica interna ile tunica intima'dan, membrana elastica eksterna ile tunica adventisya'dan ayrılır. Yapısında düz kas hücrelerine ek olarak kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikan bulunmaktadır. Bu tabakanın üst 1/3'ü damar lümeninden, alt 2/3'ü vazo vasorumlardan beslenir.

Aterosklerozda buradaki düz kas hücreleri membrana elastica internayı aşarak media tabakasından intima'ya geçip fibroproliferatif süreçte önemli rol oynar. Bu yüzden düz kas hücrelerinin intima'da birikmesi lezyonun ilerlediğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{21,22}

Tunica Adventisya: En dışta yer alan gevşek bağ dokusu yapısındaki tabakadır. Bu tabaka kollajen lifler, elastik lifler, fibroblastlar, adipositler, vazo vasorumlar, sinir uçları ve lenfatik kanalları içermektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Normal koroner arter duvarı histolojisi

2.3. Ateroskleroz

Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zamanla lipit birikiminin artmasıyla damarların tamamen tıklandığı düşünülmüştür. Daha sonra damarların metabolik olarak aktif yapılar olduğunun keşfedilmesiyle ateroskleroz gelişimiyle ilgili farklı hipotezler ortaya konulmuştur. Günümüzde üzerinde durulan ve en çok kabul gören hipotez hasara cevap hipotezidir.

2.3.1. Ateroskleroz oluşum hipotezleri

Ateroskleroz oluşumu ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür başlıca hipotezler: Lipit hipotezi, Monoklonal hipotez ve Hasara cevap hipotezi'dir.

2.3.1.1. Lipit hipotezi

Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olmaktadır. Kolesterol/Fosfolipit oranı endotelial plazma membranında yükseldiği zaman membran viskozitesi artar. Daha visküz veya daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz ve bariyer özelliğini yerine getiremez. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit-endotel adezyonunda da değişikliğe yol açabilmektedir. Monositler hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanır. Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL'nin, bu aktive hücrelerce oluşturulmuş

serbest radikallere maruz kaldığı ve okside olduğu varsayılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipitlere etki etmesiyle lipit peroksidasyon ürünleri oluşur. Bunlar reseptör bağlama özelliklerini değiştirecek şekilde LDL'nin apo B'siyle reaksiyona girer ve onları bozar. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL çöpçü reseptör (scavenger receptor, SR) SR-A1, SR-A2 denilen bir reseptör sınıfı aracılığıyla makrofajlar tarafından alınır. Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipitle dolu hale gelir ve köpük hücreleri oluşur.

Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL (ox LDL) aşağıdaki yollarla aterogenez oluşumuna katkıda bulunur:

- LDL reseptöründen farklı olan SR-A1 ve SR-A2 aracılığıyla makrofajlarca fazla miktarda hücre içine alınır.
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
- Monosit adezyonunu artırır.
- Lezyon alanındaki makrofajların motilitesini engelleyerek makrofajların orada toplanmasına neden olur.
- Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır.
- Endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine sitotoksiktir.
- İmmünojeniktir.

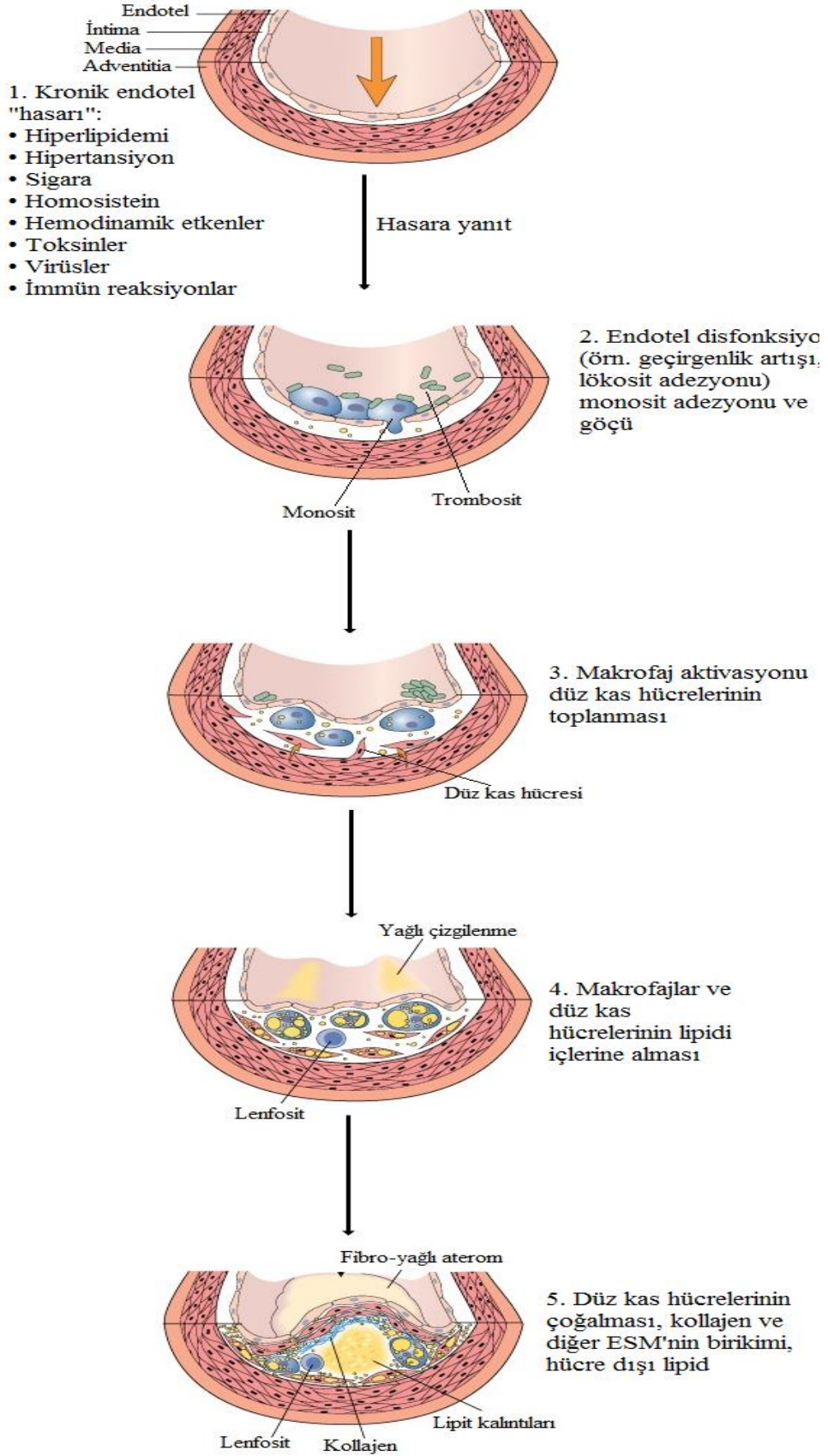
İnsandaki aterosklerozun tüm bileşenleri hayvanlarda yağ içeriği çok yüksek diyetler verilerek ya da lipit metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ve insanlarda yüksek lipit düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde sonuçlar lipit hipotezini destekler niteliktedir.

2.3.1.2. Monoklonal hipotez

Bu hipotez Benditt'in aterosklerotik plaktaki tüm düz kas hücrelerinin aynı tipte olduğunu göstermesiyle ortaya çıkmıştır. Virüslerin, kimyasal/fiziksel ajanların, mutajenlerin ve diğer uyarıların hücre çoğalmasını tetikleyerek oluşturdukları benign neoplazilerin aterosklerotik lezyonu meydana getirdiği öne sürülmektedir. Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki tüm hücrelerin kaynağı tek bir düz kas hücrelidir.²³ Son yıllarda monoklonal hipotezin aterogenezin erken evrelerinden ziyade daha geç dönemlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.3.1.3. Hasara cevap hipotezi

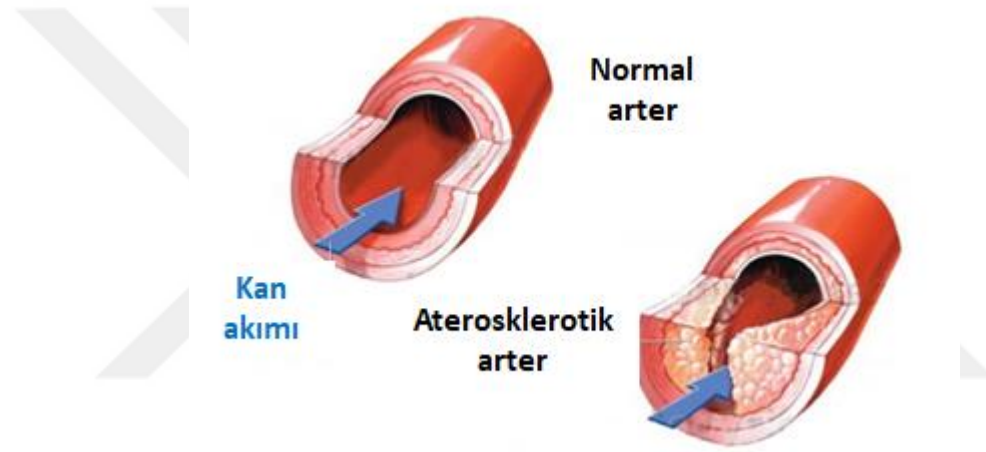
Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin en önemli noktasıdır. Ross ve Glomset tarafından oluşturulmuştur. Bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi vb) endotelde işlevsel bozukluğa yol açmakta ve tüm bu etkenlere karşı ortaya çıkan inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt hipotezin temelini oluşturmaktadır. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değiştirirken, önemli hücrel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır (Şekil 5). Endotel permeabilitesindeki değişim, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel disfonksiyonunun göstergelerindedir.²⁴



Şekil 5. Ateroskleroz oluşumunda hasara cevap hipotezi

2.3.2. Ateroskleroz patofizyolojisi

Ateroskleroz yıllar içinde oluşan kronik bir süreçtir ve Batı toplumundaki ölümlerin yaklaşık %50'sinde rol oynar.²⁵ Ateroskleroz bulguları insan aortasında sıklıkla erken yaşlarda bulunmasına karşın aterosklerotik plakların (aterom) oluşumuyla patolojik hale gelir. Bu plaklar damarları tromboza yatkın hale getirerek organ iskemisine ve enfarktüslere yol açar.²⁶ Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasında lipitlerin, düz kas hücrelerinin, makrofajların ve bağ dokunun progresif birikimi ile karakterize olup luminal daralmaya ve perfüzyonda azalmaya neden olur (Şekil 6).



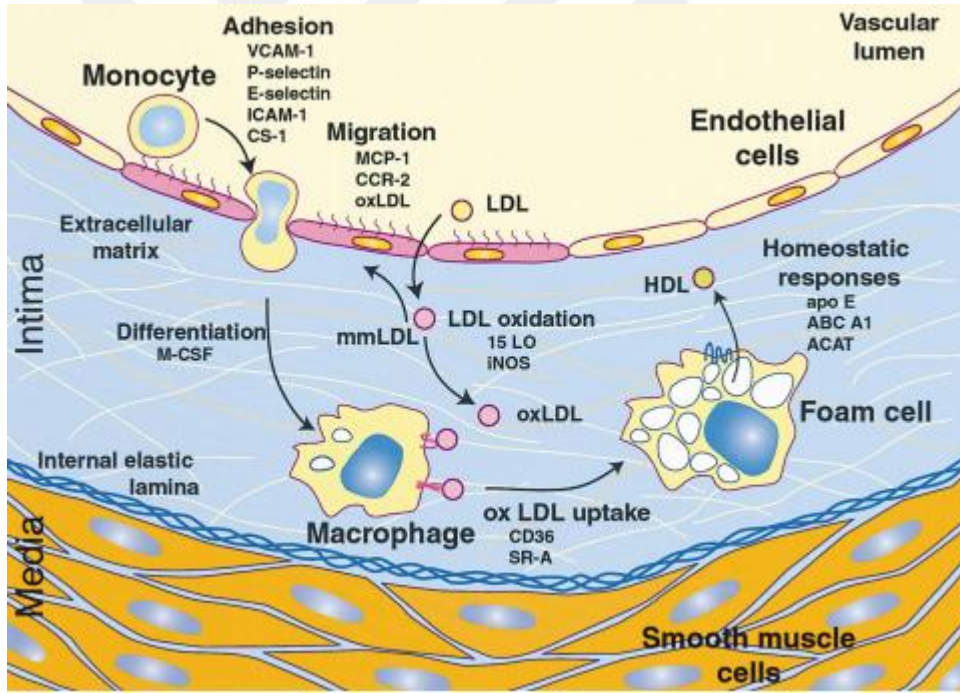
Şekil 6. Normal ve aterosklerotik arter görüntüsü

Aterosklerozun kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, mevcut veriler aterosklerozun vasküler duvar hasarına verilen kronik inflamatuvar bir cevap olduğunu ileri süren hasara cevap hipotezini kuvvetle desteklemektedir.²⁷

İnsan ve deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen histopatolojik bulgular, endotel ve inflamatuvar hücrelerin kimyasal ve inflamatuvar mediatörlerle etkileşerek aterosklerotik plakların gelişimini artırdığını göstermektedir. Bu süreç endotel hücreleri hasarlandığında veya hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, türbülant kan akımına bağlı disfonksiyonel hale geldiğinde oluşan vasküler hasarla başlar. Hasarlı damar endotelinin dolaşımdaki lipitlere karşı geçirgenliği artmıştır ve hasarlı endotel zemininde yüksek kolesterol seviyeleri lipoproteinlerin birikmesini kolaylaştırır. Özellikle LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein, VLDL) arteriyel intimada birikir.²⁸ Ayrıca ApoB içeren LDL'nin arteriyel duvar proteoglikanlarına yüksek

afinitesi vardır.²⁹ Hiperkolesterolemiye ve/veya ApoB içeren lipoproteinlerin yüksekliğine bağlı olarak arteriyel duvarlarda lipit birikimi, aterosklerotik lezyonların patogenezinde önemlidir. Aterosklerozun ilerlemesinde kolesterol birikimi temel rol oynadığı için kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde özellikle ApoB taşıyan lipoproteinlerin (LDL ve VLDL) kandaki seviyelerinin düşürülmesi önceliklidir.

Lezyon başladıktan sonra intimada biriken LDL, endotel hücreleri, lipooksijenaz ve homosistein oto-oksidasyonu ile oluşan serbest radikaller tarafından okside edilir. Okside LDL'nin oluşumu lezyon progresyonunda esastır. Okside LDL endotelial hücrelere toksiktir, ayrıca intimal hasara ve takiben kolesterolden zengin lipoproteinlerin birikimine yol açar. Proinflamatuvar sitokinlerin salındığı inflamatuvar cevaba neden olur ve inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine göçünü sağlar (Şekil 7).



Şekil 7. Damar duvarında LDL birikimi ve oksidasyonu

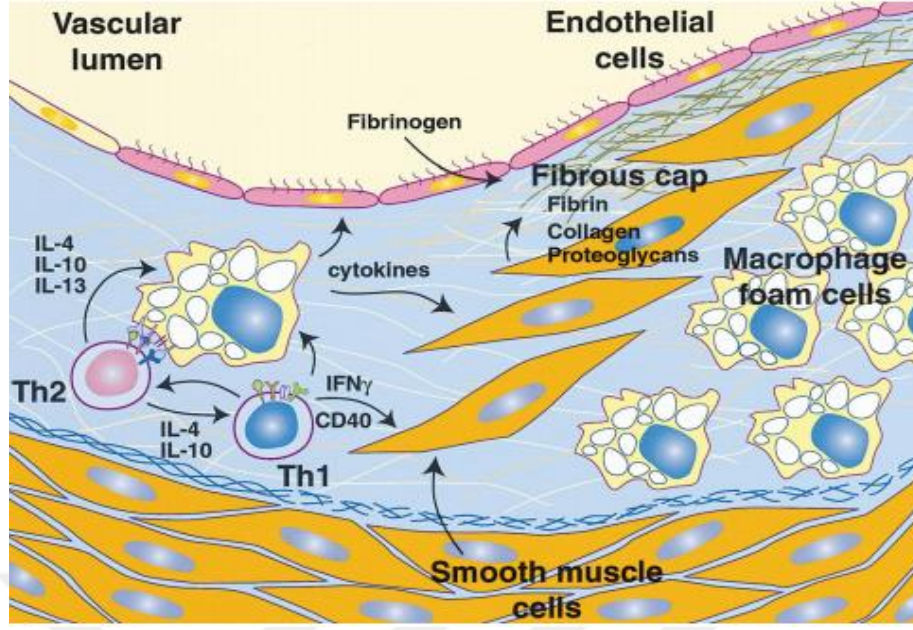
İlk toplanan lökosit türü, nötrofiller ve monositlerdir ve başlangıç lezyonu çevresinde proinflamatuvar ortam oluşturarak erken aterogenezde kritik rol oynarlar.³⁰

Monositlerin aktive makrofajlara maturasyonu, lezyon progresyonunda yine anahtar adımlardan biridir. Makrofaj çöpçü reseptörleri okside LDL'yi tanmasına

karşın doğal LDL'yi tanımaz ve aktive makrofajlar damar duvarında okside olmuş kolesterolden zengin lipoproteinleri hızlıca fagosite eder.²⁶ Okside LDL'lerin fazla alınması sonucu makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür. Bu hücrelerin lezyon progresyonunu artırıcı etkilerinin olduğu kabul edilmektedir.³¹ Aynı zamanda köpük hücrelerin rüptürü ve içeriklerinin salınımı inflamasyonu uyararak damar endotelinde daha ileri hasara yol açar.

