



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve GENETİK

ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA ATEROSKLEROZUN
MİTOKONDRIYAL DNA GEN MUTASYONU İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

EMRE EBEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2022

T.C.



KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve GENETİK

ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA ATEROSKLEROZUN
MİTOKONDRIYAL DNA GEN MUTASYONU İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

EMRE EBEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANISMAN

Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

II. DANISMAN

Doç. Dr. Ali İhsan TEKİN

KIRŞEHİR / 2022

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek yazıldığını, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Emre EBEM



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamın planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın danışman hocam Prof. Dr. Serap Yalçın AZARKAN ve Doç. Dr. Ali İhsan TEKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak kıymetli eşim Selin EBEM ve canım oğlum Yusuf Eymen EBEM'e teşekkürlerimi iletir, yazmış olduğum bu tezi ve gelecekteki başarılarımın tamamını onlara armağan ettiğimi belirtirim.

Saygılarımla...

Temmuz,2022

Emre EBEM

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç	1
1.2. Koroner Bypass Cerrahisi.....	2
1.2.1. Koroner Bypass Cerrahisinin Tarihçesi.....	2
1.3. Ateroskleroz	3
1.3.1. Tanım.....	3
1.3.2. Epidemiyolojisi	4
1.3.3. Histolojisi.....	5
1.3.3.1. Normal Arter Duvarı Histolojisi	5
1.3.3.2. Endotel ve Özellikleri.....	5
1.4. Patogenez.....	6
1.4.1. Endotel Disfonksiyonu	7
1.4.2. Vasküler Düz Kas Hücre Göçü ve Proliferasyon	8
1.4.3. Aterosklerozun Morfolojik Gelişimi.....	8
1.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	10
1.6. Aterosklerozun Tanı Yöntemleri	14
1.6.1. Koroner Anjiyografi.....	14
1.6.2. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi	15
1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
1.6.4. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	17
1.6.5. Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi	17
1.6.6. İntra Vasküler Ultrason.....	18

1.7. Mitokondrinin Yapısı	20
1.8. Mitokondriyal DNA.....	21
1.8.1. Mitokondriyal DNA Mutasyonları.....	23
1.8.2. Mitokondriyal DNA ve Yaşlanma.....	24
1.9. Mitokondri ve Ateroskleroz İlişkisi	25
2. KAYNAKLARIN ARAŞTIRILMASI	25
3. MATERYAL VE METOD.....	29
3.1. DNA Sekans Analiz.....	38
3.2. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	39
4.1. ND4 ve CO-1 Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve Sekans Analizi	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	159
KAYNAKLAR.....	163
EKLER	177
ÖZGEÇMİŞ	193

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Damar İç Yüzey Tabakasında Ateroskleroz Görüntüsü	3
Şekil 1.2: TEKHARF'te Nedenlere Göre Ölüm Dağılımı	5
Şekil 1.3: Anjio Cihazının Görüntüsü	15
Şekil 1.4: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü	16
Şekil 1.5: Manyetik Rezonans Görüntüleme Cihazı	16
Şekil 1.6: Pet Cihazı Görüntüsü	17
Şekil 1.7: Tek Foton Emisyon Tomografisi Görüntüsü	18
Şekil 1.8: Lümen Eksen Hattı Görüntüsü	18
Şekil 1.9: 1 Damar Dış Bağ Dokusu, 2 Media Kısmı, 3 Damar İç Tabaka, 4 Damar Lümeni, 5 Damar Halkasının Alt Kısmı, 6 Kateter	19
Şekil 1.10. Anjio ve İntravasküler Ultrason Yöntem Farkı	19
Şekil 1.11. Mitokondri Yapısı	20
Şekil 1.12. İnsan mtDNA Genom Haritası	21
Şekil 1.13. Co-1 Gen Bölgesinin Yapısı	22
Şekil 1.14: ND4 Gen Bölgesinin Yapısı	23
Şekil 3.1: Kalp Akciğer Makinesi ve Perfüzyonist Görüntüsü	31
Şekil 3.2: Kalp Akciğer Makinesinden 1 ml Kan Örneğinin Alınması	31
Şekil 3.3: 5 cm X 5 cm Kesitlerde Kurutma Kağıdına Kan Aktarımı	32
Şekil 3.4: Kurutma Kağıtlarının Zarflara Konulması	32
Şekil 3.5: Tek Delikli Delgeç	33
Şekil 3.6: Delgeç Yardımıyla Aynı Boyutlarda Kesilmiş Kan Örnekleri	33
Şekil 3.7: PZR	35

Şekil 3.8: PZR Örnekleri Yükleme Görüntüsü.....	36
Şekil 3.9: Jel Elektroforezinde Kullandığımız Cihaz	37
Şekil 3.10: Jel Elektroforezinde Kullandığımız Cihaz Artı Eksi Kutup Bağlantıları... ..	37
Şekil 3.11: Jel Elektorforez Öncesi Örneklerin Boyanma İşlemi.....	38
Şekil 3.12: Kuyucuklara Örneklerimizin Yüklenmesi.....	38
Şekil 4.1.: Agaroz jelde yürütülen PCR örneklerin sonuçları (CO-1: 735 bp; ND4: 670 bp).....	40
Şekil 4.2.: Kromatogramların Sağlamlığının Kontrolünün Yapıldığı FinchTV Programı	40
Şekil 4.3.: Foswiki Online Veri Tabanı Sayfa Görüntüsü	41
Şekil 4.4.: H1-ND4 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	42
Şekil 4.5.: H2-ND4 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	43
Şekil 4.6.: G1-CO1 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	44
Şekil 4.7.: G3-CO1 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	45
Şekil 4.8.: G1-ND4 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	46
Şekil 4.9.: G2-ND4 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	47
Şekil 4.10.: H2-CO1 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü.....	48

Şekil 4.11.: H3-CO1 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin

Foswıkı Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü..... 49

Şekil 4.12.: G17-ND4 Kromatogram Görüntüsü 69

Şekil 4.13.: G21-ND4 Kromatogram Görüntüsü 69

Şekil 4.14.: Heterozigot Örnek(G17-ND4)..... 70

Şekil 4.15.: MtDNA Sekansının Proteine Online Veri Tabanları Kullanılarak

Dönüştürülmesi..... 80

Şekil 4.16.: MtDNA Sekansı Emboss Veri Tabanı Kullanılarak Protein Sekansına

Dönüştürülmüştür 81

Şekil 4.17.: I-TASSER Online Veri Tabanı Sayfa Görüntüsü 81

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: Koroner Arter Hastalığı (KAH) Risk Faktörleri–NCEP

ATP III..... 11

Tablo 2.1.: Tez ile İlişkili Olduğu Düşünülen Makale Sayısı 26

Tablo 3.1: Gen Bölgeleri, Primer Bağlanma Sıcaklıkları ve PZR Ürün Uzunluğu 34

Tablo 4.1.: PZR Kimyasalları ve Miktarları 36

Tablo 4.2.: ND4 Gen Bölgelerinde Bulunan Mutasyonlar 50

Tablo 4.3.: CO-1 Gen Bölgelerinde bulunan Mutasyon Grupları 50

Tablo 4.4.: Hasta Grubunda Belirlenen A11467G Mutasyonunun Normal,
Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları 51

Tablo 4.5.: Hasta Grubunda Belirlenen A11251G Mutasyonunun Normal,
Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları.....55

Tablo 4.6.: Kontrol Grubunda Belirlenen A11467G Mutasyonunun Normal,
Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları 60

Tablo 4.7.: Kontrol Grubunda Belirlenen A11251G Mutasyonunun Normal
Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları 64

Tablo 4.8.: ND4 Gen Bölgesinde Görülen A11467G ve A11251G
Mutasyon Varlığının İstatistiksel Verileri 70

Tablo 4.9.: Risk Tablosu 71

Tablo 4.10.: Hastaların Demografik Verileri İle Mutasyon İlişkisi 71

Tablo 4.11.: Sağlıklı Kontrol Grubu Sigara içiciliği Oranları 72

Tablo 4.12.: Sağlıklı Kontrol Grubu Yaş Oranları 72

Tablo 4.13.: Sağlıklı Kontrol Grubu Boy Oranları 73

Tablo 4.14.: Sağlıklı Kontrol Grubu Kilo Oranları 74

Tablo 4.15.: Sağlıklı Kontrol Grubu kan Grubu Oranları 75

Tablo 4.16.: Sağlıklı Kontrol Grubu Cinsiyet Oranları.....	75
Tablo 4.17.: Hasta Grubu Sigara İçiciliği Oranları.....	75
Tablo 4.18.: Hasta Grubu Yaş Oranları.....	76
Tablo 4.19.: Hasta Grubu Boy Oranları.....	77
Tablo 4.20.: Hasta Grubu Kilo Oranları.....	78
Tablo 4.21.: Hasta Grubu Kan Grubu Oranları.....	79
Tablo 4.22.: Hasta Grubu Cinsiyet Oranları.....	79
Tablo 4.23.: Hasta Grubu Ameliyat Edilen Tıkalı Damar Oranları.....	80
Tablo 4.24.: G3-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	82
Tablo 4.25.: G4-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	83
Tablo 4.26.: G5-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	84
Tablo 4.27.: G6-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	85
Tablo 4.28.: G8-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	86
Tablo 4.29.: G9-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	87
Tablo 4.30.: G10-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	88
Tablo 4.31.: G11-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	89
Tablo 4.32.: G12-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	90
Tablo 4.33.: G13-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	91
Tablo 4.34.: G14-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	92
Tablo 4.35.: G15-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	93
Tablo 4.36.: G16-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	94
Tablo 4.37.: G17-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	95
Tablo 4.38.: G18-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	96
Tablo 4.39.: G19-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	97
Tablo 4.40.: G20-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	98
Tablo 4.41.: G23-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	99
Tablo 4.42.: G24-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	100
Tablo 4.43.: G25-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	101
Tablo 4.44.: G26-CO1 ITASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	102

Tablo 4.45.: G27-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	103
Tablo 4.46.: G29-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	104
Tablo 4.47.: G1-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	105
Tablo 4.48.: G5-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	106
Tablo 4.49.: G7-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	107
Tablo 4.50.: G9-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	108
Tablo 4.51.: G10-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri.....	109
Tablo 4.52.: G11-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	110
Tablo 4.53.: G14-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	111
Tablo 4.54.: G15-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	112
Tablo 4.55.: G17-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	113
Tablo 4.56.: G18-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	114
Tablo 4.57.: G19-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	115
Tablo 4.58.: G20-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	116
Tablo 4.59.: G21-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	117
Tablo 4.60.: G22-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	118
Tablo 4.61.: G24-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	119
Tablo 4.62.: G25-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	120
Tablo 4.63.: G26-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	121
Tablo 4.64.: G28-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	122
Tablo 4.65.: H3-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	123
Tablo 4.66.: H6-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	124
Tablo 4.67.: H8-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	125
Tablo 4.68.: H12-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	126
Tablo 4.69.: H13-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	127
Tablo 4.70.: H14-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	128
Tablo 4.71.: H15-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	129
Tablo 4.72.: H17-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	130
Tablo 4.73.: H23-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	131

Tablo 4.74.: H24-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	132
Tablo 4.75.: H25-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	133
Tablo 4.76.: H26-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	134
Tablo 4.77.: H28-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	135
Tablo 4.78.: H30-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	136
Tablo 4.79.: H2-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	137
Tablo 4.80.: H4-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	138
Tablo 4.81.: H6-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	139
Tablo 4.82.: H7-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	140
Tablo 4.83.: H8-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	141
Tablo 4.84.: H9-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	142
Tablo 4.85.: H10-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	143
Tablo 4.86.: H11-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	144
Tablo 4.87.: H12-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	145
Tablo 4.88.: H13-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	146
Tablo 4.89.: H14-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	147
Tablo 4.90.: H16-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	148
Tablo 4.91.: H17-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	149
Tablo 4.92.: H19-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	150
Tablo 4.93.: H23-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	151
Tablo 4.94.: H24-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	152
Tablo 4.95.: H25-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	153
Tablo 4.96.: H26-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	154
Tablo 4.97.: H27-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	155
Tablo 4.98.: H28-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	156
Tablo 4.99.: H29-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	157
Tablo 4.100.: H30-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri	158

KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar Açıklama

mtDNA	: Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik asit
Bypass	: Köprüleme
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
DM	: Diyabetüs mellitus, şeker hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
American Heart Association,	
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
NCEP ATP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Yetişkin Tedavi Paneli Yönergeleri
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Lp (a)	: Lipoprotein a
CRP	: C-Reaktif Protein
WBC	: Beyaz kan hücreleri
tRNA	: TransferRNA
rRNA	: Ribozomal RNA
H	: Ağır
L	: Hafif
D-loop	: Displacement loop
ATP	: Adenozin Trifosfat
CO-1	: Sitokrom oksidaz 1
ND4	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz'ın 4. alt ünitesi
nDNA	: Nükleer DNA
Apoptoz	: Hücre ölümü
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ml	: Mililitre
ul	: Mikrolitre
Rh	: Rhesus faktörü
Cm	: Santimetre
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KORONER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA ATEROSKLEROZUN MİTOKONDRIYAL DNA GEN MUTASYONU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

EMRE EBEM

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Serap Yalçın AZARKAN

II. Danışman: Doç. Dr. Ali İhsan TEKİN

Ateroskleroz atar damarları etkileyen patolojik sürecin sonucudur. Atardamarlar da plak adı verilen yapılar ile dolaşıma engel olan sistematik bir hastalıktır. Hayati öneme sahip kalp, beyin gibi organlarda yeterli perfüzyon sağlanmayarak kalıcı hasarlara neden olmaktadır. Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik asit (mtDNA) ökaryotik canlılarda Deoksiribo Nükleik asit (DNA) 'in küçük bir bölümüdür. Hücrelerin çekirdek kısmı dışında mitokondri organellerinde bulunan bağımsız bir DNA parçasıdır. Çekirdekte bulunan DNA 'da iki yönlü bilgi akışı olduğu için bazı kodlamaların eksik, yetersiz olması sonucu bilgiler anlamsız hale gelebilmektedir. Mitokondriyal kalıtımın döllenme evresinde sperm mitokondri tarafından itici güç ile kuyruk kısmında bulunmakta ve bazen de kaybolmaktadır. Kalıtımın çoğu zaman maternalik yapı oluşturması ile evrim takip edilerek çok önemli bilgilere ulaşılabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ateroskleroz mtDNA mutasyonu ile ilişkisi farklı gen bölgelerinde olduğu ispatlanmıştır. Yeni keşfedilen bu mutasyonlar hakkında daha detaylı bilgi edinmek için daha çok araştırma yapılması ve bilinmeyen özelliklerinin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Temmuz 2022, sayfa sayısı 212

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Mitokondriyal DNA, Gen Mutasyon, Koroner Bypass

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

RESEARCH THE RELATIONSHIP OF ATHEROSCLEROSIS WITH MITOCHONDRIAL DNA GEN MUTATION IN PATIENTS WITH CORONARY BYPASS SURGERY

EMRE EBEM

Kirsehir Ahi Evran University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Prof. Dr.Serap Yalçın AZARKAN

II. Supervisor: Assos.Prof. Dr. Ali İhsan TEKİN

Atherosclerosis is a result of the pathological process affecting the arteries. It is a systematic disease that prevents circulation with structures called plaque in arteries. It causes permanent damage by not providing sufficient perfusion in organs such as heart and brain. It is a small part of (DNA). Apart from the nucleus of cells, it is an independent piece of DNA found in mitochondrial organelles. Since the DNA in the nucleus has a two-way flow of information, the information may become meaningless as some coding is incomplete and insufficient. Sperm mitochondria in the fertilization phase of mitochondrial inheritance. It is located in the tail part with the driving force and sometimes disappears. When the inheritance often forms a maternal structure, very important information can be obtained by following evolution. In recent studies, the relationship between atherosclerosis and mtDNA mutation has been proven to be in different gene regions. In order to get more detailed information about these newly discovered mutations, more research and unknown features have to be revealed.