Endotelyal hücre hasarı ilerledikçe özellikle T ve B lenfositler ile makrofajlar da plağa katılır. Bu hücreler, salınan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) gibi sitokinlerle aktive olurlar.³² T hücreleri ile köpük hücreleri arasındaki etkileşim, kronik inflamatuvar durumu hızlandırır ve düz kas hücrelerinin intimaya göçüne yardımcı olur (Şekil 8). Buna ek olarak, lenfositlerden ve endotel hücrelerinden salınan PDGF, fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor, FGF) ve doku büyüme faktörü- α (Tissue growth factor alpha, TGF- α) gibi büyüme faktörleri, düz kas hücre migrasyonunu ve aktivasyonunu stimüle eder.³²

Düz kaslar aterom plak merkezine göçtükten sonra proliferere olurlar, plağa stabilite ve kuvvet kazandıracak olan hücre dışı maktriiks komponentlerini biriktirmeye başlarlar.²⁵ Düz kas hücreleri, plağı damar duvarına sıkı bir şekilde sabitleyecek bir dış kılıf ve fibröz omurga oluşturmak için kollajen, elastin, proteoglikan salınımına başlar. Aterom plak büyüdükçe, merkezindeki kısım çevredeki kan akımından gittikçe izole hale gelir, oluşan hipoksi proanjyogenik sitokinlerin salınımını uyarır. Bu da plağın periferinde belirgin neovaskülarizasyona neden olur ki sonuçta plakta hemoraji meydana gelir.³³ Mikrovasküler hemorajiler ve devam eden debris birikimi, inflamasyonu, lökosit birikimini ve plak modellenmesini uyarır.



Şekil 8. Düz kas hücre migrasyonu ve fibröz başlık oluşumu

Tüm bu aşamalar damar hasarını takiben lipit ve hücre sel infiltrasyon ile başlayıp, kronik inflamasyon ve fibroze ilerleyen tam damar tıkanıklığı, tromboz, plak rüptürü veya bu üçünün kombinasyonu ile sonuçlanan bir süreç oluşturur. Bu muhtemel sonuçların her biri organ iskemisine yatkınlık yaratır. Koroner arter iskemisine bağlı hipoksi, miyokardın yüksek metabolik aktivitesi ve oksijen ihtiyacı nedeniyle kalpte hücre sel hasar riskini artırır. Böyle bir hasar koroner aterosklerozun şiddetine bağlı olarak hastalarda anjina pektoristen miyokart enfarktüsüne kadar değişkenlik gösteren bir klinik tablo ortaya çıkarır.

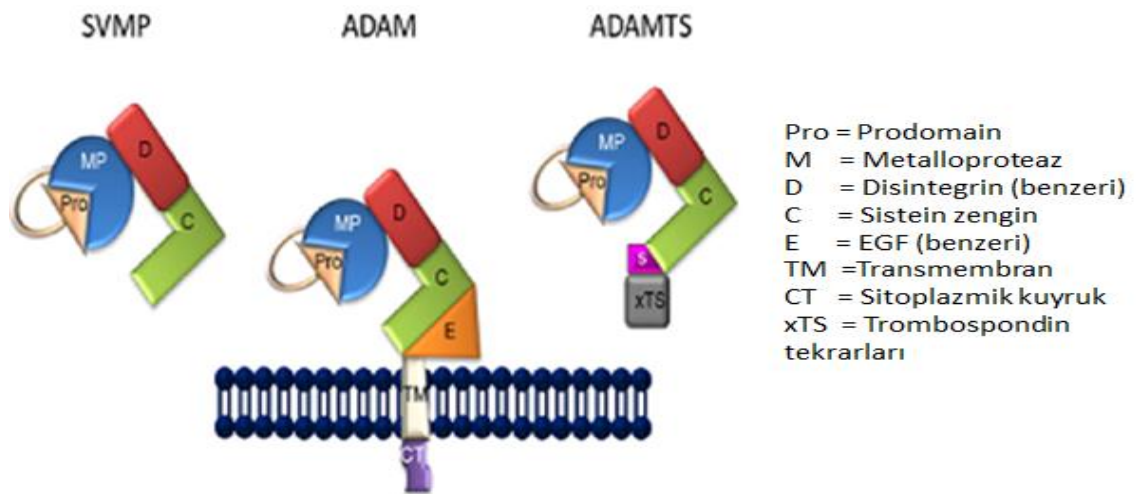
2.4. A Disintegrin and Metalloproteinaz (ADAM)

ADAM proteinleri, hücre adezyonu ile hücre yüzey reseptörlerinin ve sinyal moleküllerinin proteolizinden sorumlu moleküllerdir. Ortalama 750 aminoasit uzunluğunda olan ADAM proteinleri, yılan zehirli metalloproteinazları (Snake Venom Metalloproteinase, SVMP) ve trombospondin motifli ADAM'lar (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs, ADAMTS) ile Adamalizin alt ailesini oluştururlar. Adamalizin, Astacin ve Matris Metalloproteinaz (MMP) da Metzincin süper ailesinin üyeleridir.³⁴ Günümüzde yaklaşık 40 ADAM ailesi üyesi tanımlanmış olmasına rağmen bunların ancak yarısı proteolitik olarak aktiftir.³⁵

Fertilizasyon, embriyogenez, hücre farklılaşması, hücre migrasyonu, hücre proliferasyonu, yara iyileşmesi, sinyal iletimi, anjiyogenez, inflamasyon ve ateroskleroz gibi birçok biyolojik süreçte rol alırlar.³⁶

ADAM'lar prodomain, metalloproteinaz bölgesi, disintegrin benzeri bölge, sisteinden zengin bölge, EGF benzeri bölge, transmembran bölge ve sitoplazmik kuyruk olmak üzere farklı işlevlere sahip bölgelerden oluşan tip 1 transmembran proteinleridir.³⁷ (Şekil 9)

İlk olarak yılan venomunda trombositlerdeki α IIb β IIIa integrine bağlanarak trombosit agregasyonunu engelleyip hastada kanamaya neden olan proteini tanımlamak için disintegrin terimi kullanılmıştır.³⁸ SVMP'lere benzer şekilde ADAM'lar RGD (R:Arginin, G:Glisin, D:Aspartat) aminoasit dizisi yerine çoğunlukla ECD veya xCD dizisi (E:Glutamat, C:Sistein, D:Aspartat, x:Herhangi bir aa) içeriyor olsa da integrinlere bağlandığı için bu domainlere disintegrin benzeri domain denilmiştir.³⁹

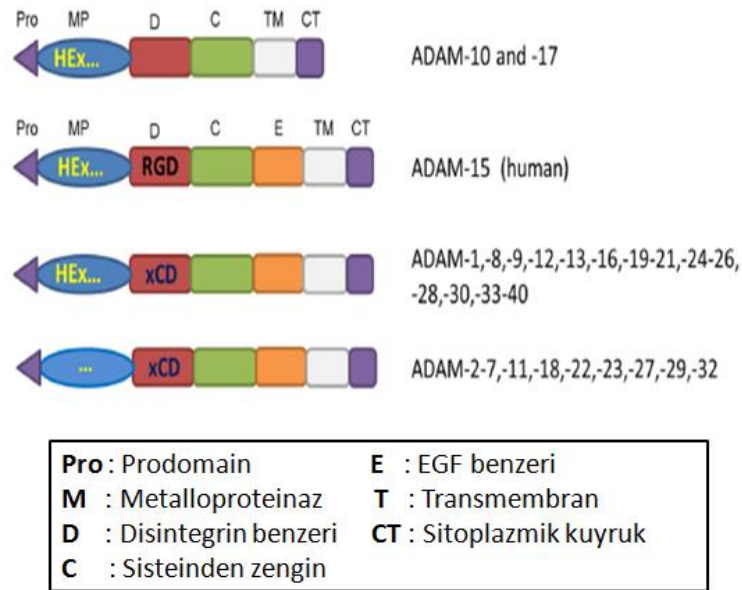


Şekil 9. Adamalizin alt ailesi üyeleri olan SVMP, ADAM ve ADAMTS'nin genel yapısı

Prodomain bölgesi golgide kesildikten sonra olgun forma dönüşürler. Metalloproteinaz bölgesi potansiyel olarak proteinaz fonksiyonuna sahip bölgedir. Katalitik olarak aktif olan ADAM'lar bu domaininde 3 histidinli, met-dönüşlü (HEXGHxxGxxHD) çinko bağlama sırasına sahiptir.⁴⁰ Disintegrin bölgesi hücre-hücre adezyon sürecinde rol alır, aynı zamanda sisteinden zengin bölgeyle beraber katalitik aktivitenin düzenlenmesi ve substrat hedeflemede etkilidir.⁴¹ ADAM'ların disintegrin benzeri bölgelerinin integrin aracılı hücre adezyonunu desteklediği gösterilmiştir.

Sisteinden zengin bölge metalloproteinaz fonksiyonun düzenlenmesinde ve substrat spesifik etkileşimlerinde görev alır. Ayrıca bakteriden izole edilmiş ADAM12'nin sisteinden zengin bölgesinin sindekan aracılı hücre adezyonunu desteklediğinin gösterilmesiyle hücre yüzey proteoglikanlarına bağlanmada da yine rolleri olduğu ortaya çıkmıştır.⁴² EGF benzeri bölgenin fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Sitoplazmik kuyruk ise ADAM'larda uzunluk ve dizi bakımından 11 ile 231 rezidü arasında değişkenlik göstermesine karşın Src Homoloji 3 (SH3) bölgesi içeren proteinler için bağlanma bölgeleri ve potansiyel fosforilasyon bölgeleri içerir.⁴³ Sitoplazmik kuyruğun, hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁴

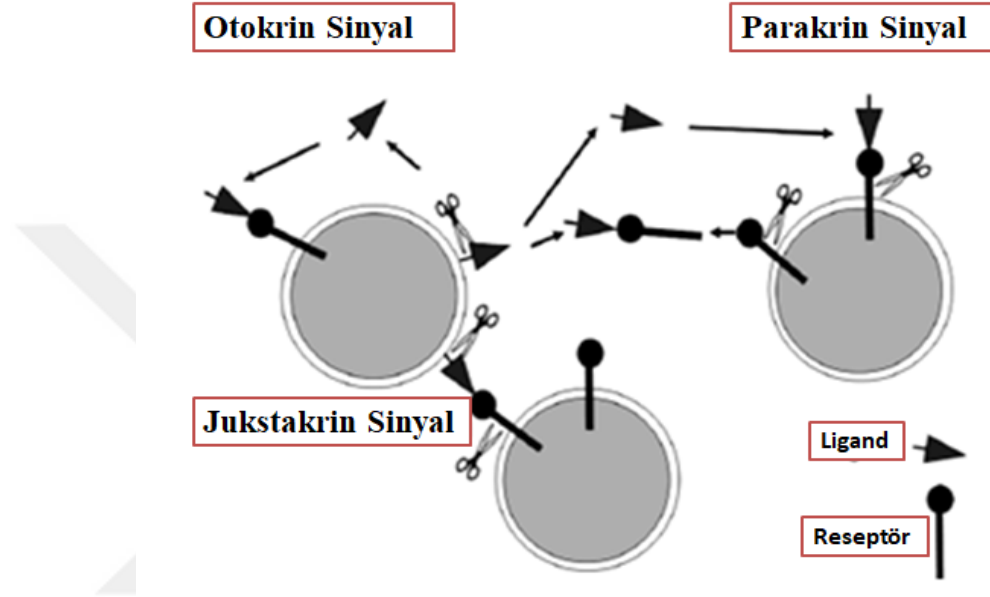
ADAM genel yapısı bu bölgelerden oluşmasına rağmen ADAM'lar arasında bazı farklılıklar vardır. Örneğin; ailenin en çok çalışılan üyeleri olan ADAM-10 ve ADAM-17 EGF benzeri bölge içermez. ADAM-15 disintegrin benzeri bölgesi SVMP'de olduğu gibi RGD aminoasit dizilimine sahiptir (Şekil 10).



Şekil 10. ADAM üyeleri arası bazı yapısal farklılıklar

Katalitik aktif olan ADAM'lar çeşitli transmembran proteinlerini ve adezyon molekülleri, sitokin/kemokin, büyüme faktörü reseptörleri gibi hücre yüzey moleküllerinin ekstraselüler domainlerini plazma membranı yakınından kesen enzimlerdir.³⁷ Böylece agonistik veya antagonistik fonksiyonlar gösteren veya

biyobelirteç olarak işlev gören çözümler molekülleri serbest bırakırlar. Bu olaya “ectodomain shedding” denir ve ADAM’lar bilinen majör “shedder”lerdir. Bu shedding olayı hücre yüzey proteinlerinin down-regülasyonunu sağlayabildiği gibi ekstraselüler sinyalizasyonda parakrin, jukstakrin, otokrin etkilere de neden olabilmektedir. ADAM’lar bu kesim fonksiyonları sebebiyle “moleküler makas” olarak da tanımlanmaktadır (Şekil 11).

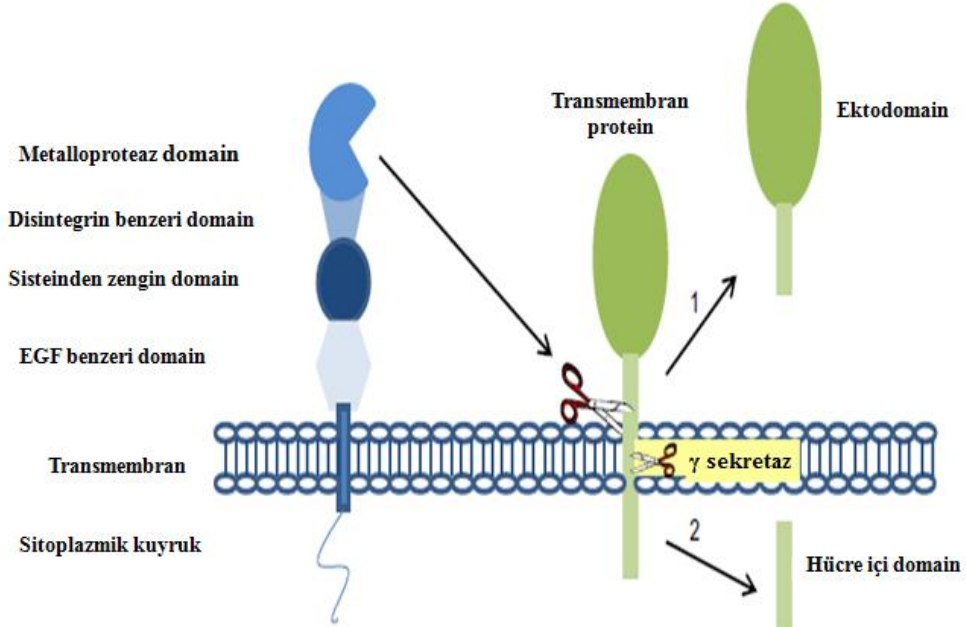


Şekil 11. ADAM’ların otokrin, parakrin ve jukstakrin etki mekanizmaları

Hücre yüzeyindeki proteinlerin yaklaşık %4’ü bu kesilme işlemine uğramaktadır.⁴⁵ ADAM’ların epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF), heparin bağlayıcı-EGF benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), TNF- α , vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF), E-kadherin, N-kadherin, Fas Ligand, EGFR Ligand, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), TNF- α reseptörü 1-2, CD44, L-selektin, Erb4/HER4, sortilin, amiloid prekürsör protein (APP), Notch reseptörü gibi çok sayıda substratı bulunmaktadır.^{46,47}

ADAM aracılı ektodomain kesim sonrasında ikinci bir proteazın aktivitesi, sinyal aktivitesini yürüten proteinin hücre içi parçasının salınmasına yol açar. Bu işlemde görevli protein zar içinde yerleşik, çoklu alt birim içeren γ sekretaz kompleksidir. Bu işleme Düzenlenmiş İntramembran Proteoliz (Regulated Intramembrane Proteolysis, RIPPING) denilmektedir ve bu işlemin gerçekleşmesi için önce alfa sekretaz aktivitesine sahip ADAM’ların ektodomain bölgesini kesmesi gerekmektedir. γ sekretaz kesimi sonrası oluşan intraselüler domain nükleusta gen

transkripsiyonunda ve sinyalizasyonda etkili olmaktadır (Şekil 12). Bunun en iyi bilinen örnekleri APP ve Notch sinyal yolağıdır.