July 2022, 212 pages

Key words: Atherosclerosis, Mitochondrial DNA, Gene Mutation, Coronary Bypass

1.GİRİŞ

Arteriyel duvarda oluşan ateroskleroz kardiyovasküler hastalıklar arasında ölüm nedeninin son yıllarda temelini oluşturmaktadır [1]. Ateroskleroz genel olarak arteriyel damar duvarlarında plak adı verilen yapıların oluşması ile yeterli dolaşımın sağlanmayıp doku perfüzyonuna engel olan bir patolojik durumdur. Erken dönem belirtileri klasik klinik yöntemler ile belirlenememekle beraber hastalığın tanısının konulması zordur. Ateroskleroza yatkın bireylerin moleküler genetik göstergeler ile lezyon durumları tanımlanmaktadır [2-3-4]. Bir diğer yaygın görüş ise lipit-protein metabolizma bozukluğunun detaylı olarak araştırılmasıdır [5].

Ateroskleroz 45-59 yaş arası birçok erkek ve kadında rastlanmaktadır [6-7]. Son dönem klinik çalışmalar aterosklerotik lezyonun geçmiş dönem yapılan çalışmalara oranla gençlerde ileri yaş grubuna oranla daha yüksek olduğu görülmektedir [8].

Ateroskleroz yapısı koroner damar tıkanıklığı, şeker hastalığı (DM), kas hastalıkları, akut miyokart infarktüsü gibi hastalıklılarla bağlantı içindedir [9 -10 -11].Koroner damarlarda aterosklerotik bulgular olan hastaların kaslarında fazla miktarda mtDNA 4977 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir [12-13]. Miyokart infarktüsü, aterosklerotik plakların damar bütünlüğünü tıkararak dolaşıma engel olup kalp dokusunun beslenememesi ile ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar belirli bir bölgede ve o bölgeye odaklanmış şekilde ortaya çıktığı bilinmektedir. Farklı damar bölgelerinde dolaşan kan akımının hemodinamik stres değişiklikleri, kan dolaşımı içerisindeki damarların iç tabakasının geçirgenliğindeki bölgesel farklılıklar, hücre şekilleri ve fonksiyonları ile farklı alt gruplarda varlığının saptanması aterosklerotik doku bozukluğunun odak noktasıdır [14-15-16].

1.1 Amaç

Araştırmamızda amaç hasta ile sağlığında hiçbir sorun olmayan kontrol grupları dahil olmak üzere genetik riski tanımlamaya yönelik mitokondriyal gen mutasyonlarının damar içi duvarlarda oluşan ve damar sertleşmesine neden olan ateroskleroz ile ilişkili olup olmadığını

belirlemek amaçlanmaktadır. Kullanılan yöntem ve kaynakların taranması ile çok yönlü bir araştırma yapılması hedeflenmektedir.

1.2 Koroner Bypass Cerrahisi

Kalbin oksijenlenmesini sağlayan koroner arterlerde çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak yeterli dolaşım sağlanamaz ve kalp kası üzerinde dolaşım bozuklukları meydana gelir. Normal fonksiyonunu yerine getiremeyen kalp, kişilerde göğüs ağrısı, sol kolda uyuşma ve yaygın sırt ağrısı gibi belirtiler göstererek kalp krizine sebep olur.

Koroner bypass (köprüleme) cerrahisi ise tıkanan görevini yerine getiremeyen damarlara cerrahi müdahaledir.

Bypass cerrahi işlemi için kişinin kendisinden alınan damarların kalp üzerindeki tıkanıklık olan bölgeye uygun hale getirilmesi ve o bölgeye bypass edilerek yani köprüleme işlemi yapılarak bölgenin kan dolaşımının tekrar sağlanmasıdır.

Koroner bypass cerrahisinin yapılma yöntemleri ise şunlardır;

- Genellikle tercih edilen kalp akciğer makinesi desteği ile atan kalbin durdurulduğu vücut ısısının düşürüldüğü aort damarına klemp koyularak dolaşımın kalp akciğer makinesi ile sağlanıp doku perfüzyon ve oksijenlenmesinin sağlandığı yöntemdir.
- Kalp çalışırken kalp akciğer makinesinden destek almadan normal vücut ısısında yapılan koroner bypass cerrahi işlemidir.
- Kalp çalışırken kalp akciğer makinesinden destek alınarak uygulanan işlemidir. Bu yöntemde aort klemp ve miyokardı besleyen sıvı destekleri uygulanmadan vücut ısısında ortalama tansiyon seviyesi korunduğu yöntemdir [17].

1.2.1 Koroner Bypass Cerrahisinin Tarihçesi

1876'da Adam Hammer kalp kasındaki spazmın kalbin kan ihtiyacındaki yetersizlik olarak tanımlamış ve kalpteki damarlardan birinin tıkanması sonucu oluşacağını belirtmiştir [18].

1880 yılında Langer koroner arterlere girişimsel işlemlerin yapılabileceğinden bahsetmiştir [19].1945 yılında Vineberg ve buller ilk defa bir köpek üzerinde koroner bypass cerrahisi gerçekleştirdiler [20].

1950 yılında Vineberg ve buller ilk defa insan üzerinde koroner bypass cerrahisi denemelerine rağmen başarısız olmuşlardır [21]. Modern anlamda ilk koroner bypass

cerrahisi insan üzerinde Goetz ve arkadaşları tarafından göğüs duvarı ve memeyi besleyen mamarian artere 1690 yılında gerçekleştirilmiştir [22 -23].

1968 yılında Favolaro 171 hastada kalp üzerindeki farklı damarlara bypass cerrahi işlemi uygulamış hatta aynı hastada çoklu damar köprüleme işlemi gerçekleştirmiştir [24].

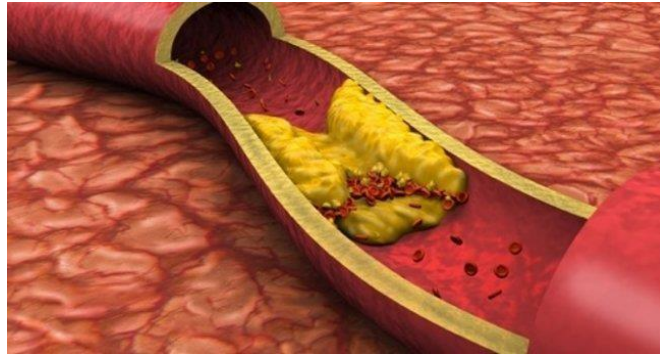
1973'te 10 cm lik mini girişimsel işlem ile arter bypass cerrahisi Benetti, Calafiore ve Subramanian tarafından gerçekleştirildi [25].2000'li yıllarda ise robotik olarak minimal girişimsel işlemler uygulandı.

1.3 Ateroskleroz

1.3.1 Tanım

Ateroskleroz damar duvarında birçok risk faktörünün etkisi ile dejeneratif patolojik durumdur. Belirgin lezyonu aterom plaklar olan büyük çaplı arterlerin intima tabakasını etkileyen süreçtir.

Damar sertleşmesi ile karakterize durum olan ateroskleroz büyük atardamarlarda görülen bir hastalıktır. Damar iç yüzey tabakasında yumuşak kıvamda sarımsı bir renkte bulunmaktadır (şekil 1.1) [26]. Yunanca kökenden gelen athero lapa, skleroz sertleşme anlamına gelmektedir.



Şekil 1.1: Damar İç Yüzey Tabakasında Ateroskleroz Görüntüsü

Patolojik olarak ateroskleroz damar iç yüzeyinde 2 sorun oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi aterom plakların yırtılması sonucu damar iç yüzeyini tıkayarak tromboz oluşturmasıdır. Ateromlar esnek ve yırtılmaya müsait yapılardır her kalp atımında esneyip daralması ile yırtılmaya müsait hale gelirler. İkinci problem ise plakların damar iç yüzeyinde büyümesi sonucu damar daralması ile stenoz durumunun ortaya çıkmasıdır. İki problemde de kan taşınan organ yeterli beslenemez [27].

Gelişmiş ülkelerde ateroskleroz komplikasyonları morbidite ve mortalite sebeplerinin önemli bir kısmını oluşturur.2020 yılına kadar ateroskleroz belirtileri ile kardiyovasküler hastalıklar diğer hastalıkların toplam yükünden daha fazla durumdadır [28].

Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi uzmanlarının en çok karşılaştığı patoloji durumların başında gelmektedir [29-30].

1575 yılında Gabriele FALLOPPİO tarafından aterosklerozun ilk tanımı yapıldı.1775 yılına gelindiğinde Edward JENNER kalbe yeterli kanın gelmemesi ile koroner ateroskleroz arasında ilişkiyi kurmuştur. Aterosklerotik plaklarda kolestrol bulunduğunu ilk ispatlayan 1843 'te John VOGEL olmuştur.1950'li yıllarda yaralanmaya yanıt teorisi arterin hareket etmesi ile uyarana tepki arasındaki ilişki ile önerildi.1970 de Earl Philip BENDİTT aterosklerotik plakların somatik mutasyon teorisi ile tek bir hücre tarafından üretimi ile gelişimi arasındaki ilişkiyi tetiklediğini gösterdi. Yapılan çalışmalar ile artan kanıtlarda aterosklerozun dna hasarı ile damar duvar hücreleri arasında ilişkisi olduğu gösterilmiştir [31]. Kolesterolün birikmesi ile arteriyel damarda endotel tabakada fonksiyon bozukluğu ile duvarda kolesterol birikim hipotezi savunulmuştur [32].

Ateroskerozu tanımlamak için yaralanmaya yanıt, somatik mutasyon, lokal arteriyel inflamasyon, arteriyel duvarda kolesterol birikimi içeren çok sayıda hipotez savunulmuştur. Bütün hipotezlerin savunucuları birbirlerini kabul etmiş olmasına rağmen evrensel anlamda ateroskerozu tanımlayıcı tedavi edici genel kapsayıcı bir teori yoktur [33].

1.3.2 Epidemiyolojisi

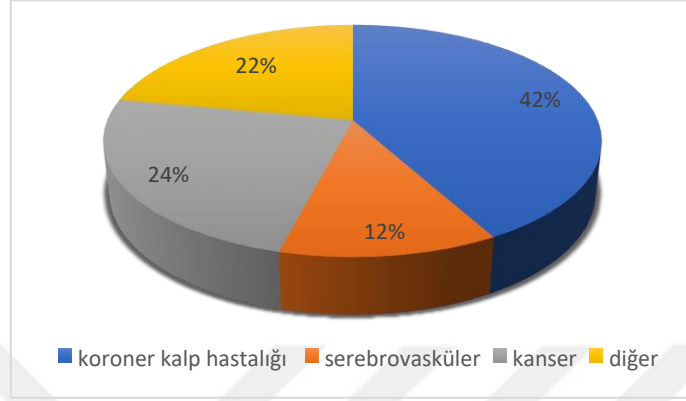
Ateroskleroz risk faktörlerinin etkisi ile vasküler yapıda inflamasyon ve lipit birikmesidir. Yağlı çizgilenme süreci yavaş ve belirti göstermeden ilerlemektedir. Geç ergenlik döneminde başlayan gelişim erkek bireylerde 40 bayan bireylerde 50 yaşlarında hızlı bir ilerleme göstererek belirgin klinik bulgular vermektedir [34].

Erkek birey olmak ateroskleroz açısından risk faktörü taşımaktadır fakat son dönem yapılan çalışmalar bayan bireylerinde risk faktörü açısından erkekler kadar etkilendiğini göstermektedir [35].

Amerika'daki bayan ve erkeklerin kardiyovasküler hastalıklar yönünden mortalite ve morbidite oranı cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yüksektir [36]. Avrupa'da mortalite oranı bayanların %52 isi iken erkeklerde %42'dir [37].

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre Türkiye’de 3,5 milyon bireyde koroner kalp hastalığı olduğu ve her sene 210.000 bireyin koroner kalp hastalığından vefat ettiği ön görülmektedir. Diğer ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerin prevalansı %43 olarak belirtilmiştir [38].

TEKHARF kohort çalışmasının 26 yılda kaydedilen 906 ölümün nedenlere göre dağılımı şekil 1.2 de mevcuttur [39].



Şekil 1.2: TEKHARF’te Nedenlere Göre Ölüm Dağılımı.

1.3.3 Histolojisi

1.3.3.1 Normal arter duvarı histolojisi

Normal arter duvarı en içten dışa doğru intima, medya, adventisya olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır.

İntima tabakası, en içte bulunan ve damar lümeninin çevreleyen yapıya sahiptir. Tek sıra dizilmiş dolaşımdaki maddeler için bariyer görevi gören endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur [40].

Medya tabakası, en kalın tabakayı oluşturur ve arter duvarının orta kısmında bulunur. Lamine elastika interna ve lamina elastika eksterna aracılığı ile intima ve adventisya yapılarından ayrılır. Kolajen elastik lif, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar yapıdan meydana gelerek asıl olarak damarların kasılıp gevşemesinde rol alıp dolaşımı sağlar [41].

Adventisya tabakası, gevşek bağ dokusunda kolajen lifler, fibroblastlar, vazavazorum, sinir uçları bulunmaktadır bu yapılar ile arter duvarının en dış tabakasıdır [42].

1.3.3.2 Endotel ve özellikleri

Endotel hücreleri arter intimasının damar lümenine bakan kan ile temas eden önemli yüzeyini oluşturmaktadır. Tek katlı yassı epitel hücre özelliği ile endokrin, parakrin ve otokrin görevi gören en büyük organdır [43].

Endotel hücreler glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırması ile hücre boyutunda moleküllerin etkileşim halinde olması için birçok reseptör taşımaktadır [44].

Endotel hücrelerinin damar içi homeostazı, hücre proliferasyonu, vasküler tonusun ayarlanması, inflamatuvar olaylar, koagülasyon sisteminde pıhtılaşma önleyici bir yüzey oluşturulması, trombosit agregasyon inhibisyonu, geçirgenlik bariyerinin devamının sağlanması, hücre büyümesinin düzenlenmesi, ekstrasellüler matriks yapımı gibi birçok görevi vardır [44,43].

1.4 Patogenez

Ateroskleroz kronik arter hastalığına bağlı olarak bölgesel kan akım farklılıklarında arter duvarının endotel hasarına yol açarak koroner arter hastalığında ortaya çıkan inflamatuvar bir yanıtıdır [45].

Ateroskleroza neden olan mekanizma karışık ve çok sayıdadır. Bu karışık mekanizmada endotel hücreler, vasküler kas hücreleri, birçok modifikasyona uğramış lipoproteinler, makrofajlar, T lenfositleri ve damar duvarındaki hücresel elemanlar ile etkileşim sonucu aterosklerotik lezyonlarda ilerleme meydana gelir. Endotel hasarı sonucu endotel yapısı fizyolojik sürecinin tamamlayamaz ve damar duvarı geçirgenliği artar, lökosit adezyonu oluşup tromboza eğilim artar, damar çeperinde düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) ve okside LDL lipoproteinleri birikir. Bu birikme evresine aterom evresi denilmektedir. Endotel tabakasına monositlerin birikmesi ile adezyon gerçekleşir ve bu hücreler intima tabakasında makrofajlara dönüşüp köpük hücre oluşturmaya başlarlar. Makrofajlar normal LDL'yi büyük miktarda fagosite edemezken makrofajlar çöpçü reseptörler ile okside olmuş LDL'yi önemli miktarda fagosite ederler. Okside LDL daha sonra parçalanır ve kolesterol esterleri şeklinde depo edilirler. Makrofaj düzeyindeki çöpçü reseptörlerde yüzey sayı ve aktivite azalması olmadığından birikim köpük hücrelerinin ölümüne kadar devam eder. Sayıca fazla köpük hücrelerinin intimada birikmesi ile yağlı çizgilenme meydana gelir. Bu çizgilenme makroskopik boyutta sarı çizgi şeklinde görülmektedir. Lezyonun gelişmesi ile proliferasyona maruz kalmış düz kas hücreleri, köpük hücreler, hücre dışı lipid birikimi ve ekstrasellüler matriksten meydana gelen aterom yapısı meydana gelir [43-34-46].

1.4.1 Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır. Hasara tepki hipotezini öne süren Ross başlangıç yeri olarak endotel disfonksiyonunu göstermektedir [47].

Endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretiminde yaşanan sorunlardan endotelin-1, oksidanlar ve angiotensin başta olmak üzere kasılıp gevşeme unsurlarındaki bozukluğun ifade edilmesidir [48]. Hiperlipidemi, sigarada bulunan toksin ajanlar, DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, oksidatif stres, referans değerinden yüksek CRP seviyeleri, virüs ajanları gibi birçok metabolik, immünolojik, toksik olaylar ve bilinen risk faktörlerinden hemen hepsi endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır [49].

Endotel disfonksiyonunda son dönem gelişmeler endotel dokusunda yapısal değişikliklerden ziyade fonksiyonel olarak bozukluklara bağlı gelişim olduğu yönündedir. Endotel geçirgenliğinin artması ile fonksiyonel olarak bozuk hücrelerin yapısında lökosit adezyonunu artması ve DNA dizisindeki genlerin fonksiyonel yapılarına dönüşmesi sürecindeki değişikliklerin meydana gelmesi yapısal anlamdan çok fonksiyonel olarak bozulmalara işaret etmektedir [50].

Hemodinamik defekte nitrik oksit ile ilişkili damar bütünlüğünde görülen bozulmalar neden olmaktadır. Nitrik oksit, amino asit argininin nitrik oksit sentaz enzimi ile nitrik oksit ve L-sitruiline haline gelmesiyle elde edilir [51]. Endotel temelli gevşetici değişkenler arasında vasküler tonus ve vazomotor yardımıyla damar duvarındaki çizgisiz kasların gevşemesinde görev almaktadır. Nitrik oksit çizgisiz kasların gevşemesinin yanı sıra vaskülerde oluşabilecek hasara, inflamasyona ve damar iç yüzeyinde oluşabilecek pıhtı durumuna karşı korumaktadır. Nitrik oksit lökositlerin endotele yapışmasını inhibe eder, düz kas hücrelerinin başlangıç durumunda kalmasını sağlar ve trombosit birleşmesini sınırlandırır [48]. Birtakım farmakolojik ve hemodinamik uyarıcıya yetersiz nitrik oksit yanıtının gerçekleşmesi Ateroskleroz için görülen fizyolojik bulguların temelidir [52]. Endotel disfonksiyonu olan hücrelerde adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi moleküller oluşmaya başlar. Bu hücrelerin oluşmasıyla birlikte inflamatuvar hücreler endotele yapışarak subendotel bölgeye geçerler. Disfonksiyon olmuş endotel tabakasında düz kas hücrelerinin geçmesi, lökositlerin arter çeperinde birikmesi ve subendotel bölgeye geçişleri ile hücrelerin sayıca artması tetiklenmiş olur [49,53,52].

Endotel tabakası kan akımına bağlı olarak hem mekanik hem fonksiyonel olarak ateroskleroz patofizyolojisinde etkili olan genlerin ekspresyonunu uyararak hemodinamik bozukluk

neticesinde endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Damar bütünlüğünde daha çok damarların çıkış ve dallanma kısımlarında, abdominal aort bölgesi gibi kan akımının değişikliğe uğradı kısımlarda aterosklerotik plakların daha fazla oldukları belirtilmiştir. Son dönem yapılan in vitro çalışmalarda düzgün tabakalar halinde olan kan akışı ile yüksek derecede düzensiz kan akışı olan bölgeler karşılaştırıldığında, düzenli kan akımının olduğu bölgelerde süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin üretimiyle alakalı olarak endotelial genlerin uyarıldığı gösterilmiştir [50].

Endotel disfonksiyonuna sebep olan bir diğer etken ise hiperlipidemidir. Yükselmiş düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyi ile azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ile yükselmiş anormal lipoprotein düzeyleri lipoprotein ile ilgili anormallik durumlarını meydana getirmektedir [43]. Hiperlipidemi olgusuyla düşük yoğunluklu lipoprotein endotel hücrelerine göç ederek, intima tabakasında yayılım gösterip oksidatif modifikasyona uğrayıp makrofaj göçü başta olmak üzere kolesterol birikimine sebep olduğunu belirtilmiştir [54].

1.4.2 Vasküler Düz Kas Hücre Göçü ve Proliferasyon

Aterosklerozun meydana gelmesinde endotel disfonksiyonu sonucu damar çeperinde lökositlerin birikmesiyle lenfositler ve makrofajlarla beraber intima tabakasına vasküler düz kas hücreleri göç eder [55]. Ateroskleroz gelişiminin bütün aşamalarında vasküler düz kas hücreleri lipid birikimi ile aterom plak yapısının oluşum aşamalarında çok önemli görevler alır [56].

Lipid birikimi ile başlangıç hasarı oluşmaya başlar. Düz kas hücreleri fizyolojik kasılma özelliklerini yitirerek proliferatif bir yapıya dönüşürler. Bu yapıya sahip düz kas hücreleri trombosit, makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden de salgılanan platelet kökenli büyüme faktörü gibi uyarıcı maddelerin etkisi ile intima tabakasına ulaşırlar. Hızlı bir şekilde çoğalarak düşük yoğunluklu lipoproteinlere ve kollajenlere yakınlığı düşük seviyede olan proteoglikanlar gibi birçok maddeyi sentezlerler [56].

İntima tabakasında düz kas hücrelerinin artması ile beraber ekstraselüler matriks yoğunlaşması ile erken dönem yağlı çizgilenmeyi aterom plak yapısına çevirerek ateroskleroz yapının büyüyen ilerlemesine zemin oluşturmaktadır.

1.4.3 Aterosklerozun Morfolojik Gelişimi

Ateroskleroz oluşumunda en önemli olay lipid birikimi ve intima tabakasında kalınlaşmadır [43]. Ateroskleroz gelişiminde erken lezyon gelişimi Stary tarafından ilk kez ortaya

koyulmuştur ve bu durum çocuk ve bebeklerde görülen düz kas hücre içi lipit miktarının artması ile belirginleşen yağlı çizgilenmedir [57]. Bu lezyon süreci yüksek kolesterol seviyesi ile artarak ilerleyip ara lezyon tabakaları oluşturmaktadır. Ara lezyon tabakaların birikmesi ile ateroskleroz sürecine bağlı ateromatöz plak oluşumu başlamış olur [34]. Aterom plak yapısını makrofajlar, elastik dokular, düz kas hücreleri lökositler, hücre içi ve hücre dışı yağ birikiminin meydana getirdiği bir kompleks yapı oluşturur. Bu kompleks yapı ilerleyen zamanlarda genişleyip damar duvarında kalınlaşmaya başlaması ile kan akışını engelleyici yapı oluşturmaktadır. Farklı risk faktörlerinin birleşmesi ile zamanı belli olmayan tabloda embolizasyon veya tıkanmaya sebebiyet verebilir [43].

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) aterosklerotik plakların ilerlemesini 8 farklı histolojik sınıflandırmaya ayırmıştır [58].

Tip I lezyon, belirgin olmayan plak görüntüsü, az lipit ve seyrek makrofaj köpük hücreleri bulundurur. Doğumdan sonra yenidoğan bebeklerin %45'inde bu lezyon grubu vardır ve çocukluk yıllarında azalma gösterir.

Tip II lezyon, köpük hücre sayısında artış görülür ve yağlı çizgilenmeyi oluştururlar. Az sayıda T-lenfosit hücreleri, mast hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücreleri görülmektedir.

Tip III lezyon, ateroskleroz evresinin ilk basamağıdır. Küçük ekstraselüler lipit depozitlerin oluşumu ile tip II lezyonlardan ayrıştırılabilir. Tip III belirtisinin olması ileri zamanlarda klinik tabloda hastalığın varlığını işaret etmektedir.

Tip IV lezyon, artan ekstraselüler lipidler kolesterol birikimini oluşturur. Damar duvarı kalınlaşarak lipit birikimi meydana gelir ve lezyon hilal şeklini alır. Çatallanma bölgesinde akımı bölerek zıt taraftaki arter duvarının kalınlığını artırır. Bu evreye gelen arter lümen tonüsünü koruyabilmek için tekrardan biçimlenir ve dış kontürü ovalleşir bu ovalleşme anjiyografik görüntülemeye izin vermez. Klinik izlenimleri belirti vermese de yırtılma ihtimalleri yüksektir. Bu süreçte intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri tanı koymada etkilidir.

Tip V lezyon, lipit çekirdeği kaplayan fibröz yapıda artış söz konusudur. Düz kas hücrelerine bağlı biçimde fibröz doku artışı mevcuttur. Kapiller mekanizmanın plak içerisinde ilerlemesi bu lezyonda tipik özelliktir. Büyük yapıda olması sebebi ile lümen daralma meydana gelir. Sınırları düz olan bu daralma anjiyografi ile görüntülenebilir. Kılcal damarların bölgedeki fibröz yoğunluğuna rağmen tip IV lezyondan çok yırtılma tip V

lezyonlarında görülmektedir. Bunun başlıca sebebi plak ile intima tabakası arasında fibröz plak dokusunun bulunması ve lümeni daraltıp kan akımına fazla maruz kalmasıdır.

Tip VI lezyonlar, trombüs veya hemoraji içeren plaklardır. Bu lezyon grubunun başlıca sebebi plak yırtılmasıdır. Buna ilave olarak subendotelial dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonda sıklıkla görülmektedir. Aniden gelişen miyokardial enfarktüs ve göğüs ağrısı belirtileri tip VI lezyonların klinik belirteçlerindedir. Arterlerin damarlarında dolaşımı sağlayan damar bütünlüğünden plak içerisine kılcal damarların kanamasına bağlıda gelişebilmektedir. Diğer yandan yırtılmış plak üzerindeki trombüs yapısı fibrinolitik sistem tarafından absorbe edilebilir. Materyalin belirli bir bölümü plağın içerisine girebilmektedir. Böyle durumlarda anjiyografi işlemi başarılı sonuçlar göstermektedir. Trombotik materyal belirli süre sonunda düz kas hücresine dönüşür, bu iyileşme basamağında süreç tip V lezyon morfolojisine dönüşür.

Tip VII ve Tip VIII lezyonlar, çok az miktarda ya da hiç lipid içermezler. Tip VIII lezyonlar kollajen yapıdan, Tip VII lezyonlar ise kalsiyum yapısından zengindirler. Bu lezyon grubunun hastalığın son aşaması olduğu düşünülmektedir. Koroner arter yapılarında 69 yaş ve üzeri bireylerde damar kalsifikasyonları belirgin düzeyde artış göstermektedir. Tip VIII lezyon grubu Tip V ve Tip VI lezyonlardan daha istikrarlıdır. Tip V ve Tip VI lezyonlar Tip VIII lezyon grubuna dönüştürülse fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

1.5 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz koroner arter hastalıklarının temelini oluşturmaktadır [59]. Ateroskleroza neden risk faktörlerinin tanımlanabilmesi belirti göstermeyen kişilerde hastalığın patogenezinin önüne geçilmesi için önemlidir. Tanı konulmuş bireylerde ise belirtilerin belirgin haline gelip tekrarlanmasının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Ortak amaçlar doğrultusunda sistematik yaklaşımların tanı tedavi basamaklarında birtakım klavuzlar açıklanmaktadır. Dünya üzerinde en çok kullanılan kılavuzlardan biri ise Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Yetişkin Tedavi Paneli Yönergeleri (NCEP ATP) kılavuzudur. 2002 yılında en son yayınlanan NCEP ATP III kılavuzuna göre hastalığın risk faktörleri tablo 1 da gösterilmiştir [60].

Tablo 1.1: Koroner Arter Hastalığı (KAH) Risk Faktörleri–NCEP ATP III [74]'ten alınmıştır.

1) Lipid Risk Faktörleri	2) Lipid Olmayan Risk Faktörleri	
<input type="checkbox"/> LDL <input type="checkbox"/> Trigliseridler <input type="checkbox"/> Lipoprotein artıkları <input type="checkbox"/> Non-HDL Kolesterol <input type="checkbox"/> HDL düşüklüğü <input type="checkbox"/> Aterojenik dislipidemi	A)Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri HT Sigara içiciliği DM Fazla kiloluluk/Obezite Fiziksel inaktivite Aterojenik diyet	B)Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri Yaş Erkek cinsiyet Ailede erken koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü
3) Yeni Kullanıma Giren Risk Faktörleri		
A) Yeni Kullanıma Giren Lipid Risk Faktörleri	B) Yeni Kullanıma Giren Lipid Olmayan Risk Faktörleri	
<input type="checkbox"/> Lp (a) <input type="checkbox"/> Küçük LDL parçacıkları <input type="checkbox"/> HDL alt tipleri <input type="checkbox"/> Apolipoproteinler (Apolipoprotein B ve A-I) <input type="checkbox"/> TK/HDL kolesterol oranı	<input type="checkbox"/> Homosistein <input type="checkbox"/> Trombojenik/hemostatik faktörler <input type="checkbox"/> İnflamatuvar faktörler (ör. CRP) <input type="checkbox"/> Bozulmuş açlık glukozu	

1) Lipid risk faktörleri

LDL Kolesterol: Hiperkolesterolemi ateroskleroz lezyon gelişmesinde diğer risk faktörlerine ihtiyaç duymadan patolojik sürecin başlamasında etkili olabilmektedir. Kolesterolün risk belirlemede ana elemanı LDL'dir [43].

LDL primer olarak aterosklerotik lezyon plağını uyaran aterojenik faktör olduğu yapılan birçok çalışma ile desteklenmektedir. Kontrollü çalışmalarda LDL seviyesinin referans değer aralıklarına getirildiğinde kronik arter hastalığını azalttığı gösterilmiştir.

Laboratuvar hayvanları ile yapılmış çalışmada LDL seviyesindeki anlamlı artışın aterogenezi başlattığı ve süreci devam ettirdiği belirtilmiştir [61]

Trigliseridler: Yapılan birçok çalışma neticesinde trigliserid seviyesindeki yüksek değer kronik kalp hastalığında risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Obezite, diyabetüs mellitüs, hipertansiyon, LDL kolesterol yüksekliği, aşırı alkol alımı, fiziksel aktivite azlığı, aşırı karbonhidratlı yeme alışkanlığı gibi faktörler ile trigliserid seviyesinde yükselme meydana gelir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) Kolesterol düşüklüğü: Düşük seviye HDL, kronik kalp hastalığında tek başına bağımsız risk faktörüdür. NCEP ATP III kılavuzuna göre düşük HDL seviyesi (<40 mg/dl) kronik kalp hastalığında risk faktörü olurken yüksek HDL seviyesi (>60 mg/dl) kronik kalp hastalığında koruyucu etken olarak değerlendirilmektedir [60]. Düşük HDL seviyelerine obezite, fiziksel aktivite azlığı, tip II diyabet, sigara kullanımı, aşırı karbonhidratlı beslenme gibi faktörler neden olmaktadır [62].