Şekil 12. ADAM'ların Ektodomain shedding(1) ve RIPping fonksiyonu(2)

ADAM aktivitesinin düzenlenmesi; transkripsiyonel, posttranslasyonel, hücre membranındaki lokalizasyonu ve substrat regülasyonu dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde gerçekleşir. ADAM aracılı ektodomain kesilmesi hem yapısal hem de uyarılara yanıt olarak meydana gelebilir (indüklenebilir shedding).⁴⁸ Örneğin ADAM-17 Protein Kinaz C aktivasyonu ile uyarılırken, ADAM-10 hücre içi kalsiyum sinyal stimülasyonu ile uyarılır.⁴⁹ Tam mekanizması açıklanamamasına rağmen çeşitli inflamatuvar, anjiyogenik ve aterojenik uyarılar, örneğin sitokinler (TNF- α ve IFN- γ), büyüme faktörleri (VEGF, PDGF) ve okside LDL ADAM aktivitesinin düzenlenmesinde etkilidir.^{50,51}

Son zamanlarda lipit rafları, enzim ve substratı bir araya getirerek shedding aktivitesini düzenleyebilecek bölgeler olarak önerilmektedir.⁵² Lipit rafları, sinyal başlamasını tetiklemek için reseptörlerin ve sinyal moleküllerin etkileşmesi için organizasyon merkezi olarak hizmet eden hücre zarındaki kolesterol ve sfingolipitten zengin mikrodomanlardır.⁵³ Lipit rafları aterosklerotik ve hiperlipidemik koşullarda artarken, statin tedavisi ile azalmaktadır.⁵⁴ Küçük boyutu (10-200 nm) ve dinamik doğası sebebiyle araştırma yapılmasının zor olmasına rağmen, lipit raflarının sinyal

iletim rolünün yanı sıra zar kıvrılması ve tomurcuklanmasında da görev yaptığı düşünülmektedir.⁵⁵

Bazı ADAM proteinlerinin integrinler, sindekanlar ve ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri ile etkileşime girebilme özelliği, ADAM'ların hücre-hücre etkileşimi, adezyon ve sinyal iletimi gibi fonksiyonlarının yanı sıra hücre-matriks etkileşimlerinin düzenlenmesinde de etkili olduklarını göstermektedir.^{47,56-59}

Bazı ADAM'lar ise MMP'lerde olduğu gibi ESM degradasyonuna neden olmaktadır. ESM proteinlerinin ADAM aracılı parçalanması hücre migrasyonunu tetikleyebildiği gibi ESM'ye bağlı büyüme faktörlerinin serbest kalmasını sağlayarak sinyal iletimine de katkıda bulunur. ADAM-10'un tip 4 kollajeni, ADAM-12'nin jelatin, tip 4 kollajen ve fibronektini, ADAM-15'in tip 4 kollajen ve jelatini parçaladığı in vitro çalışmalarda gözlenmiştir.⁶⁰⁻⁶² Ayrıca ADAM'ların kanserle ilgisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Meme, kolon, hepatoselüler, akciğer, over, pankreas ve prostat kanseri bunlardan başlıcalarıdır.⁶³⁻⁶⁶ Özellikle meme kanserinde artmış ADAM-17 ekspresyonuyla tümör invazyonunun, tümör evresinin korele olması ve azalmış sağ kalım ilişkisinin gösterilmesi patofizyolojisinde farklı mekanizmaların yanı sıra tümör invazyonunda ADAM'ların matriks yıkımının da etkili olduğunu düşündürmektedir.^{67,68}

MMP'lerin inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase, TIMP) ADAM'ları da inhibe edebildiği gösterilmiştir.⁶⁹ TIMP-3 tarafından ADAM-17 inhibisyonun keşfinden sonra diğer ADAM'ların TIMP'ler tarafından seçici olarak inhibe edildiği gösterilmiştir.⁷⁰ Örneğin ADAM-10, TIMP-1 ve TIMP-3 tarafından inhibe edilebilirken TIMP-2 ve TIMP-4 tarafından inhibe edilemez. ADAM-8 ve ADAM-9 ise TIMP'lere duyarlı değildir.^{37,71} Katalitik çinko iyonuna bağlanan ancak ADAM'lar ve MMP'lere karşı geniş bir inhibitör spektrumu olan bir dizi sentetik inhibitör tanımlanmıştır. Bu inhibitörlerin çoğunluğu hem ADAM'ları hem de MMP'leri inhibe edebilmesine rağmen, bazıları belirli ADAM'lar için nispeten daha seçicidir. ADAM-8,-9,-10,-17 ve -33'ü inhibe eden ancak ADAM-10 ve -1 için daha düşük IC50 ile inhibe eden bir örnek olarak INCB3619 verilebilir.⁷² Diğer sentetik inhibitörler ADAM-9, -10 ve -17 için belirli derecelerde özgünlük gösteren CGS27023, GW280264 ve GI25403'ü içerir.^{73,74} ADAM'ların yapısı ve fonksiyonları tam olarak aydınlatıldığında ilişkili hastalıkların tedavisinde daha spesifik ADAM inhibitörlerinin keşfi tedavide umut olacaktır.

2.4.1. ADAM-10

2.4.1.1. ADAM-10 yapı ve fonksiyonu

ADAM ailesinin en çok çalışma yapılan ve ilgi gören üyeleri ADAM-10 ve ADAM-17'dir. Bunun sebebi hem yapısal homoloji olarak çok benzer olmaları hem de çoğu substratlarının ortak olmasıdır. ADAM-10 1989'da ilk olarak beyin myelin membranda myelin temel proteini (Myelin Basic Protein, MBP) serbestlediğinin gösterilmesi üzerine keşfedilmiştir.⁷⁵

Farklı araştırmacılar tarafından tanımlanan TNF- α dönüştürücü enzim (Tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE) olarak bilinen ve özellikle inflamasyonda etkili olan enzimin daha sonraları ADAM-17 olduğu ortaya çıkmıştır.⁷⁶

ADAM-10 enzim sınıflandırma numarası EC.3.4.24.81'dir. İnsan 15. kromozomunda 15q21.3 lokusunda eksprese edilir. Endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgide furin aracılı kesimle prodomaini uzaklaştırılır ve aktif formuna dönüştürülür.

ADAM araştırmalarında önemli bir kilometre taşı ADAM eksikliği için in vivo modellerin üretilmesi ve analiz edilmesi olmuştur. ADAM-10 knock out fareleri ağır santral sinir sistemi, somit ve kardiyovasküler sistem defektleri nedeniyle yaşamla bağdaşmamış ve embriyogenezin 9,5 gününde ölmüştür.⁷⁷ İlginçtir ki bu fenotip Notch1 ve Notch4 knock out farelerdekiyle aynı olması ADAM-10'un in vivo Notch sinyal yolağında kilit rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.⁷⁸

ADAM-10'un günümüzde bilinen substratlarının başlıcaları; Notch, APP, N-cadherin, E-cadherin, Proto-cadherin- γ C3 ve B4, VE-cadherin, CD23, Delta-like ligand1, Pro-EGF, Pro-betacellulin, Ephrin A5, c-Met, Fas-ligand, HER2/neu(ERBB2), CD30, CD44, Kollajen XVII, TRANCE/RANKL, L1-CAM, CX3CL1/Fractalkine, CXCL16, LAG-3, Desmoglein-2, Klotho, Cellular prion protein, TSHR, Axl ve Sortilin'dir. ADAM-10 bu substratları keserek ektodomain shedding ve RIPPING fonksiyonunu yerine getirmektedir. Çalışmalar ADAM-10'un kendisinin de bu işleme substrat olabildiğini göstermiştir. Hücrede ADAM-10 membranda bağlıken metalloproteaz olarak görev alırken; ADAM-9, ADAM-15 ve γ sekretaz tarafından kesildiğinde kendisi potansiyel bir sinyal proteini gibi çift etkili bir rol üstlenmektedir.⁴⁹

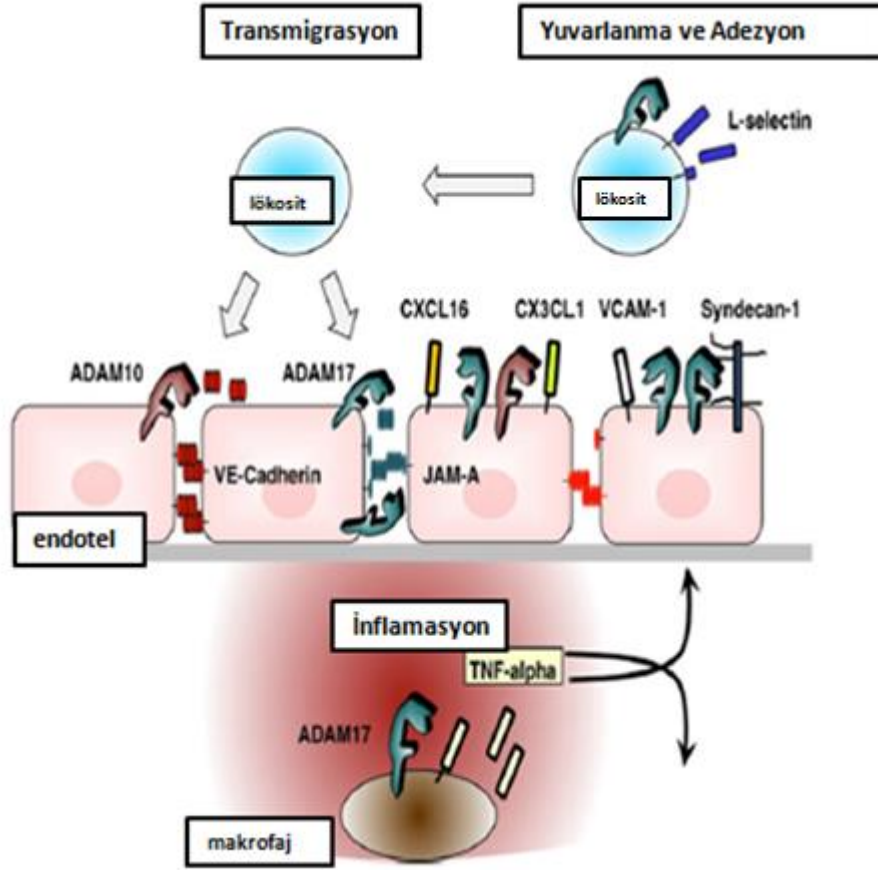
ADAM-10'un ilişkili olduğu hastalıkların başında kanserler, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı, Prion hastalıkları), inflamatuvar hastalıklar (Romatoid Artrit, Multiple skleroz, Sistemik Lupus Eritematozus, Crohn hastalığı), cilt hastalıkları

(psöriyazis, dermatit), kardiyovasküler hastalıklar (kardiyak hipertrofi) ve ateroskleroz gelmektedir.

2.4.1.2. ADAM-10 ve ateroskleroz gelişim mekanizması

Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. ADAM'ların inflamatuvar mekanizmalardaki ve anjiyogenezdeki rolü düşünüldüğünde, ateroskleroz oluşumundaki rolü de açıklanabilmektedir.

Anjiyogenez, hem yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde hem de kanser ve aterosklerozu kapsayan patofizyolojik süreçlerde yeni kan damarlarının oluşumudur. Birçok ADAM özellikle de ADAM-10 anjiyogenezle ilişkilidir. ADAM-10'un anjiyogenezde çok önemli olan Vasküler Endotelial Growth Faktör Reseptör 2 (VEGFR2)'nin majör sheddazı olduğu in vitro gösterilmiştir.⁷⁹ Endotel hücrelerin VEGF ile uyarımı; migrasyon, kemotaksis ve endotel hücre geçirgenliği gibi endotel hücre fonksiyonlarına aracılık ederken, aynı zamanda VEGF ADAM10 ekspresyonunu ve aktivitesini de artırır.⁸⁰ Ayrıca ADAM-10 Junctional Adhesion Molecules-A (JAM-A) ve Vascular Endothelial Cadherin (VE-cadherin) kesimiyle anjiyogenezde kritik basamaklardan olan vasküler geçirgenliği ve endotel hücre migrasyonunu artırarak subendotelial alanda birikimi kolaylaştırır (Şekil 13).



Şekil 13. ADAM-10'un inflamasyonda, lökosit adezyonunda ve lökosit transmigasyonunda etkisi

Anjiyogenez gelişiminde ADAM-10'un bir diğer önemli substratı Notch sinyal yolağından gelen Notch 1 ve Delta-like 4'dür. Hem fizyolojik hem de tümör anjiyogenezinde özellikle de neovaskülarizasyonda görev alırlar. Notch sinyal yolağında ADAM-10 ve ADAM-17 yer almasına rağmen çalışmalar esas enzimin ADAM-10 olduğunu göstermektedir.⁷⁸

Aterosklerotik plaklarda anjiyogenez lezyon büyümesi ve plak stabilitesinde azalma ile ilişkilidir ki bu da prognozu olumsuz etkilemektedir. Aterosklerotik plaklarda plak anjiyogenezi ile korele in vivo ADAM-10 ifadesi bulunmuştur.⁷⁹

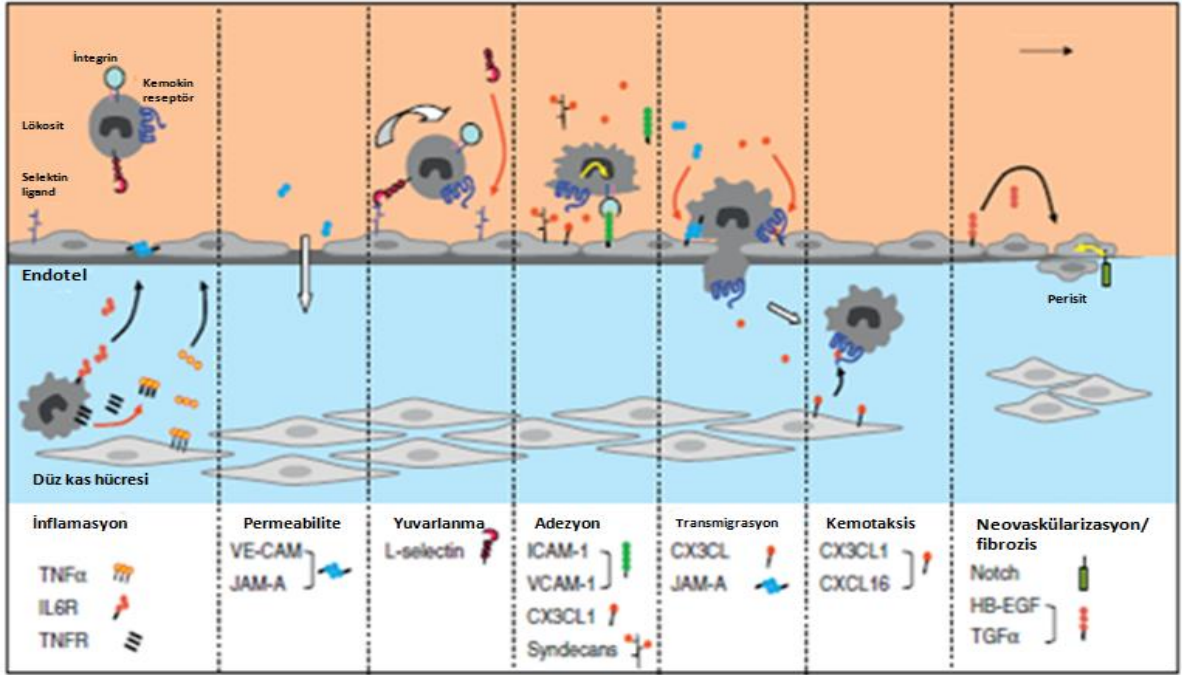
Aterosklerotik plaklardaki mikrodamarlar histolojik olarak incelendiğinde immatür ve sızıntılı olarak kabul edilir. Diğer bir deyişle inflamatuvar hücre girişini kolaylaştıran artmış damar permeabilitesi gösterirler.³³ ADAM'ların vasküler permeabiliteyi kontrol eden hücre-hücre adezyon etkileşim noktalarındaki substratları dikkate alındığında, ADAM'ların aterosklerotik plak anjiyogenezini ve mikrodamar

işlevselliğini modüle ettiği ve dolayısıyla plak inflamatuvar durumunu ve stabilitesini etkilediği düşünülmektedir.

Plak anjiyogenezisin yanı sıra pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki denge, aterosklerotik lezyonların progresyonunu ve stabilitesini önemli ölçüde etkileyerek klinik sonucu belirler. ADAM'ların ateroskleroz patogenezinde önemi olan bazı inflamatuvar mediatörler üzerinde de çeşitli etkileri vardır. Daha önce belirtildiği gibi JAM-A ve VE-cadherin ADAM-10 aracılı shedding ile damar geçirgenliğini ve lökosit transmigrasyonunu arttırmaktadır.⁸¹ CX3CL1 (fractalkine) ve CXCL16 aterosklerozda rol alan iki transmembran kemokini olup membrana bağlı formda adezyon molekülü olarak görev yaparken, ADAM-10 tarafından kesilip çözünebilir forma geçtiğinde lökositler için kemotaktik faktör olmaktadır.⁸² Böylelikle hasar gören damar duvarına lökosit toplanmasının ADAM'lar tarafından modüle edilebildiği sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca CXCL16'nın okside LDL için bir çöpçü reseptör görevi görebileceği düşünülmektedir.⁸³

İntimaya geçen monositler aktive damar hücrelerinden salınan makrofaj koloni uyarıcı faktör (Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF) uyarısıyla makrofajlara dönüşürler. Bu da ADAM substratı olan M-CSF reseptör kesimiyle sağlanır.^{84,85} Bu basamak patofizyoloji açısından oldukça kritiktir, çünkü M-CSF -/- fareler hiperkolesterolemik de olsalar veya genetik olarak ateroskleroza eğilimli de olsalar bunlarda ateroskleroz gelişmemektedir.⁸⁶ Ayrıca ADAM-10 myeloid ve lenfoid kök hücre farklılaşmasında Notch sinyal yolağı üzerinden makrofaj oluşumunu da uyarabilir.⁸⁷ Farklılaşma faktörlerinin yanı sıra ADAM-8, -9, -10 ve özellikle de ADAM-17 aktif TNF- α üreten pro-TNF'nin proteazlarıdır.^{88,89} IL-6 reseptörü ADAM-10 ve ADAM-17'nin in vitro ve in vivo substratıdır ve IL-6 koroner arter hastalığında yeni risk faktörlerindedir.⁹⁰

Tüm bu bilgiler ışığında ADAM-10'un ateroskleroz gelişim sürecinin inflamasyon, endotel permeabilitesinde artma, lökosit adezyonu, transmigrasyon ve anjiyogenez gibi birçok aşamasında rol aldığı görülmektedir (Şekil 14).



Şekil 14. ADAM substratları ve ateroskleroz oluşumundaki rolleri

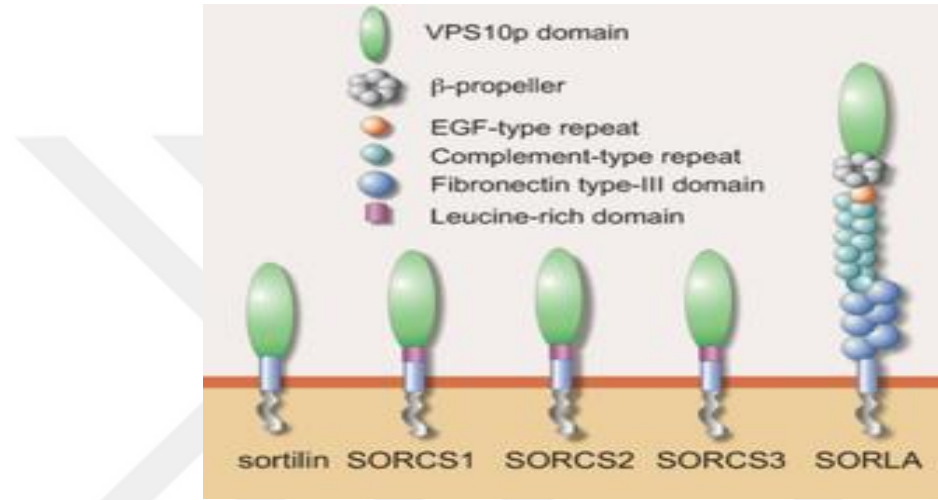
2.5. Sortilin

2.5.1. Sortilin yapı ve fonksiyonu

Nörotensin reseptör-3 (NT3) olarak da bilinen sortilin, kromozom 1p13.3 lokusundaki SORT1 geni tarafından kodlanan tip 1 transmembran proteinidir. Vakuolar protein sorting 10 protein (Vps10p) ailesinin üyesi olup yaklaşık 100 kDa ağırlığında multi ligandlı bir reseptördür.⁹¹ Vps10p domain reseptör ailesi Sortilin, SorCS1, SorCS2, SorCS3 ve SorLA olmak üzere 5 üyeden oluşur.⁹² (Şekil 15)

Sortilin endoplazmik retikulumda bir prekürsör olarak sentezlenir ve golgide 44 aminoasitlik N-terminal propeptidinin furin aracılı uzaklaştırılmasıyla olgun formuna dönüşür.^{93,94} Olgun formu; büyük bir N-terminal kısım, kargo bağlanması için bir hücre dışı Vps10p alanı, tek bir transmembran alan ve C-terminal sitoplazmik kuyruktan oluşur. C-terminal sitoplazmik kuyruğu mannoz 6-fosfat reseptörüne (M6PR) güçlü benzerlik gösteren iki lizozomal ayırma motifi içerir.⁹⁵ Sortilin birçok farklı liganda bağlanabilir ve çok sayıda dokuda farklı işlevlere sahiptir. Sortilin vücutta çoğu dokuda olmak üzere başlıca merkezi sinir sisteminde, beyinde, hepatositlerde, makrofajlarda, adiposit dokuda, iskelet kası ve kalpte eksprese edilir.^{96,97} Hücrel araştırmalar sortilinin %10 kadarının hücre yüzeyinde %90 kadarının ise Trans-Golgi Ağının (Trans-Golgi Network, TGN) zarına ve yakındaki veziküllere lokalize bir membran proteini

olduğunu tespit etmiştir. TGN’de hücrel proteinler, molekülün işlevsel rolü ve hücrenin metabolik ihtiyaçları üzerine düzenlenmiş salgı, endozomal paketlenme veya lizozomal degradasyon için sınıflandırılır. Çok sayıda hücrel proteinin trafiği veya geri dönüşümü için önemli bir merkez olan TGN’de sortilin sayıca fazlalığı da sınıflandırma molekülü olarak varsayılan rolüyle uyumludur. Daha az miktarda hücre yüzeyinde yer alan sortilin ise çeşitli ligandların reseptör aracılı endositozunda görevlidir.



Şekil 15. Vps10p domain reseptör ailesi üyeleri

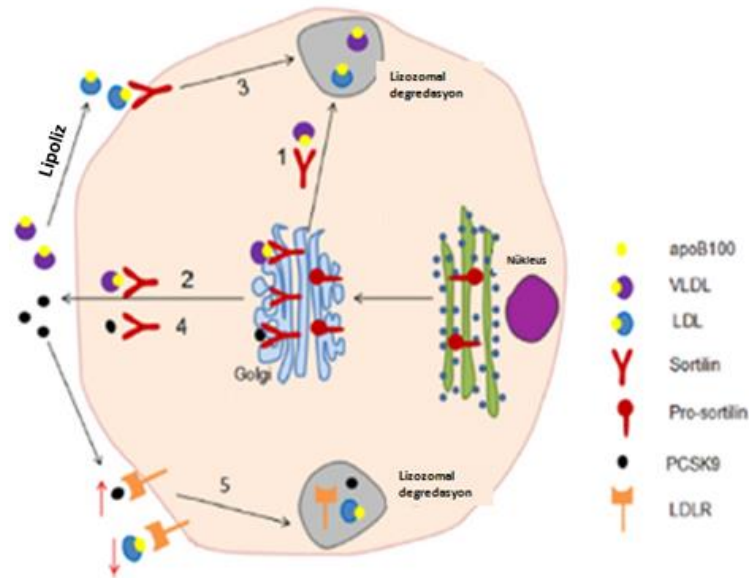
Sortilin ilk olarak beyinde pro-sinir büyüme faktörü (pro-Nerve Growth Factor, pNGF) ile regüle edilen nöronal hücre canlılığını düzenleyen bir nörotransmitter reseptör olarak tanımlanmıştır.⁹⁸ Ardından Reitz ve ark. tarafından sortilin Alzheimer hastalığında APP işlenmesini etkilediği tespit edilmiştir.⁹⁹ Yine Alzheimer hastalığı patogenezinde rol alan apoE’nin sortiline yüksek afiniteyle bağlandığı Carlo ve ark. tarafından gösterilmiştir.^{100,101} Ayrıca sortilin frontotemporal lob dejenerasyonunun gelişiminde etkili olduğu da gösterilmiştir.¹⁰² Merkezi sinir sistemindeki çeşitli etkileri tanımlanmış olan sortilin GWAS verilerine göre kodlandığı gen olan SORT1’in LDL kolesterol ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunması sonucunda son yıllarda sortilin lipit metabolizmasının düzenlenmesi üzerine etkileri de çalışılmaya başlanmıştır.¹⁰³ Ayrıca GWAS çalışması sonucunda SORT1 genindeki bazı tek nükleotit polimorfizmlerinin (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) özellikle rs646776, rs599839, rs12740374’ün büyük oranda SORT1 gen ekspresyonunu ve ürünü olan sortilin proteinini etkilediği bildirilmiştir.^{2,104}

Sortilin lipit metabolizması üzerinden ve/veya direkt etkileriyle ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişiminde rol almaktadır.

2.5.2. Sortilin ve ateroskleroz gelişim mekanizması

Hepatositler ve makrofajlar lipit metabolizmasında ve aterogenezde rol alan kritik hücrelerdir ve sortilin de hepatosit, makrofaj, vasküler düz kas hücreleri, T lenfositler ve adiposit hücrelerinde eksprese edilir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Literatürde hepatik sortilinin plazma lipoprotein düzeylerini artırıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aksi yönde etki gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır. Musunuru ve ark.² hepatik sortilinin VLDL'nin lizozomal degradasyonu yoluyla VLDL eksportunu engellediğini, Linsel-Nitschke ve ark.¹⁰⁸ ise sortilinin karaciğerde alternatif bir LDL reseptörü gibi davranarak plazmadaki LDL kolesterol düzeylerini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Bunun yanında Kjolby ve ark.¹⁰⁹ tarafından sortilinin VLDL ve ApoB100'ün biyosentezini ve karaciğerden eksportunu artırdığı, Gustafsen ve ark.¹¹⁰ tarafından ise sortilinin hepatositlerden PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) salgılanmasını kolaylaştırıp LDL reseptörlerinin (LDLR) lizozomal degradasyonuna yol açarak plazma LDL kolesterol düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (Şekil 16).

Sortilinin lipit metabolizmasında etkili olduğu kesin olmakla birlikte bunun hangi yönde olduğu konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Aynı zamanda çok sayıda çalışma sortilin eksikliğinin hem SORT1^{-/-} farelerde hem de SORT1^{-/-} ve LDLR^{-/-} çift knock out farelerde ateroskleroz plak alanını azalttığını göstermektedir.¹¹¹



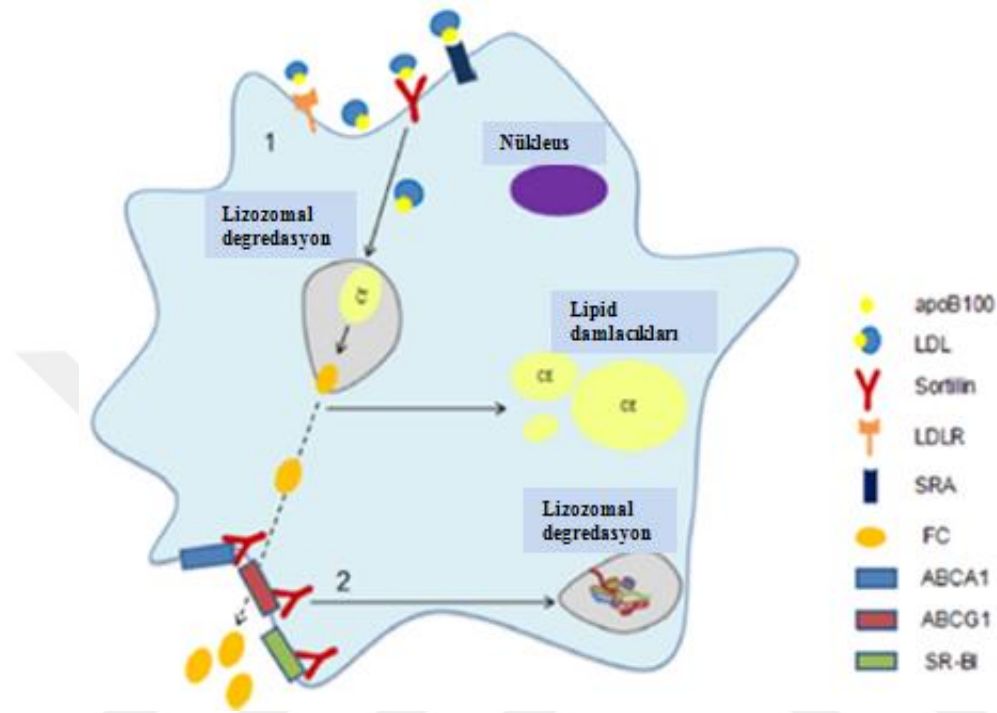
Şekil 16. Sortilinin karaciğer lipit metabolizması üzerine ileri sürülen etkileri

Sortilin makrofajlarda da bulunduğu için makrofaj kolesterol homeostazında önemli olduğu vurgulanmaktadır. Hiperlipidemi durumunda makrofaj SR-A ve LDLR tarafından LDL ve okside LDL'yi alırken, kaset proteinleri [ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCA1), ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı G1 (ABCG1)] ve SR-B1 aracılığıyla da fazla hücre içi kolesterolü hücreden uzaklaştırır.¹¹²⁻¹¹⁴ Makrofajın LDL'ye artan maruziyeti, makrofaj sortilininin ve hücre içi kolesterol içeriğinin upregülasyonuna neden olur. Böylelikle sortilin ve köpük hücre oluşumu arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir. Patel ve ark. makrofajlarda ifade edilen sortilinin, LDL alımıyla arttığı şeklinde bu mekanizmayı açıklamıştır. Bu araştırma grubunda SORT1-/- ve SORT1+/+ farelerinden alınan kemik iliğinden türetilmiş makrofajlar izole edilmiş ve sortilin eksikliğinin LDL alımını baskıladığı gösterilmiştir.¹⁰⁷ Fakat makrofaj LDL alımındaki sortilin aracılı yolun mekanizması henüz tam olarak açıklanmış değildir. Patel ve ark. son zamanlarda makrofaj sortilinin, LDL alımına yönelik öncelikli yol olduğunu ileri sürerken, Tveten ve ark. sortilinin LDLR'ye kıyasla LDL'nin reseptör aracılı endositozunda küçük bir rol oynadığını bulmuştur.¹¹⁵ Bir başka görüş ise bu yolun plazma LDL düzeylerine bağlı olduğu ve yüksek LDL düzeylerinde makrofaj SORT1 mRNA'nın upregüle olarak yüzeyde daha fazla eksprese edilen sortilin tarafından LDL alımının artırılacağı yönündedir. Başka bir olası mekanizma da sortilinin makrofajdan kolesterol efluksunda görevli ABCA1, ABCG1 ve SR-B1'in lizozomal degradasyonunu artırarak hücreden kolesterol atılımını azaltması şeklindedir (Şekil 17). Makrofaj sortilini için önerilen hem LDL'nin reseptör aracılı alımına hem de kolesterol atılımındaki azaltma mekanizmalarına dayanarak sortilinin makrofajlarda aşırı lipit birikimine ve makrofajlardan oluşan köpük hücre oluşumunu hızlandırdığı sonucuna varılmaktadır.¹¹⁶

Sortilinin ateroskleroz oluşumunda karaciğer ve makrofajdaki lipit metabolizması üzerinden etkisi haricinde inflamasyon¹¹⁷ ve vasküler kalsifikasyon¹¹⁸ yoluyla da etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörlerinden olan tip 2 diyabet patogenezinde de sortilinin GLUT-4 üzerinden önemli rol üstlendiği düşünülmektedir (Şekil 18).

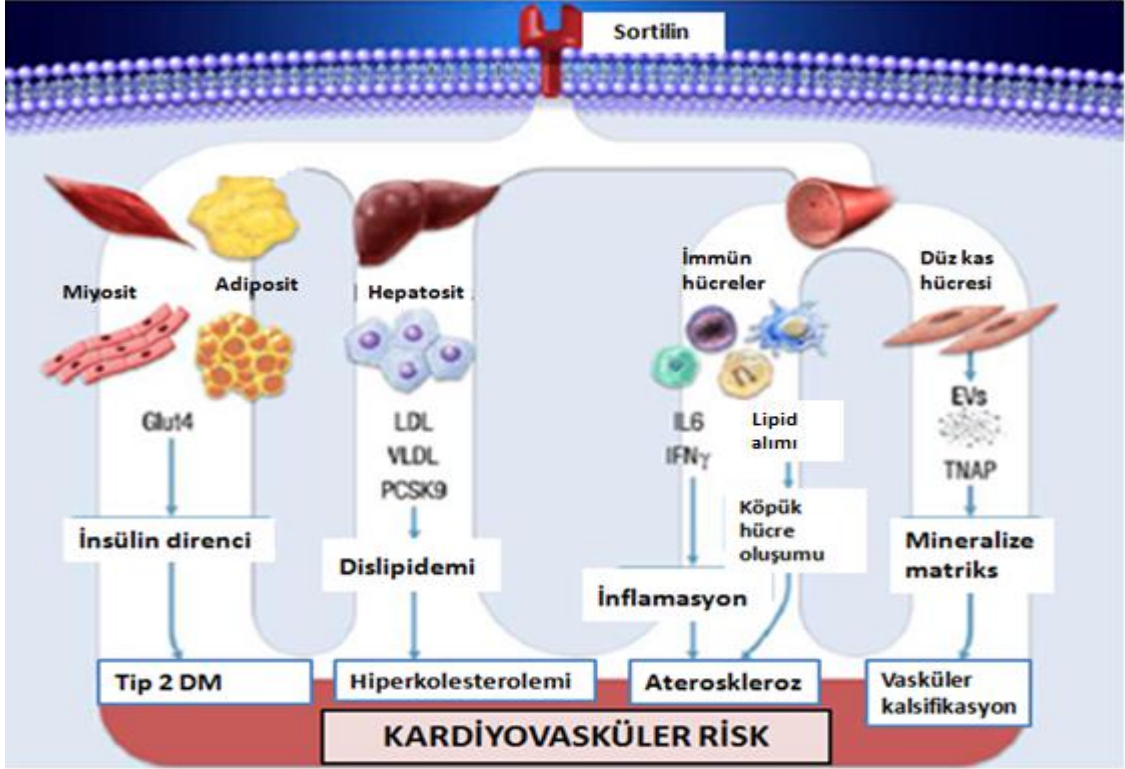
Mortensen ve ark. kontrol ve sortilin defektli farelerden izole ettikleri kemik iliği hücrelerini lipopolisakkarid kullanarak proinflamatuvar makrofajlara dönüştürmüşlerdir. Sortilin defektli makrofajlar ve tip1 T helper hücrelerden salgılanan IL-6 ve IFN- γ düzeylerinde azalma olduğu TNF- α ve IL-12 gibi diğer sitokinler için

gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca sortilin defektli hücrelerin nakil edildiği ve 9 hafta boyunca batı diyetiyle beslenen ApoE knock-out farelerin plazmasında da IL-6 seviyeleri düşmüştür.¹¹⁷



Şekil 17. Sortilin'in makrofaj lipid metabolizması üzerine muhtemel etkileri

Yakın zamanda damar düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler veziküllerin (EVs) kalsifikasyonunun, plak mikrokalsifikasyonunu oluşturan ilk adım olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹ Goettsch ve ark. sortilin'in dokuya spesifik olmayan alkalen fosfatazın (Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase, TNAP) ekstrasellüler veziküllere verilmesini sağladığını böylelikle moleküler düzeyde kalsife EVs'lerin oluşumuna aracılık ettiğini göstermiştir. İn vitro ve in vivo fonksiyon kaybı çalışmaları, arteriyel kalsifikasyon gelişiminde sortilin'in kritik rolünü ortaya koymuştur. LDLR ve sortilin defektli farelerde kemik mineralizasyonu değişmeden vasküler kalsifikasyon azalmıştır. Sortilin defektli farelerden LDLR defektli farelere kemik iliği transplantasyonu, vasküler kalsifikasyonun, sortilin içermeyen immün hücrelerin infiltrasyonundan bağımsız olduğunu göstermiştir. Böylelikle sortilin'in vasküler kalsifikasyonda doğrudan bir rolü olduğu ortaya konmuştur.¹¹⁸



Şekil 18. Sortilin'in rol aldığı kardiyovasküler risk mekanizmaları

2.5.3. Çözünabilir sortilin (sSortilin)

Membrana bağlı sortilin ADAM-10 tarafından kesilerek dolaşımda sSortilin olarak adlandırılan çözünür forma dönüşmektedir.