2) Lipid olmayan risk faktörleri

Lipid olmayan risk faktörleri 2'ye ayrılmaktadır. Bunlardan ilki sigara içiciliği, hipertansiyon, DM, obezite gibi risk faktörlerini içeren modifiye edilebilir risk faktörleridir. Bir diğer risk faktörü ise yaş, cinsiyet, ailede kronik kalp yetmezliği olması gibi modifiye edilemeyen risk faktörleridir [60].

Sigara içiciliği ülkemizde ve dünyada yaygın kullanıma sahip risk faktörüdür. Kronik kalp yetmezliği riskini erkeklerde sigara içmeyenlere göre %2,7 kadınlarda ise %4,7 daha fazla olduğu bulunmuştur [63]. Sigara tüketimi damar endotel duvarında hasara neden olurken, trombosit agregasyonunda yükselişe ve HDL kolestrol düzeyinde düşme eğilimine neden olmaktadır.

Hipertansiyon, kronik kalp hastalığı, periferik damar hastalıkları gibi damar duvarını etkileyen birçok hastalık için majör risk faktörüdür. Bu risk faktörü kişinin cinsiyet ve yaşı ile ilgili değişmemektedir [60].

Prevalansı kaygı verici biçimde toplumumuzda artma eğiliminde olan bir diğer risk faktörü DM'dir. Aterosklerotik lezyonlar DM risk faktöründe erken yaşlarda görülmektedir. Erkeklerde 2 kat, kadınlarda 4 kat DM risk faktörü ateroskleroza etkilemektedir. Koroner arter hastalığında DM yaygınlığı koagülasyon ve fibrinoliz bozukluklarında etki etmektedir. Bunlara ek olarak hiperglisemi damar duvarında toksik etki göstererek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.

Obezite Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından Koroner kalp hastalarında majör risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [64]. Mortalite ve morbitide artışı ile obezite bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Karın iç bölgesindeki yağ dokusundaki artış kardiyovasküler sistemi etkileyerek önemli ölçüde risk oluşturmaktadır.

Fiziksel aktivite yetersizliği olan bireylerde koroner arter hastalığı önemli bir risk faktörüdür [65]. Fiziksel aktivite, değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer alarak hastaların kendilerini rahat hissedebilecekleri tedaviye uygun ortamların hedef alınarak yaşam tarzı değişikliklerinin odak noktasıdır [66]. Yetersiz egzersiz hareketlerine bağlı olarak az kalori harcanmaktadır bu durumda vücut şişmanlık ile birlikte insülin direnç bozuklukları, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon durumları gibi komplikasyonlar ile kardiyovasküler fonksiyonda sorunlara neden olmaktadır [67].

Epidemiyolojik bilgiler doğrultusunda hayvansal yağ odaklı diyet uygulamasında kardiyovasküler sistem için yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir. Diyet ile birlikte alınan doymuş yağlar insülin direncini artırırken LDL seviyesini de yükseltmektedir [68]

Koroner arter hastalığı yaşın ilerlemesi ile kadın ve erkek hastalarda sayıca artarak oluşmaktadır [60]. Erkek bireylerde 40 yaş ile 60 yaş arasında miyokard infarktüsü olma olasılığı 5 kat daha fazladır [43]. Erkek bireylerin kadın bireylere oranla 10 ile 15 yıl daha erken kronik kalp hastalığı belirtileri gösterdiği bilinmektedir [60].

İleriye dönük ve güncel çalışmalar neticesinde aile fertlerinden birinci derece yakınlarında kronik kalp hastalığı anamnezi olması ile kronik kalp hastalığı arasında ilişki saptanmıştır [69]. 55 yaş öncesi erkek bireylerde ve 65 yaş öncesi kadın bireylerde koroner arter hastalığı olması pozitif aile hikayesi olarak değerlendirilmektedir [70].

3. Yeni kullanıma giren risk faktörleri

A-) Yeni kullanıma giren lipid risk faktörleri

Lipoprotein a (Lp (a)) yapısal olarak LDL molekülüne benzeyen lipid içeriği ve dış özelliğinde apolipoprotein B-100 'den oluşmaktadır. LDL molekülünden farkı tek bir disülfid bağı ile ek bir apoprotein'den oluşmasıdır. LDL seviyesinde bağımsız ve güçlü yanı ile koroner arter hastalığında risk faktörü olarak bilinmektedir [43].

TK/HDL kolesterol oranının normal değeri 5'in altında olması gerekmektedir. Ülkemizde yapılan bilimsel çalışma neticesinde 2 birimlik fazlalığın koroner arter hastalığında %68'lik bir artışa neden olduğu belirtilmiştir [71].

B-) Yeni kullanıma giren lipid olmayan risk faktörleri

Homesistein, metiyonin aminoasidinden türemiş non-esansiyal bir aminoasittir [72]. Total serum homesistein seviyelerinde yükseliş düz kas proliferasyonu, endotel tabakasında hasara ve disfonksiyon aşamaları ile ateroskleroza, inme vakalarına, venöz trombüs olgularına neden olduğu bilinmektedir [73].

Homosisteinin LDL kolesterol ile birleşip arter intima tabakasında köpük hücrelerin oluşumu sonrası endotel tabakasında lipid birikimine neden olmaktadır [74].

İnflamatuar belirteçlerden C-Reaktif Protein (CRP), Fibrinojen, beyaz kan hücrelerinin (WBC) sayıları gibi belirteçler ateroskleroz göstergesi olduğu bildirilmektedir [75]. Yapılan bir çalışmada yüksek CRP değeri olan bireylerde miyokard enfarktüsü riski 3 kat fazla olduğu belirtilmiştir [76]. CRP değeri diğer biyobelirteçler karşısında kardiyovasküler olayların oluşum sürecinde daha etkili olduğu belirtilmiştir [77].

1.6 Aterosklerozun Tanı Yöntemleri

1.6.1 Koroner Anjiyografi

Kalp damar hastalıklarının tanısında koroner anjiyografi yöntemi altın standarttır. Girişimsel uygulanan yöntemde hastane yatış süreci, yüksek maliyeti, işlemi uygulamaya bağlı olarak morbitide ve mortalite oranlarının varlığı dezavantajlarındandır [78]. Koroner anjiyografi periferik arterlerden yerleştirilen kateter vasıtasıyla arter duvar hattı boyunca ilerletilmektedir.

Görüntü sağlamak için kateter içerisinden X ışınlarını geçirmeyen beyaz renk görünümü sağlayan radyopak maddeler ile arter lümeninin görüntülenme tekniğidir [79].

Anjio odası görüntüsü şekil 1.3 de mevcuttur [80].



Şekil 1.3: Anjio Cihazının Görüntüsü

1.6.2 Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

1998 yılından itibaren kullanıma girmiştir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografisinin vücut inceleme süresi 30 saniyenin altında bir süredir. Milimetrenin altında kalan ölçütlerde yüksek çözünürlük ile kaliteli görüntü verilerinin elde edilmesidir [81]. Çok sayıda dedektör vasıtasıyla iki boyutlu bir matriks yapısındadır. Küçük yaş gruplarında sakinleştirici ilaç yapılmadan kısa sürede görüntüleme işlemi yapıldığı için avantajlıdır. Anjiyografik görüntüleme yapmak mümkündür. Piyasada şu an yedinci nesil olarak adlandırılan 320 detektör kanallı 24 mm ışık demet dağılımı sağlayan uzamsal çözünürlük kalitesi sunmaktadır. Bu değerlendirmeler koroner arter anatomisindeki patolojileri ve aort damar görüntülenmesinde önemli bir tanı koyucudur [82].

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi görüntüsü şekil 1.4 de mevcuttur [83].



Şekil 1.4: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

1.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Görüntüleme işlemi yapılan bireyler iyonize radyasyona maruz kalma oranı daha düşük olan bir yöntemdir. 1938 yılından günümüze görüntüleme teknikleri arasında yer almaktadır [84]. 1994 yılında fizik Nobel bilim ödülünü alan Isaac RABI manyetik alandan moleküler çekirdekleri aktararak radyo dalgaları gönderme tekniğini bulmuştur. Yumuşak doku kontrastını yüksek düzeyde sağlar [85]. Kıkırdak dokunun ve farklı eklemlerin görüntülenmesinde etkin olarak kullanılmaktadır [86]. Önemli bir avantajı ise görüntüleme sağlanacak hastaların pozisyonlarını değiştirmeden görüntü alabilmesidir.

Manyetik rezonans görüntüleme cihazı şekil 1.5 de mevcuttur [87].



Şekil 1.5: Manyetik Rezonans Görüntüleme Cihazı

1.6.4 Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron yayan ve radyo farmasötiklerin kullanıldığı bir yöntemdir. Pozitron yayılımı ile birlikte pozitronlar kendilerine en yakın elektron ile birleşme sağlarlar bu birleşim sonucu fotonların zıt kutuplara hareket etmesi ile pozitron emisyon ölçüm tarayıcılarınca algılanır böylece görüntüleme işlemi gerçekleşmektedir [88]. Metabolik ve anatomik olarak dokuların perfüzyonunu canlılığını gösteren görüntüleme yöntemlerinden biridir [89]. Son zamanlarda radyonüklid bazlı görüntüleme teknikleri arasında sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir [90]. Nicel bir teknik olduğu için diğer yöntemlere göre avantajlıdır [91].

Pet cihazı görüntüsü şekil 1.6 da mevcuttur. [92]

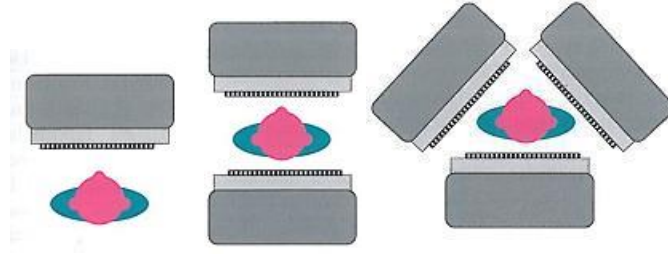


Şekil 1.6: Pet Cihazı Görüntüsü

1.6.5 Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi

2 yada 3 boyutlu nesnelerin farklı açılardan görüntüsünün elde edildiği yöntem 1917 yılında J.Radon tarafından bilimsel makale neticesinde ortaya atılmıştır. Dedektör sayısının fazla olması ile her birinin farklı görüş alanları sayesinde geniş kesit alanlarının elde edilmesi mümkündür. Hastalara verilen radyo farmasötiklerin etkisi ile yayılan gama ışınlarından görüntü elde edilmektedir. Diğer görüntüleme teknikleri gibi hastalıkların tanı tedavi ve hangi aşamada olduğu belirlenebilmektedir [93].

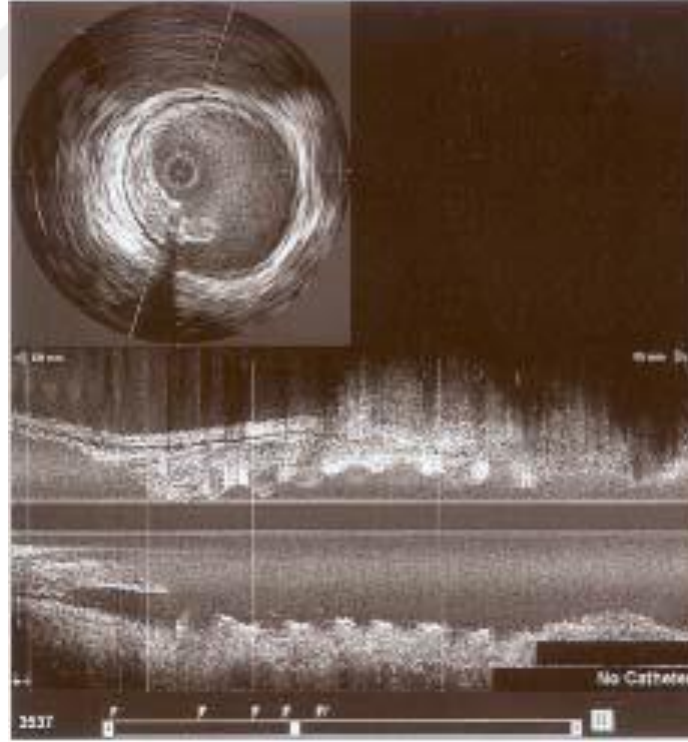
Tek foton emisyon tomografisi sisteminin farklı detektörlü tarama görüntüleri şekil 1.7'de görülmektedir [94].



Şekil 1.7: Tek Foton Emisyon Tomografisi Görüntüsü

1.6.6 İntra Vasküler Ultrason

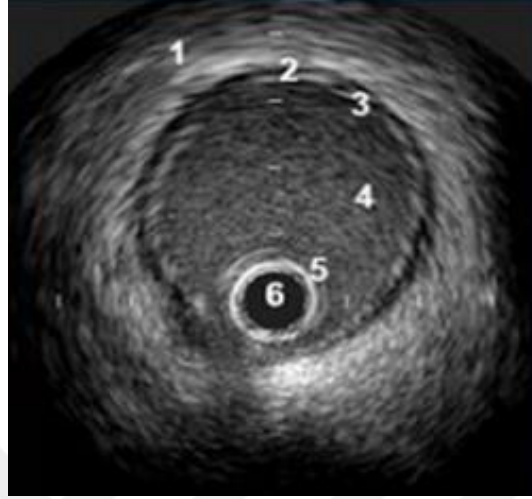
Ses dalgaları yardımıyla damar iç lümeninin görüntülenmesinde girişimsel işlemlerden biri olan intravasküler ultrason son zamanlarda en çok tercih edilen yöntemlerin başında gelmektedir. Görüntü aktaran bir sistemde çözünürlük kalitesinin yüksek olması doğru sonuçlar için genel geçerli şartların başında gelmektedir. Damar iç lümenine yerleştirilen kamera, kateteri hızlı bir şekilde geri sürüklenirse eksen hattı boyunca görüntü bilgisayar programları sayesinde elde edilir [95]. Lümen eksen hattı görüntüsü şekil 1.8’de görüntülenmektedir [119].



Şekil 1.8: Lümen Eksen Hattı Görüntüsü

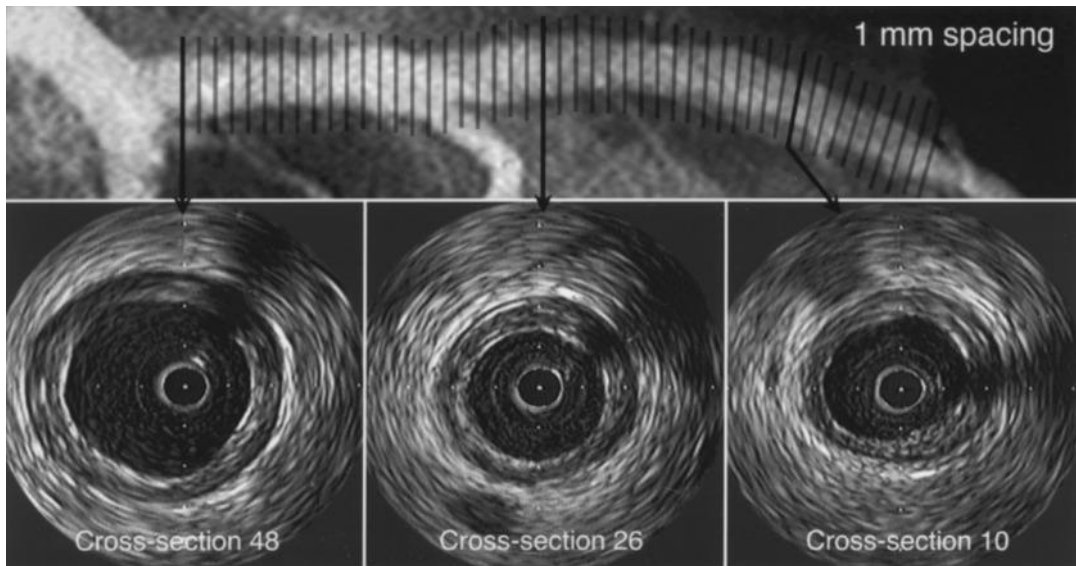
İntravasküler ultrason sistemi mekanik ve elektronik olmak üzere iki farklı yöntem ile uygulanmaktadır. Mekanik yöntemde, kateter uç bölgesinde bir adet görüntüleme sistemi

mevcut iken elektronik yöntemde 60-64 adet dairesel biçimde sıralanmış görüntüleme sistemi mevcuttur. İki farklı yöntemde sonuç farklılıkları arasında anlamlı fark olmazken amaç aynıdır. Intravasküler görüntüleme sisteminde damar iç lümeni 6 kısım olarak incelenmektedir. Bunlar sırasıyla; damar dış bağ dokusu, media kısmı, damar iç tabaka, damar lümeni, damar halkasının alt kısmı ve kateter bölümü şekil 1.9’da gösterilmektedir [96].