Sortilin üzerine yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmı sortilin'in gen düzeyinde ifadenmesi veya hücre kültürlerindeki çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Dolaşımdaki çözünür sortilin'in fonksiyonel bir biyolojik işleve sahip olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sortilin'in ektodomain kesilmesinin nöronlardan¹²⁰, tümör hücrelerinden¹²¹ ve trombositlerden¹²² kaynaklanabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 27.10.2017 tarih ve 2017/163 sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvurup KAH tanısı alan ve elektif konvansiyonel koroner anjiyografi için gereken endikasyonları sağlayan 136 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Koroner anjiyografi sonrası tıkalı damar sayısına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Gruplarımızda tek damar ve çok damar tıkalı olmak üzere sırasıyla 41 ve 95 hasta yer almaktaydı.

Ayrıca hastaların koroner anjiyografi sonuçlarına göre hastalık şiddetini öngörmede kullanılan Gensini Skorları Kardiyoloji öğretim üyeleri tarafından kaydedildi.

Kontrol ve hasta grubunun sayı, yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu olarak da kişilerin sözel beyanlarına dayanarak hipertansiyon, DM, kalp hastalığı, ailede erken yaşta MI öyküsü, sigara kullanımı gibi ateroskleroz risk faktörleri sorgulanarak bu kriterleri taşımayan 39 kontrol seçildi.

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunun sayı, yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol	Tek Damar	Çok Damar
Yaş	56±6	58±11	62±10
Cinsiyet (K/E)	14/25	8/33	25/70
n	39	41	95

Yaş için X±SD değerleri, cinsiyet için n değerleri verilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihaz, Kit ve Kimyasallar

- Santrifüj (Nüve NF1200)
- Vortex (Velp scientifica)
- Ayarlanabilir yarı otomatik pipetler (Brand, Socorex)
- Shaker (HLC-BioTech)
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick Scientific-U570)
- Etüv (Memmert)
- Otomatik ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Thermo scientific Multiskan GO ve BioTek ELx50)
- ADAM-10 ELISA kiti (Sun Red Bio, Katalog No:201-12-0769)
- sSortilin ELISA kiti (Sun Red Bio, Katalog No:201-12-9684)
- Abbott Architect c16000
- Sysmex XN-1000
- Siemens Immulite 2000 xpi
- Siemens BN II

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hastalardan koroner anjiyografi öncesi 10-12 saat açlığı takiben venöz kan örnekleri CLSI GP41-A6 kılavuzuna uygun şekilde antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine ve EDTA'lı hemogram tüpüne alındı. Serum için kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası hastalardan istenen rutin tetkikler hemen çalışıldıktan sonra artan serum örnekleri alikotlanarak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

3.4. Biyokimya, Lipit Profili, Hemogram ve IL-6 Ölçümü

Serum biyokimya parametreleri ve lipit profili günlük rutin iç kalite kontrol çalışmaları sonrasında ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüm yapan Abbott Architect c16000 otoanalizöründe çalışıldı.

Trigliserid düzeyi 400 mg/dL'den küçük olan örneklerde LDL Friedewald formülüyle hesaplanırken, bu değerden büyük örneklerde direkt LDL ölçümü yapıldı.

Apo A, Apo B, Apo E ve CRP Siemens BN II ile nefelometrik yöntemle orijinal kitler kullanılarak ölçüldü.

Hemogram tam kandan Sysmex XN-1000 otoanalizöründe flow sitometri yöntemiyle çalışıldı.

Serum IL-6 düzeyleri Siemens Immulite 2000 xpi otoanalizöründe kemiluminesans immunoassay yöntemiyle çalışıldı.

3.5. sSortilin ve ADAM-10 ELISA Kitlerinin Çalışma Protokolü

Serum sSortilin düzeyi, sandviç immunoassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)) yöntemi ile ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; konsantrasyonu 25.6 ng/mL olan stok standarttan seri dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı (12.8, 6.4, 3.2, 1.6, 0.8 ng/mL). Human sSortilin antikoru ile kaplanmış kuyucuklara hazırlanan standartlardan 50 µL , serum örneklerinden 40 µL pipetlendikten sonra örnek kuyucuklarına 10 µL biotinle işaretli sSortilin antikoru eklendi. Daha sonra kör hariç tüm kuyucuklara 50 µL Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. Etüvde 1 saat 37 °C’de inkübasyon sonunda kuyucukların tamamı yıkama tamponu ile ELISA yıkayıcısında 5’er kez yıkandı. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL Kromojen A, 50 µL Kromojen B ilave edildikten sonra 10 dakika ışıktan koruyarak inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50’şer µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin sSortilin konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı.

Serum ADAM-10 konsantrasyonları da sSortilin kitinin çalışma protokolüne benzer şekilde prosedürüne dikkat edilerek hesaplandı. ADAM-10 ve sSortilin kiti için intra-assay ve inter-assay % değişkenlik katsayıları [Coefficients of Variation (%CV)] sırasıyla < %10 ve < %12 olacak şekilde aynı iken sensitiviteyi sırasıyla 0.088 ng/mL ve 0.071 ng/mL olduğu belirtilmişti.

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testine göre belirlendi. Sayısal verilerin parametrik olanlarının merkezi eğilimleri aritmetik

ortalama (X) ve standart sapma (SD), nonparametrik olanları ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ANOVA testi ve ilgili post-hoc analiziyle, nonparametrik olanlar ise Kruskal-Wallis (ikili karşılaştırılması Mann-Whitney U testi) testi ile belirlendi. Parametrik dağılım gösteren 2 grubun varyans analizi Student t testine göre parametrik olmayanlar ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin farklılığının belirlenmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. Gruplardaki değişkenler arasındaki ilişki Spearman ya da Pearson korelasyon testlerine göre incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Kontrol ve tüm hasta grubunun demografik özellikleri değerlendirildiğinde 2 grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabet ve Gensini skorları bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$).

İki grup arasında sigara açısından da $p<0,05$ düzeyinde anlamlı farklılık vardır. Cinsiyet, BMI ve bel çevresi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunun demografik özellikleri

Parametre	Kontrol (n=39)	Hasta (n=136)	p
Yaş (Yıl)	56 ± 6	60 ± 10	<0.001
BMI (kg/m ²)	31(7)	28(6)	>0,050
Bel Çevresi (cm)	107±28	101±11	>0,050
Cinsiyet, ♂, % (n)	66(25)	76(103)	>0,050
Hipertansiyon, var, % (n)	0(0)	65(88)	<0.001
Diyabet, var, % (n)	0(0)	33(45)	<0.001
Sigara, var, % (n)	18(7)	39(53)	<0.050
Gensini Skoru	1(0)	38(71)	<0.001

Parametrik dağılım gösterenler için $X \pm SD$, non-parametrik dağılım gösterenler için Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunun lipit profili incelendiğinde Apo E'de $p<0,05$ düzeyinde, Apo A'da ise $p<0,001$ düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve Apo B açısından ise fark saptanamamıştır (Tablo 3).

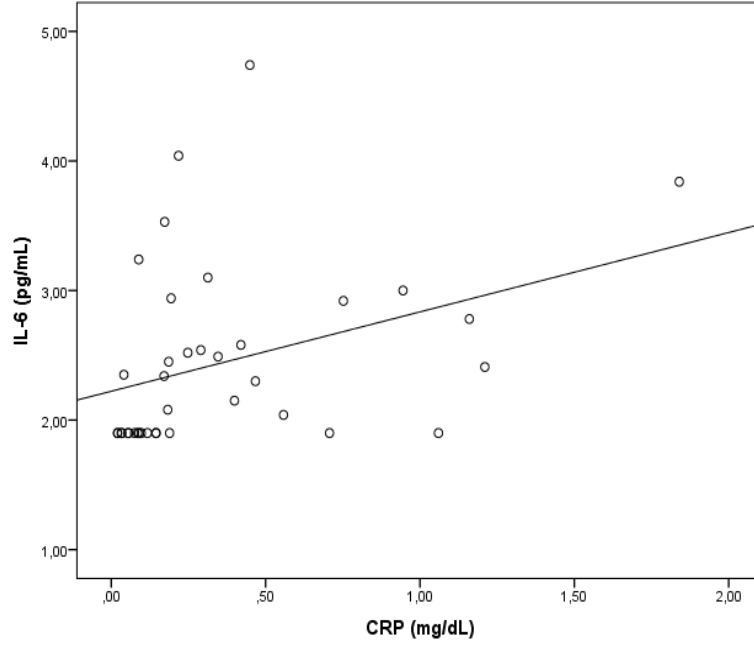
Tablo 3. Kontrol ve hasta grubunun lipit profili değerleri

Parametre	Kontrol (n=39)	Hasta (n=136)	p
Trigliserid (mg/dL)	129(60)	135(113)	>0,050
TK (mg/dL)	223±44	208±46	>0,050
LDL-K (mg/dL)	152±38	134±39	>0,050
HDL-K (mg/dL)	43(13)	40(15)	>0,050
Apo A (mg/dL)	135(34)	110(29)	<0,001
Apo B (mg/dL)	109±23	110±29	>0,050
Apo E (mg/dL)	4,40(1,50)	4,15(1,30)	<0,050

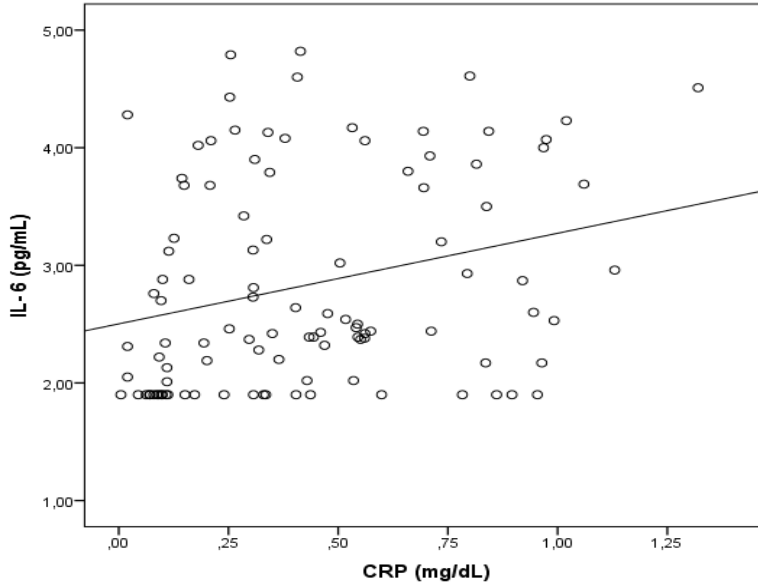
Total kolesterol, LDL ve Apo B için $X \pm SD$, diğer parametreler için Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

Hastalarda kontrollere göre lçlen CRP ve IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti ($p<0,05$). sSortilin ve ADAM-10 düzeyleri hastalarda kontrolden daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı fark saptanamadı (Tablo 4).

Kontrollerde inflamatuvar belirteç olarak kullandığımız CRP ve IL-6 arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ($p: 0,000$ ve $r: 0,545$) (şekil 19). Tüm hasta grubunda ise CRP ve IL-6 arasında daha zayıf korelasyon tespit edildi. ($p: 0,001$ ve $r: 0,313$) (şekil 20).



Şekil 19. Kontrol grubunda IL-6 ve CRP korelasyon grafiği (p: 0,000 ve r: 0,545)



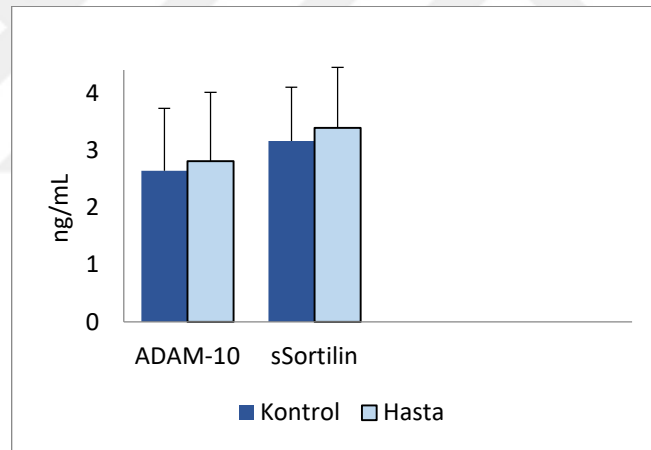
Şekil 20. Tüm hasta grubunda IL-6 ve CRP korelasyon grafiği (p: 0,001 ve r: 0,313)

Tablo 4. Kontrol ve hasta grubunun sSortilin, ADAM-10, IL-6 ve CRP değerleri

Parametre	Kontrol (n=39)	Hasta (n=136)	p
sSortilin (ng/mL)	3,21(1,05)	3,32(1,33)	0,182
ADAM-10 (ng/mL)	2,40(1,69)	2,81(1,78)	0,794
IL-6 (pg/mL)	2,23(0,92)	2,47(1,78)	0,017
CRP (mg/dL)	0,19(0,36)	0,34(0,39)	0,015

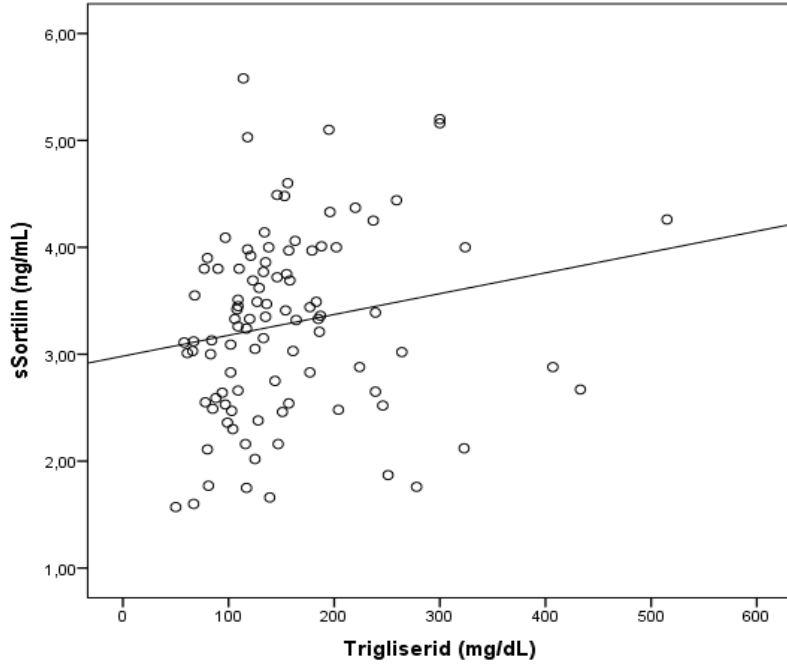
Çalışılan parametreler için Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunun ADAM-10 ve sSortilin değerlerinin grafiği Şekil 21’de gösterilmiştir.

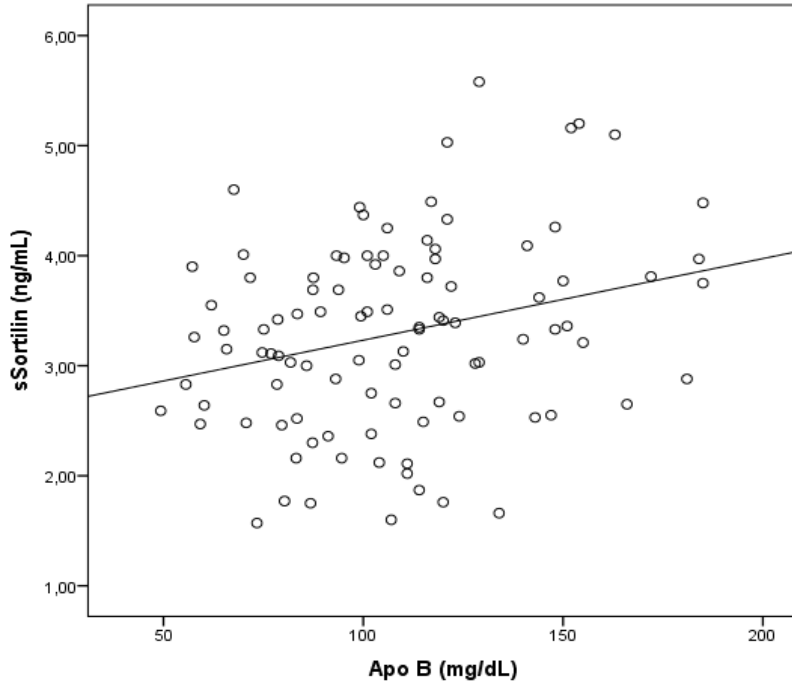


Şekil 21. Kontrol ve tüm hasta grubunun serum ADAM-10 ve sSortilin düzeyleri ($\bar{X} \pm SD$ kullanılmıştır.)