Şekil 1.9: 1 Damar Dış Bağ Dokusu, 2 Media Kısmı, 3 Damar İç Tabaka, 4 Damar Lümeni, 5 Damar Halkasının Alt Kısmı, 6 Kateter.

İntravasküler yöntem ile anjio görüntüsü arasında 42 birim ve 1 mm kesit alan kıyaslandığında iki yöntem arasındaki fark çok nettir. Anjio görüntüsü düz bir hatta ilerlerken intravasküler ultrason yönteminde damar iç lümen daralmaları aterosklerotik plaklar net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Fark görüntüsü şekil 1.10’da açık bir biçimde görüntülenmektedir [97].



Şekil 1.10. Anjio ve İntravasküler Ultrason Yöntem Farkı.

Yapılan son çalışmalarda anjio yöntemi güvenilirliği tartışma konusu olmuş yöntemlerden biridir [98]. İşlemi yapan ile dış ortamdan bakan gözler arasında yorum farklılığı bu yöntemi geçersiz sayan görüşlerden biridir [99]. 360 derecelik görüş açısı ile farklı kişilerinde görmesi halinde yorum farklılıkları ortaya çıkmamaktadır [100].

1.7 Mitokondrinin Yapısı

Bakteri, yeşil alg ve memeli eritrositelerinde bulunmazken ökaryotik hücrelerin çoğunluğunda bulunan hücrelerde enerji üretiminden sorumlu organeldir (şekil 1.11) [101].

1898 yılında Benda tarafından tanımlanmıştır. Yunanca ipliksi granül anlamına gelmektedir.

Apoptoz ve hücre bölünmesi ile birlikte sinyal transdüksiyon yolağında aktif olarak bulunmaktadır [102]. Diğer organellerden farklı olarak kendi içerisinde genomu vardır. Bunlar mtDNA, sitoplazmik genom olarak adlandırılmaktadır.

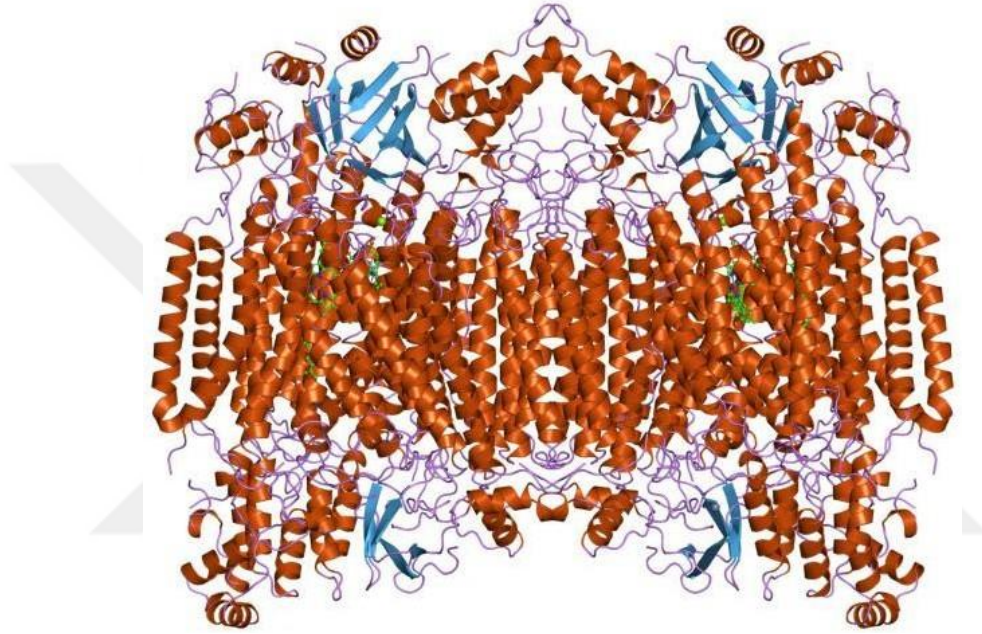


Şekil 1.11. Mitokondri Yapısı

Mitokondri 0,5-1 μm boyutlarındadır [103]. Hücre içindeki sayıları enerji ihtiyacına göre yüz ile bin değerleri arasında değişmektedir [104]. İnsan oositinde 100.000 sayısında iken sperm hücresinde sayısı birkaç seviyelerini geçmemektedir. Sinir hücreleri, iskelet kası ve kalp kası gibi yüksek enerji ihtiyacına sahip hücrelerde sayıca mitokondri yüksek seviyedir.

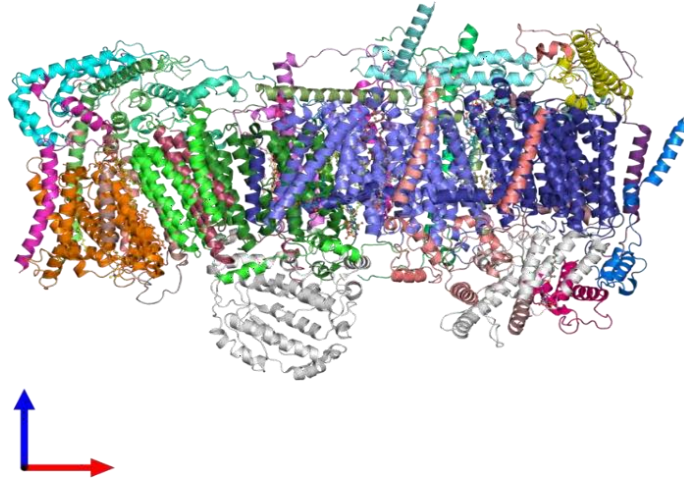
Hücre içerisinde mikrotübüller üzerinden hareket ederek enerji ihtiyacına sahip bölgelerde bulunur.

Sitokrom oksidaz 1 (CO-1) geni 37 adet Mitokondriyal genden biridir. MtDNA'nın nükleotit çiftlerinden 5904 ile 7444 arasındaki bölümde bulunur [112]. Sitokrom oksidaz aktivitesine katılır. Mitokondriyal solunum zincir kompleksi III ve IV'ün bir kısmıdır [113]. Literatür taramasında birçok taksonomik gruplara ait moleküler işlemler başarılı biçimde gerçekleştirilmiştir. CO-1 gen bölgesinin seçilmesindeki amaç birden fazla tür ayrımı yaparken taksonomik olarak türler arasındaki değişim ilişkisinin model olarak kabul edilmesidir. Türler arası bağlanma meydana gelmemesi gen dizilimindeki güvenilirliği temel alınmıştır [114]. Şekil 1.13'te CO-1 gen bölgesinin yapısı mevcuttur [115].



Şekil 1.13. CO-1 Gen Bölgesinin Yapısı

Nikotinamid Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz'ın 4. alt ünitesi (ND4) protein kodlayan mitokondriyal genlerden biridir. 10760 ila 12317 nükleotit çifti arasında bulunur [116]. Solunum kompleksi I'in alt kısımlarını kodlar. Kompleks I, oksidatif fosforilasyon için gerekli enzimdir. Ubikinon aktivitesini başlatır. Şekil 1.14.'te ND4 gen bölgesinin yapısı mevcuttur [117].



Şekil 1.14. ND4 Gen Bölgesinin Yapısı

1.8.1 Mitokondriyal DNA Mutasyonları

Son dönem yapılan çalışmalarda mtDNA mutasyonları nükleer DNA (nDNA) mutasyonlarından hızlı biçimde ortaya çıktığı görülmüştür [118]. Uzun yaşam süresinin odak alındığı birçok çalışmada mtDNA'nın bu süreçle ilişkisi en çok araştırılan genetik konular arasındadır.

MtDNA'nın sinir hücreleri gibi bölgelerde hızlı replike olma yeteneği ile nDNA'dan farklı olmasına sebep olmaktadır. Bu sebebe bağlı olarak somatik mutasyonlarda nDNA'ya göre hasar bırakma durumu daha fazla olmaktadır. Hasar durumunun büyüklüğüne göre nDNA'da programlı hücre ölümüne (apoptoz) geçilirken mtDNA mutasyonlarında çok sayıda kopyasının olması ile birkaç mtDNA'nın gözden kaçırılması ile ağır hasar durumu devam etmektedir [119,120].

MtDNA'da mutasyon sayısının fazla olmasının birkaç nedeni vardır. Mutasyonlar mtDNA'da intron bulunmamasına bağlı olarak herhangi bir kısımdan direk kodlanabilir [121]. MtDNA'ları nDNA'dan ayıran diğer faktör ise koruyuculuk sağlayan histon proteinlerinin olmamasıdır.

Mitokondriler oksidatif fosforilasyon tepkimesi ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesinde görev almaktadır. Oksidatif hasarın oluşumunda fosforilasyondaki bozukluk ile birlikte ROS üretiminde fazlalık sebep olmaktadır bu durum mtDNA mutasyonlarında etkili

olmaktadır. ROS üretimindeki fazlalık nDNA ya göre mtDNA'da mutasyon oranının 10 ile 100 birim arasında daha fazla olmasına neden olmaktadır [122].

Dokularda oksidatif fosforilasyona aynı oranda ihtiyaç duyulmamaktadır. Enerji gereksinimi yüksek olan kalp, beyin gibi organlar mtDNA mutasyonlara daha duyarlıdır. MtDNA mutasyonları bu duyarlılıklarından dolayı kalp organında fonksiyonel azalmalara, görme duysal işlevinde yetersizliğe, kas dokularında hasar gibi birçok hastalığa neden olabilmektedir [1, 123].

1.8.2 MtDNA ve Yaşlanma

Yaşlanma, bir dizi hücresel fonksiyonların eşzamanlı olarak bozulması ile kendini gösteren organizmanın fonksiyonlarında azalma olarak tanımlanmaktadır.

Tekli proteinlerin yeniden düzenlenmesi için mtDNA ekspresyonu ve bütünlüğünün korunması önemlidir. Hücresel boyutta yaşlanmanın kaynağına indirgenmiş bir dizi teori ileri sürülmüştür. 1950 'li yıllarda Harman tarafından serbest radikal yaşlanma teorisi bildirilmiştir [124]. Bir sonraki versiyon olan mitokondriyal yaşlanma teorisi yaşlanma sürecinde önemini korumuştur [125]. Yaşlanma sürecinde iki teorinin temel aldığı konu reaktif oksijen türlerinden meydana gelen hücresel bozulmanın olmasıdır.

Uzun süredir yapılan çalışmalar neticesinde mtDNA'nın mutasyona uğraması sonucu hücre içi reaktif oksijen türleri ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir.

Mutasyonlar ile ilişkili biçimde mtDNA'nın birçok nörodejeneratif hastalık başta olmak üzere kompleks yapılar arasında bağlantısı olduğu belirtilmektedir [126].

Yapılan bir çalışmada yaşlanan organlarda mtDNA sayısında değişiklik olduğu bildirilmiştir [127].

Yaşlanma ile birlikte nokta mutasyonların yanı sıra mtDNA'da büyük yapıları değişimler söz konusudur.

Mitokondri ATP'yi üreten bir güç merkezi olduğu bilinmektedir. Böyle bir yapının işlevsel bozukluğu sonucu hücreler enerjiden eksik kalırlar. Kalp kası hücreleri sinir hücreleri gibi enerji ihtiyacı yüksek olan gruplarda mitokondrinin işlevsel yetersizliği ile büyük ölçekli etkilenmektedirler.

Oksidatif DNA hasarında yaşlanma ile otoimmün inflamatuvar hastalıklardan özellikle ateroskleroz, romatoid artrit hastalıklarda artma potansiyelinin yüksek olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir [128,129].

1.9 Mitokondri ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz bir dizi patogenez sistem ile lipid birikimi, inflamasyon ve arter duvarındaki değişiklikler ile belirginleşmektedir. Mitokondri tarafından artan reaktif oksijen türleri sonucu oksitlenmiş LDL birikimi olmaktadır. Oluşan mitokondri disfonksiyonu ile yüksek miktarda reaktif oksijen türleri ateroskleroz patogenezine yardım etmektedir. Antioksidatif sistemlerin baskılanması ve yüksek reaktif oksijen üretimi ile ateroskleroz hastalığında arter duvarında hasara, inflmasyona ve apoptozise neden olmaktadır [130].

Reaktif oksijen hasarları antioksidan moleküller tarafından glutatyon, karotoneidler ve koenzim Q10 gibi enzimler ile kontrol edilmektedir. Ateroskleroz durumunda ise kontrol mekanizması reaktif oksijen türleri antioksidan bariyeri aştığında arteriyal endotel tabakasında artan oksidatif stres oxLDL'nin görüntüsünü etkileyerek bozmaktadır [131]. Bu sürecin oluşumu ROS ile indüklenen ateroskleroz patogenezinin ilerlemesine neden olan ROS mekanizmasını çalıştırmaktadır [132]. Jacinto ve arkadaşları tarafından yaşlı fareler üzerinde yapılan bilimsel çalışmalarda ROS birikiminin dna fragmantasyonunu desteklediği ve aynı zamanda monositlerin apoptozunu yükselttiği belirtilmiştir [133].

Ateroskleroz gelişiminde ROS ile cinsiyet, yaş, obezite, sigara, hipertansiyon gibi çeşitli faktörler vardır. ROS hücrel olaylarda ikincil haberci olmasına rağmen belirtilen faktörlerin birikimi ile İnflamatuvar sitokinleri aktive edebilir [134].

Son dönem yapılan araştırmalarda ateroskleroz süreci ile hücre apoptoz sürecinin önlenmesi için yeni keşfedilen mitokondriyal türevli peptit olan hümaninin salınması belirtilmiştir. Mitokondriyal kodlanmış peptidin damar iç duvarı başta olmak üzere birçok dokuda apoptoz sürecini önlediği gösterilmiştir [135,136,137].

2. KAYNAKLARIN ARAŞTIRILMASI

“Kalp damar cerrahisinde yapılan ameliyatlarda Ateroskleroz ile Mitokondriyal DNA Gen Mutasyonları arasındaki İlişkinin Araştırılması” adlı tez çalışmasında anahtar kelimelerin

belirlenmesi ile ulusal ve uluslararası kaynaklarda 169.000'den fazla kaynak araştırması yapılmıştır. Bu kaynakların birçoğu tez çalışmasının oluşmasında önemli rol oynamıştır. Ulusal yayınlarda konunun eksikliği görülmüş ve odak noktasını deneysel çalışmalara yoğunlaştırmış uluslararası kaynaklar temel alınmıştır.

Tablo 2.1.: Tez ile İlişkili Olduğu Düşünülen Makale Sayısı [NCBI PubMed, 2022]

ANAHTAR KELİMELER	MAKALE SAYISI
CORONARY BYPASS SURGERY	4.405
Atherosclerosis	152.292
Mitochondrial DNA gene mutation	12,844
Toplam	169,541

Igor ve arkadaşlarının immünoloji araştırma dergisinde yayınlanan araştırma makalelerinde 40 adet mitokondriyal mutasyonun ateroskleroz ile ilişkisi araştırılmıştır. Rus kardiyoloji araştırma kompleksi etik kurulu ile ateroskleroz araştırma enstitüsü'nün etik kurulu tarafından izin alınarak otopsi işlemlerinde torasik aort örnekleri alınarak incelenmiştir. Araştırma neticesinde mutasyona uğramış mtDNA göstergelerinin ateroskleroz ile ilişkisi olduğunu ve klinik belirtiler olarak biyolojik belirteç olabileceklerini söylemişlerdir [1]

Sazonova ve arkadaşlarının Rusya federasyonu genel patoloji ve patofizyoloji enstitüsü kurumsal İnceleme Kurulundan onay aldıktan sonra karotis arter bölgesini ultrason ile görüntüleyip moskova bölgesi kalınlık ölçüt değerlendirilmesi ile karotis intima-media ölçümü yaparak ateroskleroz tanısı olan 60 bireyi incelemeye almışlardır. Çalışma sonucunda heteroplazmik mutasyonlar bulmuşlardır [5].

Corral ve arkadaşlarının hipoksemiye bağlı oksidatif fosforilasyon eksikliği ile oksijen radikal üretiminin artmasına bağlı mtDNA'ya verdiği zarar ile adenzin trifosfat sentezinin eksilmesiyle telafi edici OXPHOS gen indüklemesine neden olduğunu araştırmışlardır. Sonuç olarak iskemiye bağlı OXPHOS gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Oksidatif fosforilasyon mutasyonları ile kalp hastalığı formlarında belirti gösterdiğini bildirmişlerdir [12].

Pulliero ve arkadaşlarının ateroskleroza çevresel kanserojenler ile mutasyonların yolları hakkında yaptıkları çalışmada hem endojen hem ekzojen risk faktörlerine maruz kalma yollarını açarak mutasyona neden olduğu bildirilmiştir [31].

Sakakura ve arkadaşları aterosklerozların ilerlemesindeki patofizyolojiyi inceledikleri bilimsel çalışmalarında damar iç lümeninin daralmasındaki trombozun sebebi olarak plak rüptürü ve plak erozyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Akut koroner semptomları olan hastaların plak hassasiyetinin önlenmesi ve risklerin azaltılmasına yönelik hedeflerin sağlanmasıyla plak ilerlemesinin patofizyolojisinde başarının sağlanabileceğini bildirmişlerdir [34].

Barış ve arkadaşları ateroskleroza görüntülemek için kullanılan IVUS yöntemini geleneksel yöntemlerden anjiyografi ile kıyaslamak için bilimsel çalışma yapmışlardır. Günümüzde sıklıkla kullanılan anjiyografi yöntemine kıyas ile damar iç lümeninin ölçüm olarak hesaplanması, yerleştirilecek stent ile yeterli genişliğin sağlanıp sağlanmayacağı, hassas plak varlığının saptanması gibi konularda daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Ateroskleroz tespit edilen hastalarda yeni nesil antiaterosklerotik ilaçların da tedaviye ulaşmada etkinliğini IVUS yöntemi ile sağlanacağını bildirmişlerdir [117].

Endotel hücrelerde düzensizliğin oluşumu ile patolojik durum ortaya çıkmasını Yaylalı ve arkadaşları incelemiştir. Metabolik sürecin olumsuz yönde ilerlemesi ile ateroskleroz oluşumu meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir. Fizyolojik olarak endotel yapısının normal seyirde olması için düzenli ve dengeli yemek alışkanlığı, spor alışkanlığı ve gerektiği hallerde kronik hastalıklar için etkin tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi ile sedanter yaşamdan uzak olunması gerektiğini belirtmişlerdir [44].

Papakonstantinou ve arkadaşlarının aterosklerozun cinsiyetler üzerine etkisini araştırmışlardır. Amerikada yılda yaklaşık 400.000 kadın hastanın koroner kalp hastalığından öldüğünü belirttikleri çalışmada uzun süreden beri erkek hastalığı olarak bilinen hastalığın kadınlar için hafife alındığını belirtmişlerdir. Ateroskleroz risk faktörlerinden hipertansiyon, böbrek yetmezliği, DM hastalıklarının kadınlarda daha sık olduğunu erkeklere oran ile sigara tüketiminin fazla olduğunu bildirmişlerdir. Kadın bireylerde tedavi klavuzunun etkinliğinin artırılması için daha fazla uyum sağlanması ile miyokard enfarktüsünün önlenebileceği varsayımına ulaşmışlardır [35].

Favero ve arkadaşları endotel tabakası üzerine dengeli ve düzenli yemek alışkanlığı ile yaşam tarzındaki farklara yönelik bir araştırma yapmışlardır. Endotel tabakasında bozukluğun ateroskleroz plak oluşumunda rol aldığını belirtmişlerdir. Besleyici olan ya da olmayan doğru diyet ile yaşam kalitesindeki iyileştirme sonucu ateroskleroz riskini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Meyve, sebze, zeytinyağı gibi ürünlerin tercih edilmesi gerektiğini ve antioksidan gıdaların tüketilmesi ile endotel disfonksiyonun önlenmesini

yaşam tarzındaki biyolojik faktörlerin göz önüne alınarak fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir [49].

Lacolley ve arkadaşları ise ateroskleroz gelişiminde vasküler düz kas hücrelerinin birden fazla görev üstlendiğini gösteren çalışma yapmışlardır. Biyokimyasal sürece maruz kalan düz kas hücreleri damar duvarında meydana gelen bütün patolojik olaylarda bulunduğunu insan aterom plakların yaşlanmasıyla lipid yüklenmesini desteklediğini kolesterol ve apoptotik hücreler vasküler düz kas hücrelerinde fagositozu aterom plakların ilerlemesini sağladığını ve intimada gerçekleşen proliferasyonun da plak ilerlemesine katıldığı belirtmişlerdir [66].

Refsum ve arkadaşları kandaki yüksek homosistein düzeyini araştırdıkları çalışmada 10.000'den fazla hastayı incelemeye almışlardır. Koroner, serebral gibi bölgelerde damar iç yapısında meydana gelen ateroskleroz riskini yüksek homosistein seviyesi ile ilişkilendirmişlerdir. Folik asit ve B vitamini tedavileri ucuz hızlı ulaşım kolaylığı sağlayarak hiperhomosistein seviyesini düşürdüğünü öne sürerken bu alanda gibi yapılan çalışmaların kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir [95].

Rosenson ve arkadaşlarının aterosklerozun inflamatuvar belirteçleri ile tedavi ilişkisini araştırdıkları çalışmada LDL ve CRP düzeylerini ele almışlardır. LDL kolesterol seviyelerine genel olarak yaşam tarzı değişikliği ile yoğunlaşılacak çalışmada etkin CRP değerleri için antiplatelet ve statin fibrat gibi lipid değişimini etkileyen tedavilere ağırlık verilmesi ve bu alanda eksik çalışmaların gözlemlendiğini bildirmişlerdir [97].

Kadenback ve arkadaşları Mitokondriyal dna'nın mutasyonu ile yaşlanma arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. İleri yaş grubu bireylerde nokta mutasyonlar, delesyonlar kalp beyin gibi organların hücrelerinde bulunurken genç bireylerde bu duruma rastlanılmadığını belirtmişlerdir [135].

Taylor ve arkadaşları ise mitokondriyal mutasyonların hastalık ile ilişkisini 2005'te yayınlanan çalışmaları ile bildirmişlerdir. Maternalik kalıtıma katılan mtDNA mutasyonlarının genetik hastalıklarla ilişkisi olduğunu, belirtilerin çocukluk döneminde başladığı çoklu organları etkileyen sistematik hastalıklar arasında olabileceğini belirtirken tedavi süreçlerinin sınırlılıklarından bahsetmişlerdir [136].

Alexeyev ve arkadaşları mtDNA ile yaşlanma arasında reaktif oksijen türleri arasında bağlantıyı araştırmışlardır. Yapılan araştırmada iki farklı grup arasında fareler üzerinde yapılan deneysel çalışma ile mutasyona uğramış mtDNA oranının yüksek oranlarda

yaşlanma ile bağlantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Mutasyon düzeyinin yüksek olduğu bu deneyde ROS üretimi ile alakalı bir sonuca varamamışlardır [143].

Kazachkova var arkadaşları ise insan ve fareler arasında mtDNA hasarın yaşlanma üzerindeki olgusunu karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Yapılan araştırma ile insan ve fareler arasındaki yaşam süreleri, maruz kalınan patolojik süreçler göz önüne alındığında anlamlı bir sonuca varılamamıştır. İnsanlar üzerinde yaşlanma ile mtDNA mutasyonları belirtilmesine rağmen fareler ile ilişkilendirilememiştir. Ömürlerinin kısa olması sebebiyle mutasyon birikme dönemi farelerin insana göre daha kısa zaman diliminde olduğunu vurgulamışlardır. Daha geniş doku çalışmaları ve fazla sayıda birey kullanılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [145].

Birçok faktörün etkileşimi ile oluşan ateroskleroz hastalığının literatür taramasında ND4 ve CO-1 gen mutasyonlarının ateroskleroz ile ilişkisini prevalansı ve insidansına ait bilgi yetersizliği görülmüştür. Bu nedenle kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi kliniklerinde ateroskleroza bağlı arteriyel damar duvarında dolaşım bozukluğu düşünülen ve bypass cerrahi endikasyonu olan hastalardan kuru kandan DNA analiz protokolü uygulanarak ND4 ve CO-1 mtDNA genlerinin taranması ile mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol gruplarında da aynı protokol uygulanarak mtDNA mutasyonları tespit edilip karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Aterosklerozun moleküler patogenezi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. İncelemiş olduğumuz araştırmamızda ateroskleroz risk faktörlerinin mtDNA gen mutasyonları ile ilişkisini dokümanite edilerek prevalans oranı, konu ile bağlantılı diğer çalışmalar arasındaki uyuma bakılmıştır.

Ateroskleroz patogenezi ile mtDNA mutasyonlarının iyi anlaşılması ateroskleroz tedavisinde yeni yaklaşımlara ve gerekli farmakolojik ajanların geliştirilmesi ile bilim dünyasına katkı sağlayacaktır.

3. MATERYAL METOD

Kayseri Şehir Hastanesi kalp damar cerrahisi kliniğine Aralık 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran aynı zamanda koroner anjiyografi ile belgelenmiş 30-80 yaş arası erkek ve kadın hastadan koroner bypass ameliyatı olan 30 bireyden kan örneği alınmıştır. Kontrol grubu olarak da bypass ameliyatı olmamış 30 bireyden kan örneği alınıp incelenmiştir.

30 hasta ve 30 kontrol grup katılımcının cinsiyet, kan grubu, sigara içiciliği, boy ölçüleri, yaş bilgisi, bypass uygulanan damar sayısı bilgileri sosyal bilimler için istatistik paketi (SPSS) 20.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Hasta grubumuzdaki kan örneklerini 24 erkek 6 kadın birey oluşturmuştur. Alınan numunelerin 13'ü A Rh (+) ,10'u 0 Rh (+), 3'ü B Rh(+), 2'si AB Rh(+),1'i A Rh (-) ve 1 tanesi de 0 Rh(-) kan grubuna rastlanırken B Rh(-) ve AB Rh(-) kan grubu sahip hasta bulunmamıştır. Sigara içenlerin sayısı ise 30 bireyde 9 kişidir. 30 bireyin boy ölçülerinin istatistik bilgisine göre ortalama boy ölçüsü 168 santimetre olarak bulunmuştur.

En küçüğü 46, en büyüğü ise 81 yaşında olmak üzere ortalama yaş aralığı 62 bulunmuştur. Yapılan bypass cerrahisi ile ortalama 3 damar tıkanıklığına müdahale edilmiştir.

Gönüllü grubumuzda 21 erkek ve 9 kadın cinsiyeti tespit edilmiştir. Kan örneklerinde 0 Rh(+) kan grubundan 11, A Rh (+)'den 9, AB Rh(+)'den 4, B Rh(+)'den 3, A Rh (-)'den 2 ve B Rh (-)'den 1 adet bulunurken 0 Rh(-) ve AB Rh (-) kan grubuna sahip birey bulunmamıştır. Sigara içenlerin sayısı ise 30 bireyde 15 kişidir. Ortalama boy ölçüleri 171 cm bulunmuştur.

En küçüğü 26 ve en büyüğü 53 yaşında olmak üzere ortalama yaş 37 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grubundan onam belgeleri alınmış olup çalışma hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

Açık kalp cerrahisi sırasında kalbin içerisindeki dolaşımın belirli bir süreliğine durdurulma maksadıyla kalp akciğer makinesine bağlanıp dolaşımın mekanik düzene geçilmesi sağlanır. Bu düzende vücut için gerekli olan karbondioksitten arındırılmış, oksijen seviyesi yüksek kan gönderilmesi sağlanır. Kan mekanik sistemde dolaşım sağlayacağı için yüksek pıhtılaşmaya sahip olmalıdır. Pıhtılaşma süresinin artması için hemostatik ilaçlar uygulanır. Şekil 3.1 de kalp akciğer makinesi ve cihazı kullanan perfüzyonist görüntülenmektedir.



Şekil 3.1: Kalp Akciğer Makinesi ve Perfüzyonist Görüntüsü

Çalışmamız için bypass ameliyatlarında kalp akciğer makinesine bağlanmış pıhtılaşma süresi yüksek olan hastalardan 1 mililitre (ml) enjektöre kan alınmıştır (şekil 3.2).

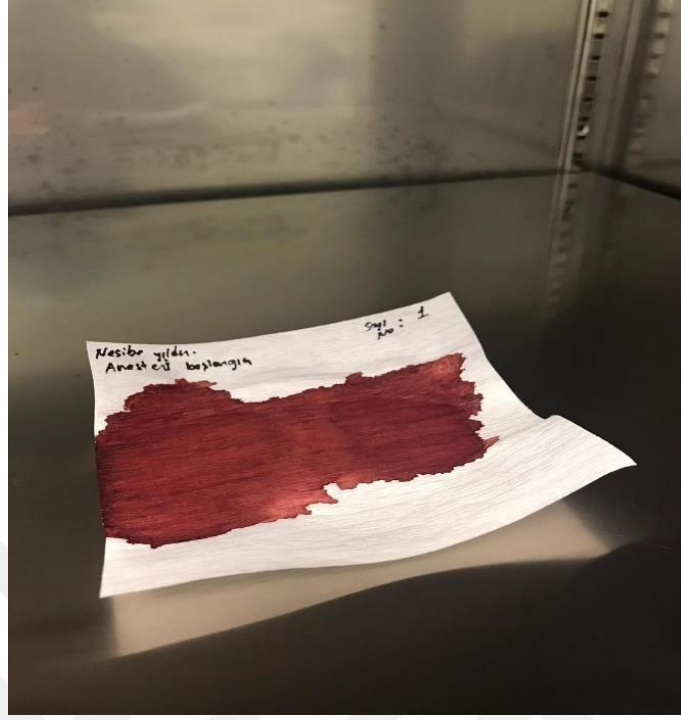


Şekil 3.2: Kalp Akciğer Makinesinden 1 ml Kan Örneğinin Alınması

Sağlıklı gönüllü gruptan ise kol üst bölgesine turnike işlemi uygulanıp antekübital bölgeden vakumlu enjektörle ven içerisinde 1 ml kan örneği alınmıştır.