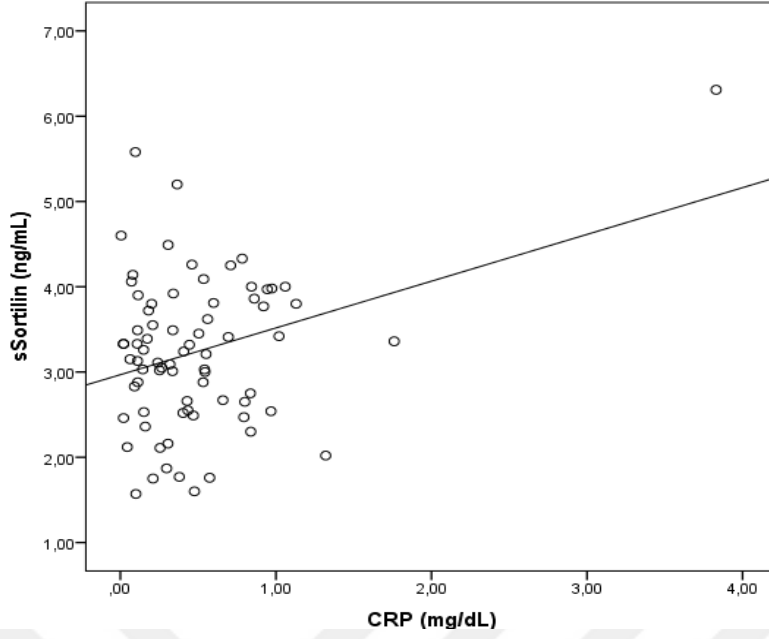
Hastalarda serum sSortilin düzeyleriyle Trigliserid, Apo B ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanırken kontrol grubunda korelasyon saptanamamıştır. Korelasyon grafikleri aşağıdaki gibidir.



Şekil 22. Tüm hasta grubunda sSortilin-Trigliserid korelasyon grafiği (p: 0,010 ve r: 0,260)



Şekil 23. Tüm hasta grubunda sSortilin-Apo B korelasyon grafiği (p: 0,011 ve r: 0,254)



Şekil 24. Tüm hasta grubunda sSortilin-CRP korelasyon grafiği (p: 0,005 ve r: 0,321)

Hasta grubunu hastalık şiddetini değerlendirebilmek için tek damar ve çok damar tıkalı grup olarak ikiye ayırdığımızda iki grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve Gensini skoru açısından anlamlı fark bulunmuştur. BMI, bel çevresi, cinsiyet arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 5).

Grupların hastalık şiddetini göstermede kullanılan Gensini skoru ortalamaları ise Şekil 25’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılan tek ve çok damar tıkalı grupların demografik verileri

Parametre	Kontrol (n=39)	Tek damar (n=41)	Çok damar (n=95)
Yaş (Yıl)	56 ± 6 ^b ***	58±11 ^c ***	62±10
BMI (kg/m ²)	31(7)	28(6)	29(6)
Bel Çevresi (cm)	107±28	101±11	104±14
Cinsiyet, ♂, % (n)	66(25)	81(33)	73(70)
Hipertansiyon, var, % (n)	0(0) ^{a, b} ****	44(18) ^c ***	74(70)
Diyabet, var, % (n)	0(0) ^{a, b} ****	28(11)	36(34)
Sigara, var, % (n)	18(7) ^a *	45(18)	36(35)
Gensini Skoru	1(0) ^{a, b} ****	12(24)	44(64)

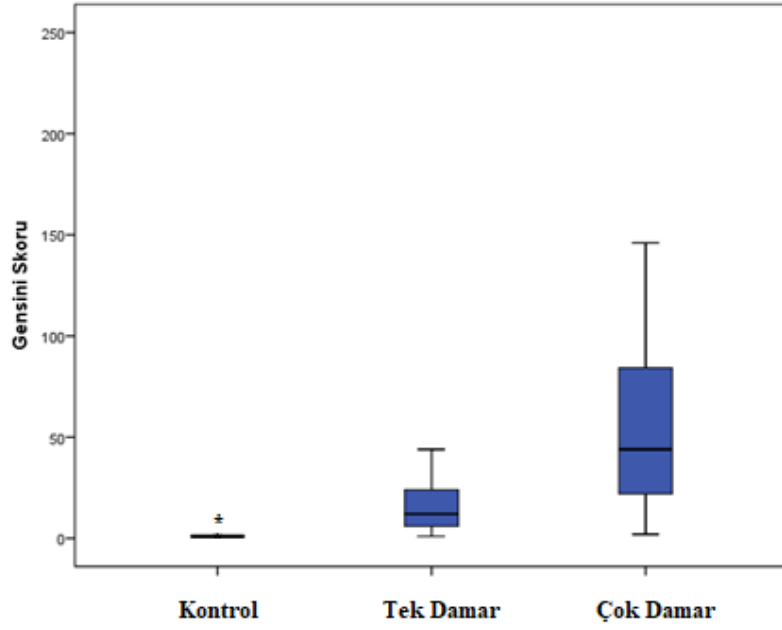
*: p<0.05, **: p<0.01 ve ***: p<0.001

Yaş, Bel çevresi için X ± SD ve BMI ve Gensini skoru için Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verildi. Cinsiyet, DM, HT ve Sigara kullanımı için % (n) kullanıldı.

a: Kontrol ile tek damar tıkalı hasta grubu

b: Kontrol ile çok damar tıkalı hasta grubu

c: Tek damar ile çok damar tıkalı hasta grubu



Şekil 25. Kontrol ve hasta gruplarının Gensini skorlarının grafiksel gösterimi
*: $p < 0,001$

Kontrol, tek damar ve çok damar tıkalı grupların lipit profilinde trigliserid, total kolesterol, LDL, Apo A, Apo B, IL-6 ve CRP'nin farklı gruplar arasında anlamlı olduğu tespit edildi. HDL, Apo E, sSortilin ve ADAM-10'da gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılan tek ve çok damar tıkalı grupların lipit profili ve diğer parametreleri

Parametre	Kontrol (n=39)	Tek damar (n=41)	Çok damar (n=95)
Trigliserid (mg/dL)	129(60) ^{b*}	131(112)	151(107)
TK (mg/dL)	223±44 ^{a**}	186±47 ^{c***}	218±46
LDL-K (mg/dL)	152±38 ^{a***}	114±41 ^{c***}	144±42
HDL-K (mg/dL)	43(13)	42(16)	39(13)
Apo A (mg/dL)	135(34) ^{a, b***}	109(38)	109(26)
Apo B (mg/dL)	109±23	99±29 ^{c**}	117±31
Apo E (mg/dL)	4,40(1,50)	3,75(1,65)	4,25(1,25)
sSortilin (ng/mL)	3,19(0,97)	3,38(1,20)	3,34(1,34)
ADAM-10 (ng/mL)	2,41(1,79)	2,61(1,22)	2,58(2,19)
IL-6 (pg/mL)	2,23(0,97) ^{a, b*}	2,42(1,88)	2,52(1,64)
CRP (mg/dL)	0,19(0,36) ^{a, b*}	0,44(0,51)	0,34(0,50)

*: p<0.05, **: p<0.01 ve ***: p<0.001

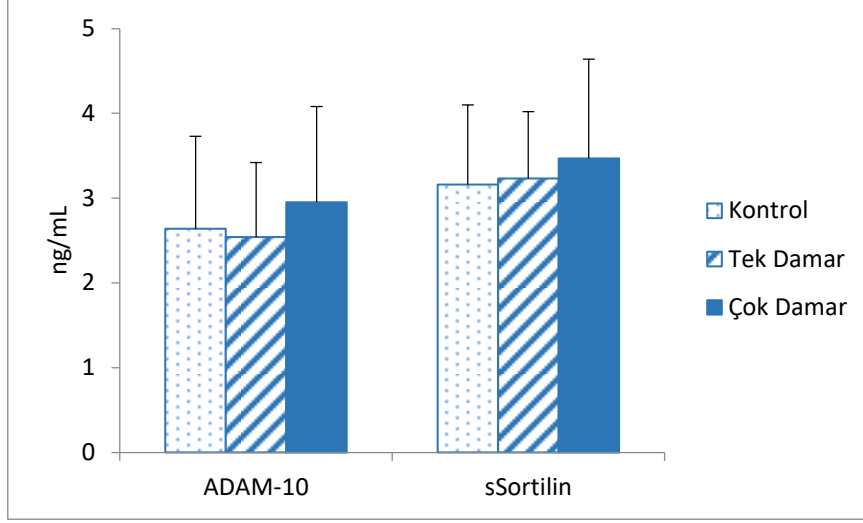
Total kolesterol, LDL ve Apo B için $X \pm SD$, diğer parametreler için Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

a: Kontrol ile tek damar tıkalı hasta grubu

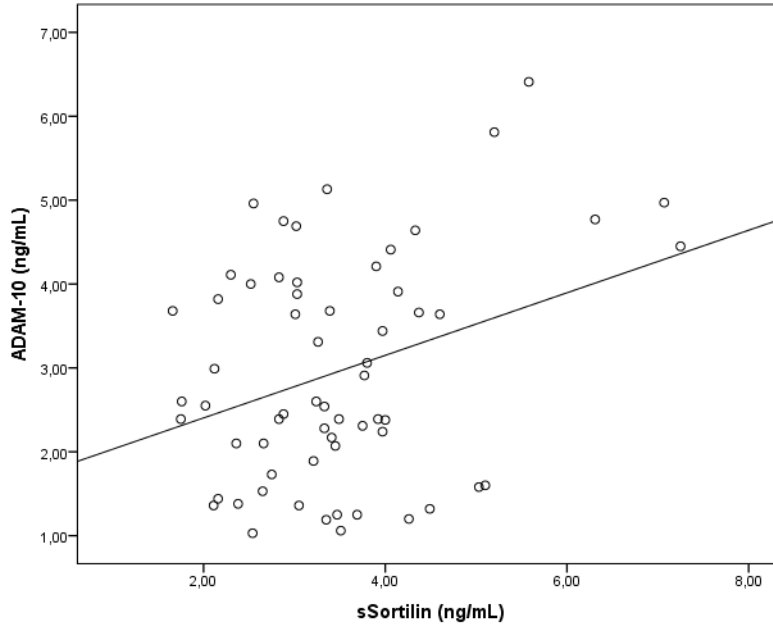
b: Kontrol ile çok damar tıkalı hasta grubu

c: Tek damar ile çok damar tıkalı hasta grubu

ADAM-10 ve sSortilin değerlerinin hastalık şiddetiyle değişimi Şekil 26'da gösterilmekte olup arasındaki korelasyonun hastalık şiddetiyle arttığını gösterdik. En yüksek korelasyon çok damar tıkalı grupta tespit edildi (p: 0,009 ve r: 0,328) (Şekil 27).



Şekil 26. ADAM-10 ve sSortilin değerlerinin hasta grupları arası karşılaştırması



Şekil 27. Çok damar tıkalı grupta ADAM-10 ve sSortilin korelasyon grafiği (p: 0,009 ve r: 0,328)

4.2. ADAM-10 ve sSortilin Ölçümlerinde Yaş ve Cinsiyet Değişkenlerinin İncelenmesi

Kontrol ve hasta grubu değerlendirildiğinde yaş açısından ADAM-10 ve sSortilin değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05)

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ADAM-10 erkeklerde, sSortilin kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyetin ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi

	ADAM-10(ng/mL)	sSortilin(ng/mL)	p
Kadın	2,51 (1,55)	3,42 (0,99)	> 0,050
Erkek	2,58 (1,88)	3,25 (1,21)	> 0,050

Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

4.3. ADAM-10 ve sSortilin ile Kronik Hastalık İlişkisi

Hipertansiyon ve diyabeti olan hastaların sSortilin düzeyleri olmayanlara göre daha yüksekti. Hipertansiyon ile anlamlı fark bulunamamasına rağmen diyabet ve sSortilin arasında anlamlı farklılık vardı (p:0,025). Hipertansiyon ve diyabetli hastaların sSortilin değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hipertansiyon ve DM’nin ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi

	sSortilin(ng/mL)	ADAM-10(ng/mL)
Hipertansiyon		
yok	3,26 (1,15)	2,60 (1,56)
var	3,33 (1,26)	2,39 (1,98)
Diyabetes Mellitus		
yok	3,19 (1,17)	2,40 (1,74)
var	3,49 (1,25)*	2,99 (1,52)

Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir. *: p<0.05

4.4. ADAM-10 ve sSortilin Düzeylerine İlaç Kullanımının Etkisi

Tüm hasta grubunda 65 kişi antitrombotik, 53 kişi antilipidemik ilaç kullanırken 45 kişi herhangi bir ilaç kullanmıyordu. İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ADAM-10 ve sSortilin değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. İlaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Tablo 9. İlaç kullanımının ADAM-10 ve sSortilin düzeylerine etkisi

	sSortilin(ng/mL)	ADAM-10(ng/mL)
Antitrombotik ilaç		
yok	3,72 (1,21)	3,09 (2,20)
var	3,33 (1,21)	2,58 (1,77)
Antilipidemik ilaç		
yok	3,39 (1,31)	2,69 (1,78)
var	3,33 (1,44)	2,60 (1,95)

Ortanca (Çeyrekler arası aralık) değerleri verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde yürütülen TEKHARF kohort çalışmasının son verilerine göre tüm hastalıklar içinde %42'lik bir orana sahiptir ve her 10-12 yılda sıklığı 2 katına çıkmaya devam etmektedir. Endüstrileşen dünyada modern hayatın getirmiş olduğu çevresel faktörler ve değişen alışkanlıklar KAH'ın oluşumunda ana etken olan ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırmakta ve KAH prevalansı ve ekonomik yükü dikkate alındığında tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir.

Ateroskleroz multifaktöriyel (çevresel, genetik vb.) ve çok aşamalı bir süreç olup başlangıcından son dönemine kadar her aşamasında progresyon gösteren kronik inflamatuvar bir durumdur. Aterosklerozun zaman içinde yavaş yavaş gelişmesi nedeniyle hastalarda semptom vermeden erken teşhis edilip ilerlemesinin durdurulması hatta genom düzeyinde yüksek riskli kişilerin tespitinin ana prensip olması gerektiği ileri sürülmektedir. Son yıllarda yapılan geniş çaplı genom çalışmalarında kromozom 1p13 lokusunda yer alan SORT1 geni plazma lipit seviyeleri ve KAH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu gen ürünü olan sortilinin çeşitli deney modelleri oluşturularak plazma lipit regülasyonundaki etkisi birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Yapılan literatür taraması sonucunda sortilinin özellikle hepatosit ve makrofaj üzerinden lipoprotein metabolizmasındaki rolünün çok yönlü olduğu ve plazma LDL seviyesini artıran veya azaltan birçok mekanizma içerdiği görülmektedir. Sortilinin kardiyovasküler hastalıklar ve lipoprotein metabolizması ile olan ilişkisini ortaya koyan ilk çalışma 2010'da Linsel-Nitschke ve arkadaşları tarafından karaciğer hücre kültüründe yapılmış ve bu çalışmada Sort1 aşırı ekspresyonunun dolaşımdaki LDL'nin azalmasına yol açtığı ortaya konmuştur. Bu durumun sebebiyse sortilinin karaciğerde alternatif bir LDL reseptörü gibi davranması olarak belirtilmiştir.¹²³ Musunuru ve ark. hepatositlerde sortilini kodlayan Sort1 gen ekspresyonunun artışıyla plazma LDL düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu ve dolayısıyla artmış sortilin seviyelerinin KAH riskini azaltabileceği öngörüsünde bulunmuşlardır. Bu mekanizmayı hepatik sortilinin VLDL'nin lizozomal degradasyonu yoluyla VLDL ekzositozunu engellediği şeklinde açıklamışlardır.² Strong ve ark. yapmış oldukları çalışmada sortilinin Apo B100 bağladığını ancak bu bağlanmanın lizozomal degradasyon ile

sonuçlandığını tespit etmişler. Sonuçta hepatik Sort1 ekspresyonu artıkça plazma LDL düzeyinin azaldığı belirtilmiştir.¹⁰⁵ Buna karşın Kjolby ve ark. karaciğerde artmış Sort1 ekspresyonunun plazma LDL düzeyinde artışa yol açtığı ve böylece KAH riskini yükseltebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırma grubu sortilinin ApoB100 ile etkileşime girerek hepatik VLDL biyosentezini ve sekresyonunu kolaylaştırarak plazma LDL düzeylerini artırdığını öne sürmüşlerdir.¹⁰⁹ Sortilinin LDL üzerine bir diğer etkisini Gustafsen ve ark. göstermiştir. Bu çalışmada; sortilinin hepatositlerden PCSK9 salgılanmasını kolaylaştırıp LDL reseptörlerinin lizozomal degradasyonuna yol açarak plazma LDL kolesterol düzeylerini yükselttiğini göstermişlerdir.¹¹⁰