Alınan örnekler yüksek kaliteye sahip selülozdan üretilmiş, emiş gücü fazla ve rutubetli ortama dayanıklı filtre kağıtlarına aktarılmıştır. Alınan onam belgeleri ve araştırma formları ardışık sayılar ile numaralandırılmıştır. 5 cm x 5 cm kesitlerde hazırlanan kağıtlarda kan

örnekleri ameliyathane içerisinde dezenfeksiyon işlemi yapılmış dolaplarda 48 saat kuruyuncaya kadar bekletilmiştir. Kuruyan kan örnekleri enfeksiyon oluşmamasına özen gösterilerek zarflar içerisinde her biri ayrı ayrı paketlenmiştir (şekil 3.3) (şekil 3.4).



Şekil 3.3: 5 cm X 5 cm Kesitlerde Kurutma Kağıdına Kan Aktarımı



Şekil 3.4: Kurutma Kağıtlarının Zarflara Konulması

Laboratuara getirilen kuru kan numuneleri gerekli dezenfeksiyon önlemleri alınarak tek delikli delgeç yardımıyla aynı oranda kesilmiştir (şekil 3.5) (şekil 3.6).



Şekil 3.5: Tek Delikli Delgeç



Şekil 3.6: Delgeç Yardımıyla Aynı Boyutlarda Kesilmiş Kan Örnekleri

DNA izolasyonu kandan DNA izolasyonu kiti kullanılarak total DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen total DNA içeriğinde mtDNA'da mevcuttur.

Prosedür;

Kurutma kağıdından 5 eşit parçaya kestiğimiz kan örneklerini 1,5 ml'lik mikrosantrüj tüplerine ekledik üzerlerine 200 mikrolitre (ul) tampon CL ekledik. Tüp içerişi homojen

karişması için 15 saniye vorteks cihazı ile kariştırıldı. 85⁰ C de 10 dakika süre inkübe ettikten sonra 20 ul proteinaz k ekleyip vorteks cihazı ile kariştırdık. 56⁰ C 1 saat boyunca inkübasyon işlemi uygulandı.İnkübasyon işlemi bitince 200 ul tampon BL ekleyip kariştırma işlemi için vorteksledi.70⁰ C ‘de 10 dakika inkübasyon işleminden sonra 200 ul absolute etanol ekleyip kariştırma işlemi uyguladım.

Karişım G kolona aktarıp 1 dakika boyunca 6000 xg kuvvetinde santrifüj işlemi uygulandı.Toplama tüpü atılıp yenisine geçildi. 600 ul tampon BW ekledikten sonra yine 1 dakika boyunca 6000 xg kuvvetinde santrifüj işlemi uygulandı.Toplama tüpü yenisi ile tekrar değişti.700 ul tamponTW ekleyip 1 dakika boyunca 6000 xg santrifüj işlemi yapıldı.Geçen sıvı atılıp G sütununu tekrar toplama tüpüne yerleştirip tam hızda 13000 xg 1 dakika boyunca kalan yıkama tamponunu çıkarmak için santrifüj işlemi yapıldı.G kolununu yeni bir 1.5 ml ‘lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.

50 ul tampon AE eklenip 1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Tam hızda 1 dakika boyunca 13000 xg santrifüj işlemi yapıldı.

Elde edilen DNA örneklerine polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) işlemi uygulanarak gen bölgelerinin çoğaltılması sağlanmıştır. İzole edilen DNA'ların mtDNA'ların CO-1, ND4 gen bölgeleri, PZR yöntemi ile gen bölgelerin çoğaltılması için 95 °C’de 5 dakika ilk denatürasyon, 35 döngü 94 °C’de 1 dakika denatürasyon, 1 dakika bağlanma(Tablo 3), 72 °C’de 1 dakika uzama ve 72 °C’de 5 dakika son uzama olan PZR şartlarına programlanmış olan ısıl döngüleyici’de amplifikasyona bırakılmıştır (Şekil 3.7), (Şekil 3.8).

Tablo 3.1: Gen Bölgeleri, Primer Bağlanma Sıcaklıkları ve PZR Ürün Uzunluğu

Gen bölgesi	Primer bağlanma sıcaklığı (Tm)	Primer dizileri	PZR ürünü uzunluğu (bp)
CO-1	60 C ⁰	Forward: 5’-TCTCCTACTCCTGCTCGCAT-3’ Reverse: 5’- AGGCCACCTACGGT-GAAAAG-3’	735

ND4	62C ⁰	Forward: TTCCTCCGACCCCCTAACAA-3'	5'- 670
		Reverse: TTGTCGTAGGCAGATGGAGC-3	5'-



Şekil 3.7: PZR



Şekil 3.8: PZR Örnekleri Yükleme Görüntüsü

ND4 ve CO-1 gen bölgeleri için PZR reaksiyonunda aynı miktarlar kullanılmıştır. Gen bölgelerinde kullanılan kimyasallar ve miktarları Tablo 4 'de verilmiştir.

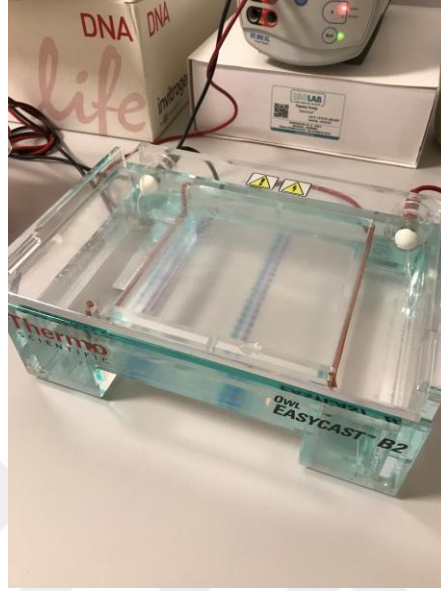
Tablo 4.1. : PZR Kimyasalları ve Miktarları

PZR İÇİN KULLANILAN KİMYASALLAR	SON KONSANTRASYON
İLERİ PRİMER	0,5 ul
GERİ PRİMER	0,5 ul
PZR SÜPER KARIŞIM	12,5 ul
DİSTİLE SU	6,5 ul
İZOLE EDİLEN DNA	5 ul

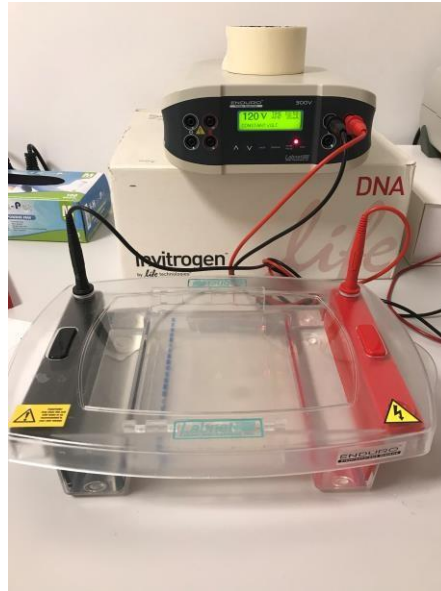
Sekans analizine gönderilecek örnekler %2' lik agoroz jel elektroforezinde her bir örneğin 5 ul yüklenip yürütülerek başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Jel elektroforezde kullandığımız cihazlar şekil 3.9 ve şekil 3.10’da gösterilmektedir. Jel elektroforez öncesi boyama sürecinde olan örneklerimiz şekil 3.11’de gösterilmektedir. Kuyucuklara 5 ul örneklerimizin yüklenmesi şekil 3.12’de mevcuttur.

Kuyucuklardan pozitif yöne yürütülen başarılı sonuçların fotoğraflama teknolojisi ile görüntüleri şekil 3.13’de net bir şekilde görüntülenmiştir.



Şekil 3.9: Jel Elektroforezinde Kullandığımız Cihaz



Şekil 3.10: Jel Elektroforezinde Kullandığımız Cihaz Artı Eksi Kutup Bağlantıları



Şekil 3.11: Jel Elektorforez Öncesi Örneklerin Boyanma İşlemi



Şekil 3.12: Kuyucuklara Örneklerimizin Yüklenmesi

3.1 DNA sekans analizi

DNA sekans analizi için BM Laboratuvar sistemleri firmasından hizmet alımı gerçekleştirilmiştir. PZR ürünü saflaştırma aşamasında, elde edilen tek bant örnekler için MAGBIO "HighPrep™ PZR Clean-up System" (AC-60005) saflaştırma kiti kullanılıp, kitin prosedürlerine uyarak PZR ürünlerimiz saflaştırılmıştır.

Sanger Dizileme örnekleriniz için, ABI 3730XL Sanger dizileme cihazı (Applied Biosystems, Foster City, CA) ve BigDye Terminator v3.1 Cycle dizileme kiti kullanılmıştır (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Elde edilen CO-1 ve ND4 sekanslarındaki mutasyon varlığı MITOMAP(Foswiki) veri tabanında taranmıştır (<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/Main/WebHome>).

Hasta ve kontrollere ait DNA sekans verileri ardından NCBI EMBOSS (https://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/) veri tabanında protein sekansına çevrilmiş ve I-Tasser(<https://zhanggroup.org/I-TASSER/>) ve Phyre 2(<http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/~phyre2/html/page.cgi?id=index>) veri tabanlarında ise proteinlerin 3D yapıları oluşturulmuştur [138,139,140,141].

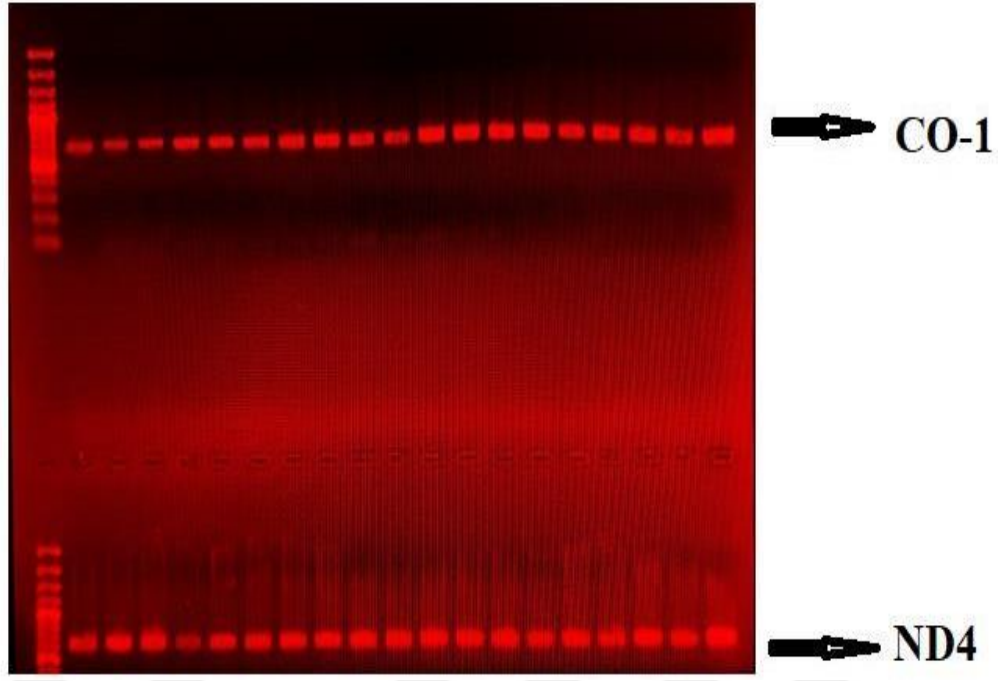
3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için sürüm SPSS 20.0 yazılımı kullanıldı. Mutasyonların frekansları, ki-kare analizi ile değerlendirildi. p değeri 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

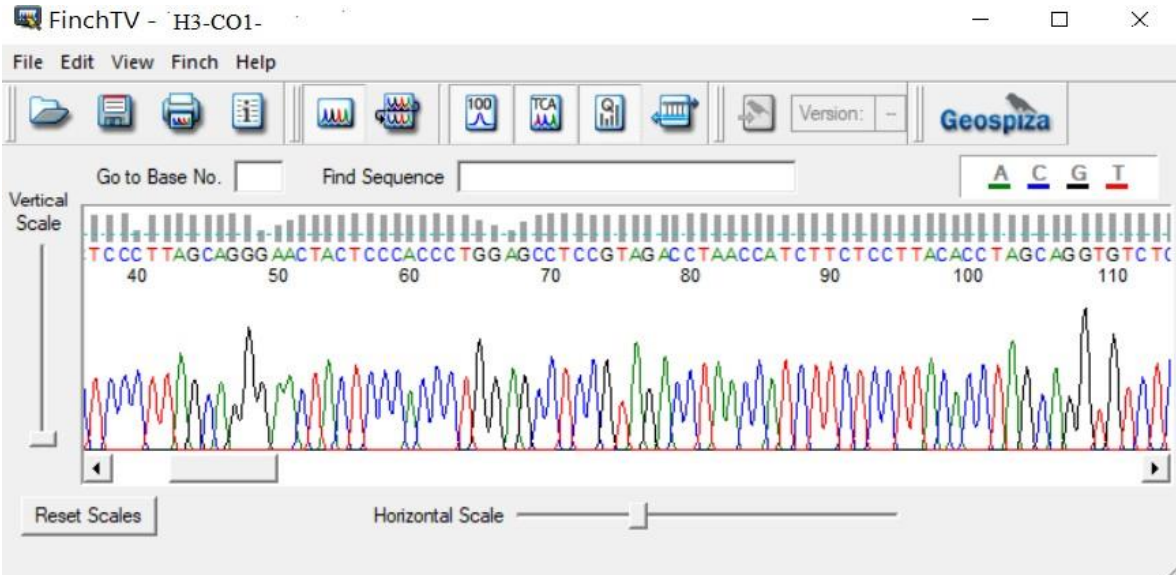
4.1 ND4 ve CO-1 Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve Sekans Analizi

735 ve 670 bp lık Co-1 ve ND4 gen bölgeleri PZR ile başarılı bir ekilde çoğaltılmıştır.(Şekil 4.1.)