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan sortilinin plazma lipit düzeyine etkisi çalışmalarında bulgular arasında bir zıtlık söz konusudur. Bu farklılığın hem çalışmadaki fare modellerinin farklı olmasından hem de Sort1 gen aktivasyonunda (aşırı eksprese olması veya susturulması) kullanılan tekniklerin farklılığından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.¹²⁴ Örneğin Kjolby ve ark. tamamen Sort1 knock-out fare modeli kullanırken Musunuru ve ark. tarafından kullanılan siRNA'lar hepatik Sort1 ifadesini %70 ile %90 oranında azaltmış fakat Sort1 ifadesi devam etmiştir. Patel ve ark. Sort1^{-/-} ve Sort1^{+/+} farelerden alınan kemik iliğinden türetilmiş makrofajları izole etmiş ve Sort1 eksikliğinin LDL alımını azalttığını göstermiştir.¹⁰⁷ Mortensen ve ark. sortilinin lipoprotein metabolizmasındaki düzenleyici rolünden bağımsız olarak aterogenezisi inflamasyon üzerinden etkilediğini göstermiştir. Sortilin ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan bu çalışmada; LDL reseptör yolunu etkisizleştirmek üzere Apo E^{-/-} transgenik fareler kullanılmış ve bu farelerde ateroskleroz patogenezinin önemli hücrese faktörleri olan makrofaj ve T helper hücreleri tercih edilmiştir. Sortilin geni aşırı eksprese edilmiş (Sort1^{+/+}) ve susturulmuş (Sort1^{-/-}) bu transgenik fareler (Apo E^{-/-}) arasında lipoprotein boyutu veya plazma kolesterol açısından herhangi bir fark olmadığı halde uyarılmış Sort1 gen ekspresyonuna bağlı olarak IL-6 ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı belirlenmiştir. Bu veriler ışığında sortilinin aterogenez lehine etkisinin lipit metabolizmasından ziyade inflamatuvar mekanizmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca Sort1 gen ekspresyonunun baskılanmasının aterosklerotik lezyonda azalma ile sonuçlanması da bu öngörüü teyit etmiştir.¹⁰⁶ Yine literatürde sortilin eksikliğinin farelerde ateroskleroz plak alanını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁰⁹

sSortilin membrana bağlı olan sortilinin ADAM-10 tarafından kesilerek dolaşıma verildiği, serumda saptanabilen çözünebilir formudur. Literatürü incelediğimizde sortilinin daha çok hücre kültürlerinde, deney hayvanlarında ve ekspresyon düzeyinde çalışılmış olduğunu gördük. Ayrıca bu çalışmalar genellikle sSortilin formunun etkisini keşfetmek yerine sortilin ifadesini modüle etme üzerine odaklanmışlardır. Biz sortilin düzeylerini yansıtabileceği ve hastalardan alınan kan örneklerinden kolaylıkla ölçülebileceği için sSortilin formunu seçtik. Sonuçlarımızda sSortilin düzeyleri hastalarda kontrollerden daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu yine sSortilin düzeyleri hastalık şiddetiyle artmış olsa da anlamlı değildi. Örneklem grubumuzun sayı olarak yetersizliği bu durumdan sorumlu olabilir.

sSortilin ve ADAM-10 düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkisini incelemek için Gensini skorları üzerinden karşılaştırma yapıldı (23 cut-off değeri kullanarak) ve istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmedi (bulgulara verilmedi). Damar sayısına göre hastaları tek ve çok damarı tıkalı olarak sınıflandırıldığında çok damar tıkalı grupta hasta sayısının daha çok olduğu görülmüş dolayısıyla sSortilin ve ADAM-10 düzeylerindeki anlamlı farklılığın olmamasını çok damarı tıkalı hasta grubunun daha büyük olmasından da kaynaklanabileceği düşünölmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda sSortilin ile trigliserid, ApoB ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Bulduğumuz sSortilin ile trigliserid ve Apo B arasındaki korelasyon sortilinin plazma lipit düzeylerini artırarak KAH gelişimi için risk faktörü yönündeki literatürle uyumludur. Barter ve ark.'nın Apo B'nin plazma lipit profiline göre aterosjenik partiküllerin daha iyi bir göstergesi olabileceğini öneren çalışması da sSortilin ile Apo B arasında bulduğumuz korelasyonu destekler niteliktedir.¹²⁵ Diğer taraftan sSortilin ile CRP arasındaki korelasyon da sortilinin inflamatuvar prosesleri tetiklediğini savunan literatürle uyumluydu. Kontrol grubunda ise bu parametreler arasında anlamlı korelasyon saptayamadık. Bunun sebebi ise sortilinin hücredeki metabolik duruma ve ihtiyaca göre farklı görev üstlenmesi olabileceği gibi hücredeki sortilin miktarı ve dağılımı da bu durumda etkin faktör olabilir.

Literatürde ADAM-10 ve ateroskleroz ilişkisinin incelendiği çalışmalarda ADAM-10'un sortilin üzerinden mi yoksa diğer substratları üzerinden mi etkili olduğu netlik kazanmamıştır. Donners ve ark. yapmış olduğu histolojik çalışmada

aterosklerotik plaklarda plak anjiyogenezi ile korele in vivo ADAM-10 ifadesi bulmuşlardır. ADAM-10 erken ve ileri aşamada rüptüre olan aterosklerotik plaklara kadar plak progresyonu ile belirgin artış göstermiştir.⁷⁹ Yine Musumeci ve ark.'nın yapmış olduğu immünohistolojik çalışmada aterosklerotik plakların stabilitesini azaltan ve ciddi klinik sonuçlara sebep olan rüptüre plak gelişiminde N-kadherin kesimiyle ADAM-10'un sorumlu olduğu bildirilmiştir.¹²⁶ Çalışmamızda ADAM-10 ve sSortilin arasında anlamlı pozitif korelasyon bulmamız beklediğimiz bir sonuçken hastalık şiddeti arttıkça bu korelasyonun artması enzim-substrat ilişkisini değiştiren ek faktörlerin devreye girdiğini düşündürmektedir.

Strong ve ark. başka bir çalışmada sortilinin plazma lipit düzeyine etkisinin hücredeki sortilin ve ADAM-10 arasındaki dengeye bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu hipoteze göre normal fizyolojik miktardaki sortilinin çoğu ADAM-10 tarafından kesilerek VLDL sekresyonuna hizmet eder. Sortilin aşırı eksprese edildiğinde ise ADAM-10 sınırlayıcıdır ve kesime uğramayan sortilinler VLDL'nin lizozomal degradasyonunu kolaylaştırır.¹²⁷ Yani dolaşımdaki sSortilinin hücre içinde fonksiyonel sortilinin bir ölçüsü olarak ADAM-10 tarafından kesime uğrayan sortilin fragmentinin bir ölçüsü olarak daha değerli bilgi verebileceğine inanmaktayız. Dolayısıyla hasta grubunda sSortilin ile apo B ve apo B taşıyan lipoproteinlerin en önemli temsilcisi kabul edilen VLDL'yi işaret eden trigliserit düzeyleri arasında bulunan korelasyonu bu bağlamda düşünmekte ve ileri sürülen hipotezi desteklediğine inanmaktayız. Dolayısıyla KAH riskini belirlemede sortilinden ziyade sSortilin üzerinden değerlendirme yapmak faydalı olabilir. Ayrıca KAH gelişimi ve şiddetini araştırırken sSortiline ek olarak ADAM-10 miktarı ve aktivitesini de değerlendirmeye katmanın daha yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde sSortilinin insanlarda aterosklerozda dolayısıyla KAH'da nasıl değiştiğini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Ogawa ve ark. sSortilinin aktive plateletlerden salgılandığını ve KAH için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yüksek sSortilin düzeylerinin in vivo platelet aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ve serumda plazmadan daha yüksek bulunduğunu göstermişlerdir. Ayrıca erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu, aspirin tedavisinin sSortilin salınımını inhibe ettiğini savunmuşlardır. Bunun sebebinin ise sSortilinin trombosit sayısı, LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asit seviyeleriyle anlamlı korelasyonların sadece KAH olmayan fakat KAH riski içeren (HT, DM ve dislipidemisi olan) hastalarda gözlemlenmesi ve bu iki

grup arasındaki farkın aspirin ve statin gibi ilaç kullanımını kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir.¹²² Nozue ve ark. KAH hastalarında pitavastatin ve pravastatin olmak üzere 8 ay iki çeşit statin grubu ilaç kullanmışlar, başlangıçta ve tedavi sonunda sSortilin, PCSK9 ve lipit profilini değerlendirmişler. Tedavi sonunda sSortilin'in düşüğünü, PCSK9 seviyelerinin ise yükseldiğini rapor etmişlerdir. Buttenschon ve ark.'nın depresyon hastalarında sSortilin ile BDNF ve VEGF ilişkisini incelediği çalışmada sSortilin düzeylerine cinsiyetin etkisinin olmadığı gösterilmiştir fakat sSortilin için referans aralığı henüz net değildir.¹²⁸ Oh ve ark. ise yakın zamanda yapmış olduğu çalışmada artmış sSortilin'in koroner ateroskleroz ve diyabet için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermişlerdir.¹²⁹ sSortilin için topluma özel yaş ve cinsiyete göre referans aralığı veya cut-off değeri belirlenmesi değerlendirmede daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Bizim sonuçlarımızda da aspirin ve antilipidemik ilaç tedavisi alan hastalarda sSortilin düzeylerinde azalma mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca sSortilin ve ADAM-10 düzeylerine cinsiyetin herhangi bir etkisini bulamadık. sSortilin ve diyabet arasında ise anlamlı farklılık vardı. Literatüre uyumlu olarak çalışmamızdaki diyabeti olan hastalarda daha yüksek sSortilin düzeyleri mevcuttu. Diyabetin KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığı için KAH risk değerlendirmesinde ayrı bir yerinin olduğu bilinmektedir ve bu sonuç sSortilin'in plazma lipit düzenlenmesi ve inflamasyon oluşumundaki rollerine ek olarak kan şekeri regülasyonu mekanizmaları için de ileri araştırmaları hak ettiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda diyabet ve KAH gelişimi için artmış riske neden olan metabolik sendromla ilişkisi de incelenmelidir.

Yapılan bu çalışma koroner arter hastalarında sSortilin ve ADAM-10 düzeylerini beraber değerlendiren literatürdeki ilk çalışma niteliğindedir. Sortilin ve ADAM-10 arasındaki enzim-substrat ilişkisini ve hastalık şiddeti arttıkça artan korelasyonu aydınlatmak için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca sonuçlarımızdaki sSortilin düzeylerinin hastalarda kontrollerden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması katılımcı sayısının artırıldığı çalışmalarla bu farkın anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Bunlara ek olarak sSortilini klinikte kullanabilmek için serumda ne kadar süre stabil kaldığı da incelenmelidir. Küçük peptit yapısı itibarıyla ELISA ölçümlerinde interferansların devreye girebileceğinden ileri ölçüm yöntemleriyle de teyit edilmesi faydalı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kontrol ve tüm hasta grubunun demografik özellikleri değerlendirildiğinde 2 grup arasında yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve Gensini skorları bakımından anlamlı farklılık varken cinsiyet, BMI ve bel çevresinde anlamlı fark yoktu.
2. Kontrol ve tüm hasta grubu lipit profilinde Apo A ve Apo E’de istatistiksel olarak anlamlı fark varken total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve Apo B açısından anlamlı fark yoktu.
3. Hastalarda ölçülen CRP ve IL-6 kontrollerden anlamlı yüksekti. Kontrol grubundaki CRP ve IL-6 arasındaki korelasyon hasta grubundaki korelasyondan daha iyiydi.
4. ADAM-10 ve sSortilin düzeyleri hastalarda kontrollerden daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Hastalarda sSortilin ile Trigliserid, Apo B ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
6. Hasta grubunu hastalık şiddetini değerlendirebilmek için tek damar ve çok damar tıkalı grup olarak sınıflandırdığımızda 2 grup arasında yaş, hipertansiyon, total kolesterol, LDL ve Apo B’de gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu.
7. sSortilin düzeyleri hastalık şiddetiyle artış göstermesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.
8. ADAM-10 ve sSortilin arasındaki korelasyon her hasta grubunda varken hastalık şiddetiyle korelasyonun da arttığı tespit edildi. En yüksek korelasyon çok damar tıkalı grupta bulundu.
9. ADAM-10 ve sSortilin ölçümlerinde yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunamadı.
10. Diyabeti olan hastalarda sSortilin istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sınırlı sayıda katılımcıdan oluşan hasta grubumuzda sSortilin düzeyi kontrol grubundan daha yüksek aynı zamanda hastalık şiddetiyle de artan değerlere sahip olduğu için katılımcı sayısının artırılması bu değişimi istatistiksel olarak anlamlı kılabilirdiğinden KAH gelişiminde sSortilin rolünün anlaşılabilmesi için daha geniş çalışma grupları önerilmektedir. Bu çalışma grupları oluşturulurken diyabeti olmayan kişilerin seçimi diyabetin sSortilin düzeylerini yükseltme etkisinden korunarak KAH için daha doğru öngörüle bulunabilmeyi sağlayabilir. Yine benzer şekilde hasta seçiminde ilaç kullanmayan kişilerin seçilmesi olası ilaç etkileşimlerinin ekarte edilmesi açısından önemlidir. Özellikle antilipidemik ilaçlardan statin grubunun HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ve LDL reseptör upregülasyonu yoluyla lipit düzeylerini düşürmesi sortilini etkileyebileceği için ilaç kullanmayan hastalar üzerinden araştırma yapılması önerilir.

sSortilin ve ADAM-10 arasındaki enzim-substrat ilişkisi ve enzim kinetiğine etki eden faktörlerin aterosklerotik mikroçevrede nasıl değiştiği ileri araştırmalarla analiz edilmelidir.

Ayrıca KAH olmayan fakat Türk Kardiyoloji Derneği'nin belirlediği kriterlere göre KAH riski yüksek kişiler seçilerek spesifik ADAM-10 inhibitörlerinin kullanımıyla sortilin ve sSortilin değişimi incelenmeli böylelikle KAH öngörüsünde yararlı bir biyobelirteç olabilir mi sorusunun yanında tedavi için de umut vadedebilir terapötik ajan olabilir mi sorusuna cevap aranabilir.

KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, vd. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948–954.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
2. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, vd. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466(7307):714–719. doi:10.1038/nature09266
3. Fineschi V, Paglicci Reattelli L, Baroldi G. Coronary artery aneurysms in a young adult: a case of sudden death. A late sequelae of Kawasaki disease? *Int J Legal Med*. 1999;112(2):120–123. doi:10.1007/s004140050213
4. Pick RA, Glover MU, Vieweg WVR. Myocardial Infarction in a Young Woman with Isolated Coronary Arteritis. *Chest*. 1982;82(3):378–380.
doi:10.1378/chest.82.3.378
5. Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary disease. In Fuster V, Roos R and Topol EJ. *Atherosclerosis and coronary arter disease*. Philadelphia, Lippincot-Raven. 1996;757- 772.
6. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 44(2 Suppl 1):S5-12; quiz S12-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15095931>.
7. Onat A, Can G, Yüksel H, vd. *Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.*; 2017. <http://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>.
8. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728930>.
9. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917–938. doi:10.1016/S0025-6196(11)60509-0
10. Fruchart J-C. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation*. 2004;109(23_suppl_1):III-15-III-19.

doi:10.1161/01.CIR.0000131513.33892.5b

11. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. <https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>.
12. Brusckhe AVG, Sheldon WC, Shirey EK, Proudfit WL. A Half Century of Selective Coronary Arteriography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2139–2144. doi:10.1016/J.JACC.2009.06.051
13. Sun Z, Lin C, Davidson R, Dong C, Liao Y. Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2008;67(1):78–84. doi:10.1016/j.ejrad.2007.07.014
14. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, vd. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164(4):547–552.e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.07.007
15. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, vd. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1864–1894. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.005
16. Selzer A. On the limitation of therapeutic intervention trials in ischemic heart disease: a clinician's viewpoint. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):252–255. doi:10.1016/0002-9149(82)90299-5
17. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823874>.
18. Epstein FH, ed. *Atherosclerosis — An Inflammatory Disease*. C 340. doi:10.1056/NEJM199901143400207
19. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 111(25). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
20. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6253831>.
21. Zaromitidou M, Siasos G, Papageorgiou N, Oikonomou E, Tousoulis D. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. İçinde: *Cardiovascular Diseases*. Elsevier; 2016:3–24. doi:10.1016/B978-0-12-803312-8.00002-1

22. Paxton S, Peckham M, Adele K, Paxton S, Adele K, Peckham M. The Leeds Histology Guide. 2003. <http://www.histology.leeds.ac.uk/circulatory/arteries.php>.
23. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973;70(6):1753–1756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4515934>.
24. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*. 1977;86(3):675–684. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/842616>.
25. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503–516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239408>.
26. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233–241. doi:10.1038/35025203
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488–500. doi:10.1056/NEJM198602203140806
28. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008;79(1):14–23. doi:10.1093/cvr/cvn099
29. Skálén K, Gustafsson M, Rydberg EK, vd. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750–754. doi:10.1038/nature00804
30. Christopher Glass AK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead Review approach to evaluating potential roles of specific pro. *Cell*. 2001;104:503–516. <http://www.stem-art.com/Library/Science/Atherosclerosis - The Road Ahead.pdf>.
31. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341–355. doi:10.1016/J.CELL.2011.04.005
32. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247(3):349–358. doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00654.x
33. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, vd. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2054–2061. doi:10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18
34. Huovila A-PJ, Turner AJ, Peltto-Huikko M, Kärkkäinen I, Ortiz RM. Shedding light on ADAM metalloproteinases. *Trends Biochem Sci*. 2005;30(7):413–422. doi:10.1016/j.tibs.2005.05.006

35. Rawlings ND, Salvesen G. *Handbook of proteolytic enzymes. Volume 1.* Academic; 2012.
36. Reiss K, Saftig P. The “a disintegrin and metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: physiological and cellular functions. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(2):126–137. doi:10.1016/j.semcdb.2008.11.002
37. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. Molecular Aspects of Medicine The ADAM metalloproteinases. *Mol Aspects Med.* 2008;29(5):258–289. doi:10.1016/j.mam.2008.08.001
38. Niewiarowski S, McLane MA, Kloczewiak M, Stewart GJ. Disintegrins and other naturally occurring antagonists of platelet fibrinogen receptors. *Semin Hematol.* 1994;31(4):289–300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831574>.
39. Giebeler N, Zigrino P. A disintegrin and metalloprotease (ADAM): Historical overview of their functions. *Toxins (Basel).* 2016;8(4). doi:10.3390/toxins8040122
40. Bode W, Gomis-Rüth FX, Stöckler W. Astacins, serralysins, snake venom and matrix metalloproteinases exhibit identical zinc-binding environments (HEXXHXXGXXH and Met-turn) and topologies and should be grouped into a common family, the “metzincins”. *FEBS Lett.* 1993;331(1–2):134–140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405391>.
41. White JM. ADAMs: modulators of cell-cell and cell-matrix interactions. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15(5):598–606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519395>.
42. Iba K, Albrechtsen R, Gilpin B, vd. The cysteine-rich domain of human ADAM 12 supports cell adhesion through syndecans and triggers signaling events that lead to beta1 integrin-dependent cell spreading. *J Cell Biol.* 2000;149(5):1143–1156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831617>.
43. Seals DF, Courtneidge SA. The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev.* 2003;17(1):7–30. doi:10.1101/gad.1039703
44. Seals DF, Courtneidge SA. The ADAMs family of metalloproteases: Multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev.* 2003;17(1):7–30. doi:10.1101/gad.1039703

45. Arribas J, Massagué J. Transforming growth factor- α and beta-amyloid precursor protein share a secretory mechanism. *J Cell Biol.* 1995;128(3):433–441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7844156>.
46. Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer Sci.* 2007;98(5):621–628. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00434.x
47. Gaultier A, Cousin H, Darribère T, Alfandari D. ADAM13 disintegrin and cysteine-rich domains bind to the second heparin-binding domain of fibronectin. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23336–23344. doi:10.1074/jbc.M201792200
48. Le Gall SM, Bober P, Reiss K, vd. ADAMs 10 and 17 Represent Differentially Regulated Components of a General Shedding Machinery for Membrane Proteins Such as Transforming Growth Factor β , L-Selectin, and Tumor Necrosis Factor. *Mol Biol Cell.* 2009;20(6):1785–1794. doi:10.1091/mbc.E08-11-1135
49. Tousseyn T, Thathiah A, Jorissen E, vd. ADAM10, the Rate-limiting Protease of Regulated Intramembrane Proteolysis of Notch and Other Proteins, Is Processed by ADAMS-9, ADAMS-15, and the γ -Secretase. *J Biol Chem.* 2009;284(17):11738–11747. doi:10.1074/jbc.M805894200
50. Murphy G. Regulation of the proteolytic disintegrin metalloproteinases, the “Sheddases”. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(2):138–145. doi:10.1016/j.semcdb.2008.09.004
51. Barlic J, Zhu W, Murphy PM. Atherogenic Lipids Induce High-Density Lipoprotein Uptake and Cholesterol Efflux in Human Macrophages by Up-Regulating Transmembrane Chemokine CXCL16 without Engaging CXCL16-Dependent Cell Adhesion. *J Immunol.* 2009;182(12):7928–7936. doi:10.4049/jimmunol.0804112
52. Reiss K, Ludwig A, Saftig P. Breaking up the tie: disintegrin-like metalloproteinases as regulators of cell migration in inflammation and invasion. *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):985–1006. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.02.009
53. Tellier E, Canault M, Rebsomen L, vd. The shedding activity of ADAM17 is sequestered in lipid rafts. *Exp Cell Res.* 2006;312(20):3969–3980. doi:10.1016/J.YEXCR.2006.08.027
54. Lemaire-Ewing S, Lagrost L, Néel D. Lipid rafts: A signalling platform linking lipoprotein metabolism to atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):303–310. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.016

55. Berg JM (Jeremy M, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. W.H. Freeman; 2012.
56. Blobel CP. Remarkable roles of proteolysis on and beyond the cell surface. *Curr Opin Cell Biol*. 2000;12(5):606–612. doi:10.1016/S0955-0674(00)00139-3
57. Kheradmand F, Werb Z. Shedding light on sheddases: role in growth and development. *BioEssays*. 2002;24(1):8–12. doi:10.1002/bies.10037
58. Moss ML, Lambert MH. Shedding of membrane proteins by ADAM family proteases. *Essays Biochem*. 2002;38:141–153.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463167>.
59. Primakoff P, Myles DG. The ADAM gene family: surface proteins with adhesion and protease activity. *Trends Genet*. 2000;16(2):83–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652535>.
60. Millichip MI, Dallas DJ, Wu E, Dale S, McKie N. The Metallo-Disintegrin ADAM10 (MADM) from Bovine Kidney Has Type IV Collagenase Activity in Vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;245(2):594–598.
doi:10.1006/bbrc.1998.8485
61. Roy R, Wewer UM, Zurakowski D, Pories SE, Moses MA. ADAM 12 Cleaves Extracellular Matrix Proteins and Correlates with Cancer Status and Stage. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51323–51330. doi:10.1074/jbc.M409565200
62. Martin J, Eynstone L V., Davies M, Williams JD, Steadman R. The Role of ADAM 15 in Glomerular Mesangial Cell Migration. *J Biol Chem*. 2002;277(37):33683–33689. doi:10.1074/jbc.M200988200
63. Rocks N, Paulissen G, El Hour M, vd. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie*. 2008;90(2):369–379.
doi:10.1016/j.biochi.2007.08.008
64. Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression. *Cancer Sci*. 2007;98(5):621–628. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00434.x
65. Duffy MJ, McKiernan E, O'Donovan N, McGowan PM. Role of ADAMs in Cancer Formation and Progression. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1140–1144.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1585
66. Kobayashi A, Watabe K. Critical role of ADAM15 in tumor progression: targeting multiple factors for metastasis promotion. *Futur Oncol*. 2008;4(3):351–354. doi:10.2217/14796694.4.3.351

67. Lendeckel U, Kohl J, Arndt M, Carl-McGrath S, Donat H, Röcken C. Increased expression of ADAM family members in human breast cancer and breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(1):41–48. doi:10.1007/s00432-004-0619-y
68. McGowan PM, Ryan BM, Hill ADK, McDermott E, O’Higgins N, Duffy MJ. ADAM-17 expression in breast cancer correlates with variables of tumor progression. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2335–2343. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2092
69. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2010;1803(1):55–71. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.01.003
70. Amour A, Slocombe PM, Webster A, vd. TNF-alpha converting enzyme (TACE) is inhibited by TIMP-3. *FEBS Lett*. 1998;435(1):39–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755855>.
71. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477(1–2):267–283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708863>.
72. Fridman JS, Caulder E, Hansbury M, vd. Selective Inhibition of ADAM Metalloproteases as a Novel Approach for Modulating ErbB Pathways in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1892–1902. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2116
73. Ludwig A, Hundhausen C, Lambert MH, vd. Metalloproteinase inhibitors for the disintegrin-like metalloproteinases ADAM10 and ADAM17 that differentially block constitutive and phorbol ester-inducible shedding of cell surface molecules. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2005;8(2):161–171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777180>.
74. Roghani M, Becherer JD, Moss ML, vd. Metalloprotease-disintegrin MDC9: intracellular maturation and catalytic activity. *J Biol Chem*. 1999;274(6):3531–3540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920899>.
75. Hooper NM, Lendeckel U. *THE ADAM FAMILY OF PROTEASES.*; 2005.
76. Moss ML, Jin S-LC, Milla ME, vd. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α . *Nature*. 1997;385(6618):733–736. doi:10.1038/385733a0

77. Tousseyn T, Jorissen E, Reiss K, Hartmann D. (Make) Stick and cut loose— Disintegrin metalloproteases in development and disease. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2006;78(1):24–46. doi:10.1002/bdrc.20066
78. Hartmann D, de Strooper B, Serneels L, vd. The disintegrin/metalloprotease ADAM 10 is essential for Notch signalling but not for alpha-secretase activity in fibroblasts. *Hum Mol Genet.* 2002;11(21):2615–2624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354787>.
79. Donners MMPC, Wolfs IMJ, Olieslagers S, vd. A Disintegrin and Metalloprotease 10 Is a Novel Mediator of Vascular Endothelial Growth Factor- Induced Endothelial Cell Function in Angiogenesis and Is Associated With Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2188–2195. doi:10.1161/ATVBAHA.110.213124
80. Swendeman S, Mendelson K, Weskamp G, vd. VEGF-A stimulates ADAM17- dependent shedding of VEGFR2 and crosstalk between VEGFR2 and ERK signaling. *Circ Res.* 2008;103(9):916. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184416
81. Koenen RR, Pruessmeyer J, Soehnlein O, vd. Regulated release and functional modulation of junctional adhesion molecule A by disintegrin metalloproteinases. *Blood.* 2009;113(19):4799–4809. doi:10.1182/blood-2008-04-152330
82. Ludwig A, Weber C. Transmembrane chemokines: versatile “special agents” in vascular inflammation. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):694–703. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479179>.
83. Gough PJ, Garton KJ, Wille PT, Rychlewski M, Dempsey PJ, Raines EW. A disintegrin and metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXC chemokine ligand 16. *J Immunol.* 2004;172(6):3678–3685. doi:10.4049/JIMMUNOL.172.6.3678
84. Wolfs IMJ, Donners MMPC, de Winther MPJ. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarisation. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):763–771. doi:10.1160/TH11-05-0320
85. Hiasa M, Abe M, Nakano A, vd. GM-CSF and IL-4 induce dendritic cell differentiation and disrupt osteoclastogenesis through M-CSF receptor shedding by up-regulation of TNF- converting enzyme (TACE). *Blood.* 2009;114(20):4517–4526. doi:10.1182/blood-2009-04-215020

86. Crawford MH, DiMarco JP. *Cardiology*. Mosby; 2001.
87. Ohishi K, Katayama N, Shiku H, Varnum-Finney B, Bernstein ID. Notch signalling in hematopoiesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2003;14(2):143–150. doi:10.1016/S1084-9521(02)00183-0
88. Bell JH, Herrera AH, Li Y, Walcheck B. Role of ADAM17 in the ectodomain shedding of TNF- and its receptors by neutrophils and macrophages. *J Leukoc Biol*. 2007;82(1):173–176. doi:10.1189/jlb.0307193
89. Canault M, Peiretti F, Kopp F, vd. The TNF alpha converting enzyme (TACE/ADAM17) is expressed in the atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice: possible contribution to elevated plasma levels of soluble TNF alpha receptors. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):82–91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.031
90. Garbers C, Jänner N, Chalaris A, vd. Species Specificity of ADAM10 and ADAM17 Proteins in Interleukin-6 (IL-6) Trans-signaling and Novel Role of ADAM10 in Inducible IL-6 Receptor Shedding. *J Biol Chem*. 2011;286(17):14804–14811. doi:10.1074/jbc.M111.229393
91. Mazella J, Zsürger N, Navarro V, vd. The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. 1998;273(41):26273–26276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756851>.
92. Hermey G. The Vps10p-domain receptor family. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(16):2677–2689. doi:10.1007/s00018-009-0043-1
93. Mazella J, Zsürger N, Navarro V, vd. The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. 1998;273(41):26273–26276. doi:10.1074/JBC.273.41.26273
94. Petersen CM, Nielsen MS, Jacobsen C, vd. Propeptide cleavage conditions sortilin/neurotensin receptor-3 for ligand binding. *EMBO J*. 1999;18(3):595–604. doi:10.1093/emboj/18.3.595
95. Nielsen MS, Madsen P, Christensen EI, vd. The sortilin cytoplasmic tail conveys Golgi-endosome transport and binds the VHS domain of the GGA2 sorting protein. *EMBO J*. 2001;20(9):2180–2190. doi:10.1093/emboj/20.9.2180
96. Carlo A-S, Nykjaer A, Willnow TE. Sorting receptor sortilin-a culprit in cardiovascular and neurological diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(9):905–911. doi:10.1007/s00109-014-1152-3

97. Schmidt V, Willnow TE. Protein sorting gone wrong – VPS10P domain receptors in cardiovascular and metabolic diseases. *Atherosclerosis*. 2016;245:194–199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.027
98. Nykjaer A, Lee R, Teng KK, vd. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 2004;427(6977):843–848. doi:10.1038/nature02319
99. Reitz C, Tosto G, Vardarajan B, vd. Independent and epistatic effects of variants in VPS10-d receptors on Alzheimer disease risk and processing of the amyloid precursor protein (APP). *Transl Psychiatry*. 2013;3(5):e256. doi:10.1038/tp.2013.13
100. Carlo A-S, Gustafsen C, Mastrobuoni G, vd. The pro-neurotrophin receptor sortilin is a major neuronal apolipoprotein E receptor for catabolism of amyloid- β peptide in the brain. *J Neurosci*. 2013;33(1):358–370. doi:10.1523/JNEUROSCI.2425-12.2013
101. Carlo A-S. Sortilin, a novel APOE receptor implicated in Alzheimer disease. *Prion*. 2013;7(5):378–382. doi:10.4161/pri.26746
102. Hu F, Padukkavidana T, Vægter CB, vd. Sortilin-Mediated Endocytosis Determines Levels of the Frontotemporal Dementia Protein, Progranulin. *Neuron*. 2010;68(4):654–667. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.034
103. Salo PP, Vaara S, Kettunen J, vd. Genetic Variants on Chromosome 1p13.3 Are Associated with Non-ST Elevation Myocardial Infarction and the Expression of DRAM2 in the Finnish Population. Dubé M-P, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140576. doi:10.1371/journal.pone.0140576
104. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, vd. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(5):443–453. doi:10.1056/NEJMoa072366
105. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, vd. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2807–2816. doi:10.1172/JCI63563
106. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, vd. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5317–5322. doi:10.1172/JCI76002

107. Patel KM, Strong A, Tohyama J, vd. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116(5):789–796. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305811
108. Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahrou Z, vd. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2010;208(1):183–189. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.034
109. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, vd. Sort1, Encoded by the Cardiovascular Risk Locus 1p13.3, Is a Regulator of Hepatic Lipoprotein Export. *Cell Metab.* 2010;12(3):213–223. doi:10.1016/j.cmet.2010.08.006
110. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, vd. The Hypercholesterolemia-Risk Gene SORT1 Facilitates PCSK9 Secretion. *Cell Metab.* 2014;19(2):310–318. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.006
111. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, Zheng XL, Peng TH, Lv YC. Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clin Chim Acta.* 2016;460:11–17. doi:10.1016/j.cca.2016.06.013
112. Wang N, Yvan-Charvet L, Lütjohann D, vd. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *FASEB J.* 2008;22(4):1073–1082. doi:10.1096/fj.07-9944com
113. Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):139–143. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179283
114. McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, vd. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4245–4250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760292>.
115. Tveten K, Strøm TB, Cameron J, Berge KE, Leren TP. Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):370–375. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.026
116. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):653–667. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306256

117. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnensen S, vd. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2014;124(12):5317–5322. doi:10.1172/JCI76002
118. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, vd. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1323–1336. doi:10.1172/JCI80851
119. Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, vd. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques. *Nat Mater.* 2016;15(3):335–343. doi:10.1038/nmat4519
120. Evans SF, Irmady K, Ostrow K, vd. Neuronal Brain-derived Neurotrophic Factor Is Synthesized in Excess, with Levels Regulated by Sortilin-mediated Trafficking and Lysosomal Degradation. *J Biol Chem.* 2011;286(34):29556–29567. doi:10.1074/jbc.M111.219675
121. Navarro V, Vincent J-P, Mazella J. Shedding of the luminal domain of the neurotensin receptor-3/sortilin in the HT29 cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;298(5):760–764. doi:10.1016/S0006-291X(02)02564-0
122. Ogawa K, Ueno T, Iwasaki T, vd. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2016;249:110–115. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041
123. Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahrou Z, vd. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2010;208(1):183–189. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.034
124. Tall AR, Ai D. Sorting Out Sortilin. *Circ Res.* 2011;108(2):158–160. doi:10.1161/RES.0b013e31820d7daa
125. BARTER PJ, BALLANTYNE CM, CARMENA R, vd. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259(3):247–258. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x
126. Musumeci G, Coleman R, Imbesi R, vd. ADAM-10 could mediate cleavage of N-cadherin promoting apoptosis in human atherosclerotic lesions leading to vulnerable plaque: a morphological and immunohistochemical study. *Acta Histochem.* 2014;116(7):1148–1158. doi:10.1016/j.acthis.2014.06.002

127. Strong A, Patel K, Rader DJ. Sortilin and lipoprotein metabolism: Making sense out of complexity. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(5):350–357.
128. Buttenschon HN, Demontis D, Kaas M, vd. Increased serum levels of sortilin are associated with depression and correlated with BDNF and VEGF. *Transl Psychiatry*. 2015;5(11):e677. doi:10.1038/tp.2015.167
129. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, vd. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):1–7. doi:10.1186/s12933-017-0568-9



ÖZGEÇMİŞ

Ebru YAPRAK, 12.03.1989'da Tokat'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Tokat Cumhuriyet İlkokulu ve İbn-i Kemal İlköğretim Okulunda, liseyi Tokat Fen Lisesinde tamamladı. 2013 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 11.11.2014 tarihinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Doktor olarak başlamış ve halen uzmanlık eğitimine devam etmektedir. Aynı zamanda ikinci üniversite olarak Anadolu Üniversitesi Sağlık Yönetimi Bölümünde lisans eğitimi almaktadır.