Şekil 4.1.: Agaroz jelde yürütülen PCR örneklerin sonuçları (CO-1: 735 bp; ND4: 670 bp)

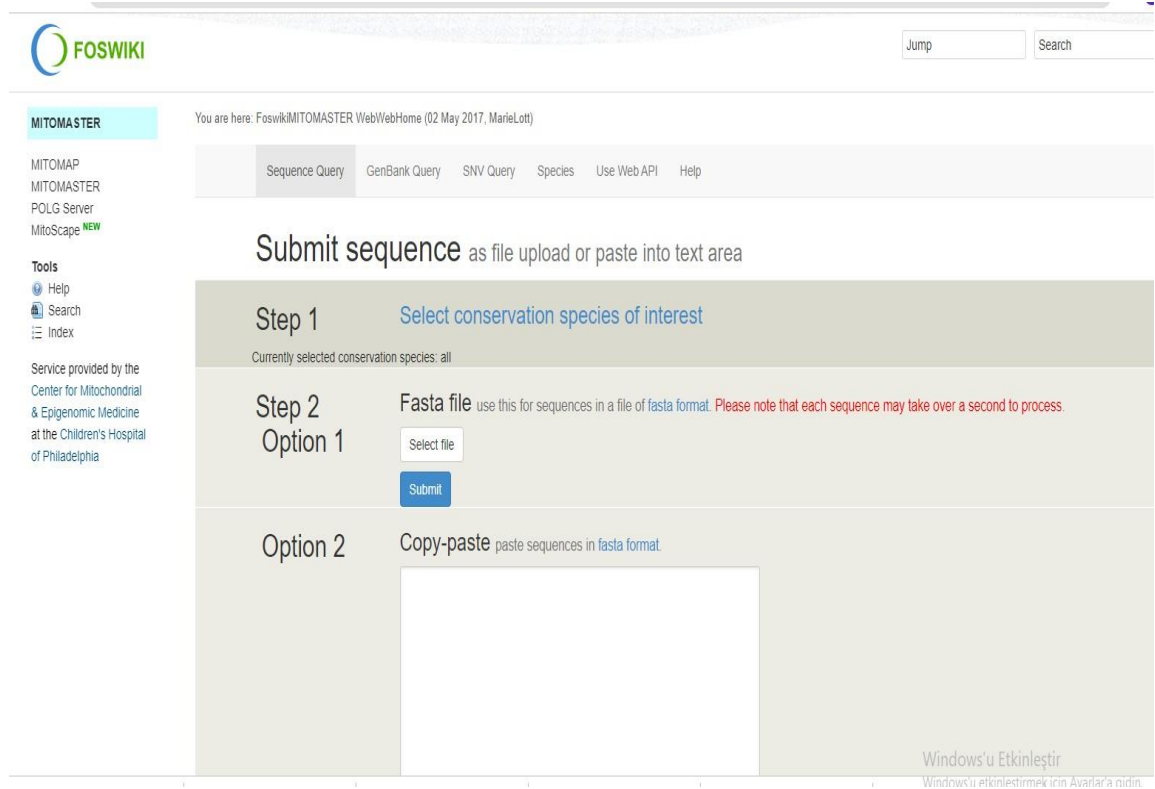
Ticari firmadan gelen sonuçların görüntülenme ve okunması FinchTV 1.4.0 (Geospiza Inc. c) uygulaması yardımıyla elde edilmiştir (Şekil 3.14).



Şekil 4.2.: Kromatogramların Sağlamlığının Kontrolünün Yapıldığı FinchTV Programı.

*** (Adenini Yeşil, Sitozini Mavi, Guanini Siyah, Timini ise Kırmızı Renk İle Gösterilmektedir.)

PZR ürünlerinin sekanslanmasının ardından ND4 ve CO-1 dizilerindeki mutasyonların varlığını tespit etmek için FOSWIKI online veri tabanı kullanılmıştır(<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/Main/WebHome>) (Şekil 4.3.)



Şekil 4.3.: Foswiki Online Veri Tabanı Sayfa Görüntüsü

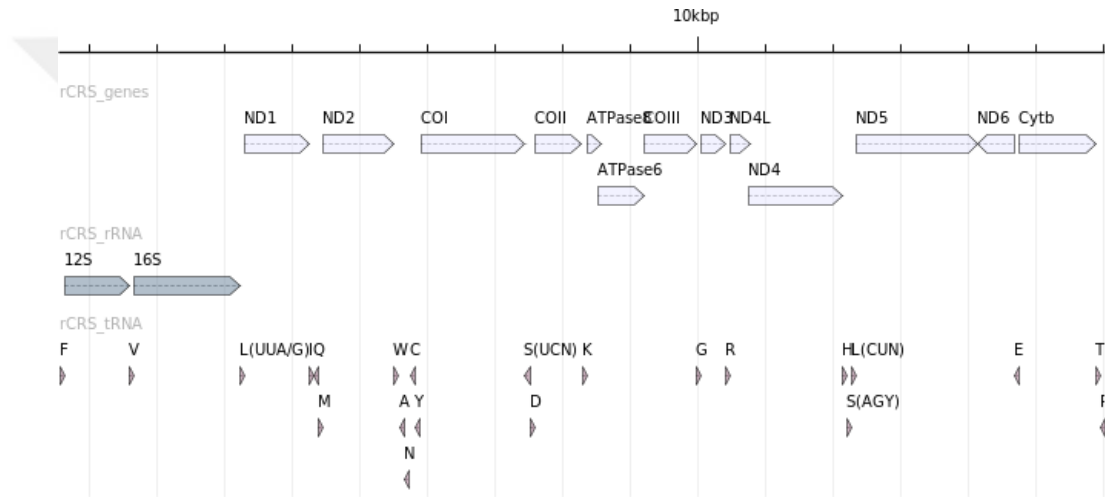
Foswiki veri tabanı kullanılarak elde edilen mutasyon verileri aşağıda gösterilmiştir.

H1-ND4

```
CTGACTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAAC  
CACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTATACTAATCTCCCTACAAATCTCCT  
TAATTATAACATTCACAGCCACAGAACTAATCATATTTTATATCTTCTTCGAAA  
CCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGAGGCAACCAGCCAGAA  
CGCCTGAACGCAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCC  
CTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTA
```

CTACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGAGCCAACAACCTTAAT
 ATGACTAGCTTACACAATAGCTTTTATAGTAAAGATACCTCTTTACGGACTCCA
 CTTATGACTCCCTAAAGCCCATGTCTGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATAGTACT
 TGCCGCAGTACTCTTAAAACCTAGGCGGCTATGGTATAATACGCCTCACACTCAT
 TCTCAACCCCCTGACAAAACACATAGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATG
 AGGCATAATTATAACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAAAA (Şekil 4.4.)

LTPTPHNHGKPTPLIQ*TTITKKTLPLYTNLPTNLLNLYNIHSHRTNHILYLLRNHTYP
 HLGYYHHPMRQPARTPERRHILPILHPSRLPSPHRTNLHSQHPRLTKHSTTHSHCP
 TIKLLSQQLNMTSLHNSFYKDTSLRTPLMTP*SPZRSPhRWVNSTCRSTLKRRL
 WYNTPHTHSQPPDKTHSLPLPCTIPMRHNYNKLHLPTTKX



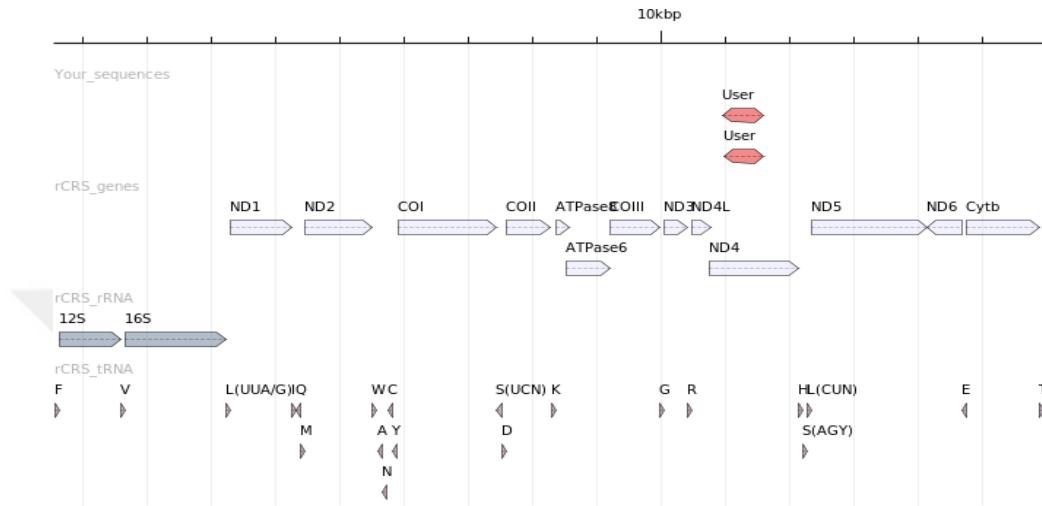
Şekil 4.4.: H1-ND4 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanım'dan Ekran Görüntüsü

H2-ND4

GNCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTAGAACC
 ACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATACTAATCTCCCTACAAATCTCCTT
 AATTATAACATTCACAGCCACAGAACTAATCATATTTTATATCTTCTTCGAAAC
 CACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGAGGCAACCAGCCAGAAC
 GCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCC
 TACTCATCGCACTAATTTACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTAC
 TACTCACCCCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGAGCCAACAACCTTAATA
 TGACTAGCTTACACAATAGCTTTTATAGTAAAGATACCTCTTTACGGACTCCAC
 TTATGACTCCCTAAAGCCCATGTCTGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATAGTACTT

GCCGCAGTACTCTTGAAACTAGGCGGCTATGGTATAATACGCCTCACACTCATT
 CTCAACCCCCTGACAAAACACATAGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGA
 GGCATAATTATAACAAGCTCCATCTGCTTACGACAAA

XSYPQSWQANATYPVEPLSRKKLYLSILISLQISLIITFTATELIIFYIFFETTLIPTL
 AIITR*GNQPERLNAGTYFLFYTLVGSPLLIYTHNTLGSLNILLTLTAQELSNS
 *ANNLI*LAYTIAFIVKIPLYGLHL*LPKAHVEAPIAGSIVLAAVLLKLGGYGIIRLTLI
 LNPLTKHIAYPFLVLSL*GIITSSICLRQX



Şekil 4.5.: H2-ND4 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswiki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü

Mitomaster_1726920

Sequence Predicted Haplogroup Total Variants Variants

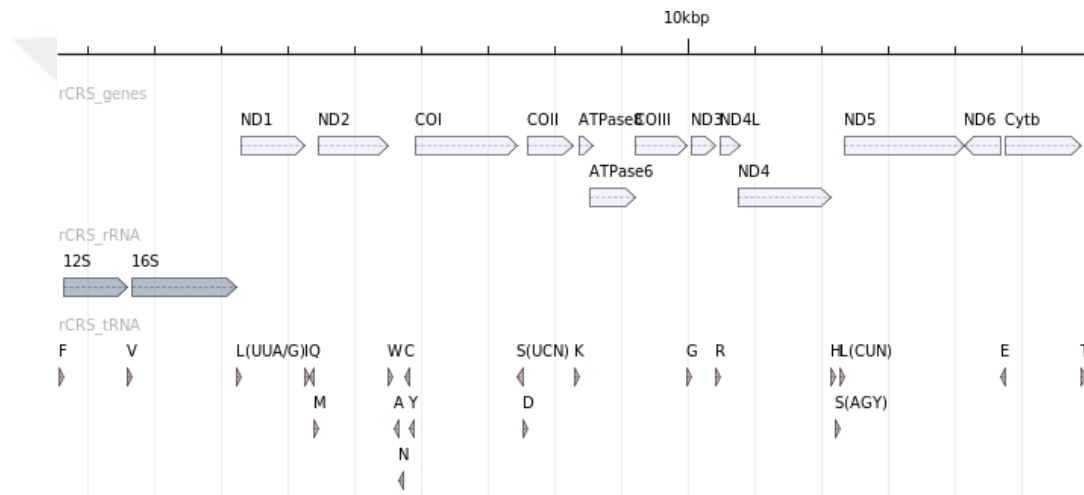
User K(K) 4 T11017TA, T11299C, A11467G, C11588T Variant Details

G1-C01

CGGNNCNGANAGGTTGACAGTCTACCCTCCCTTAGCAGGGAAGTACTCCCACC
 CTGGAGCCTCCGTAGACCTAACCATCTTCTCCTTACACCTAGCAGGTGTCTCCT
 CTATCTTAGGGGCCATCAATTTATCACAACAATTATCAATATAAAACCCCCTG
 CCATAACCCAATACCAAACGCCCTCTTCGTCTGATCCGTCCTAATCACAGCAG
 TCCTACTTCTCCTATCTCTCCCAGTCCTAGCTGCTGGCATCACTATACTACTAAC
 AGACCGCAACCTCAACACCACCTTCTTCGACCCCGCCGGAGGAGGAGACCCCA
 TTCTATACCAACACCTATTCTGATTTTTTCGGTCACCCTGAAGTTTATATTCTTAT
 CCTACCAGGCTTCGGAATAATCTCCCATATTGTAACCTTACTACTCCGGAAAAAA
 AGAACCATTTGGATACATAGGTATGGTCTGAGCTATGATATCAATTGGCTTCCT

AGGGTTTATCGTGTGAGCACACCATATATTTACAGTAGGAATAGACGTAGACA
CACGAGCATATTTACCTCCGCTACCATAATCATCGCTATCCCCACCGGCGTCA
AAGTATTTAGCTGACTCGCCACACTCCACGGAAGCAATATGAAATGATCTGCT
GCAGTGCTCTGAGCCCTAGGATTCATCTTTCTTTTCACCGTAAGGTGGGCCTAA
AA

RXXXVDSLPLSLRELLPPWSLRRPNHLLTPSRCLLYLRGHQFHHNNYQYKTPCH
NPIPNAPLRLIRPNHSSPTSPISPPSCWHHYTTNRPQPQHLLRPRRRRRPHSIPTPIL
IFRSP*SLYSYPTRLRNNLPYCNLLLRKKRTIWIHRYGLSYDINWLPRVYRVSTPYI
YSRNRRRHTSIFHLRYHNHRYPHRRQSI*LTRHTPRKQYEMICCSALSPRIHLSFHR
KVGLK



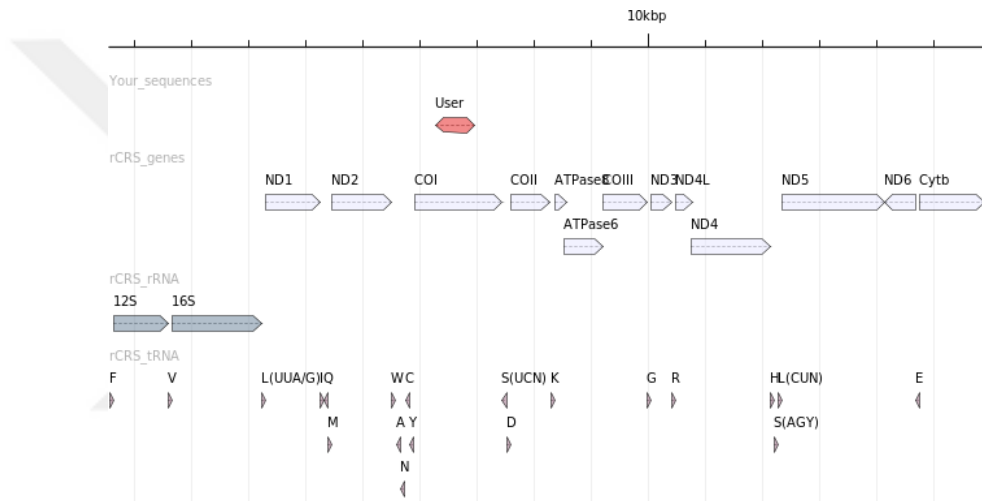
Şekil 4.6.: G1-CO1 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanını'dan Ekran Görüntüsü

G3-CO1

CGGNNCNGACAGGTTGACAGTCTACCCTCCCTTAGCAGGGAACACTCCCACC
CTGGAGCCTCCGTAGACCTAACCATCTTCTCCTTACACCTAGCAGGTGTCTCCT
CTATCTTAGGGGCCATCAATTTTCATCACAACAATTATCAATATAAAACCCCCTG
CCATAACCCAATACCAAACGCCCTCTTCGTCTGATCCGTCCTAATCACAGCAG
TCCTACTTCTCCTATCTCTCCCAGTCCTAGCTGCTGGCATCACTATACTACTAAC
AGACCGCAACCTCAACACCACCTTCTTCGACCCCGCCGGAGGAGGAGACCCCA
TTCTATACCAACACCTATTCTGATTTTTTCGGTCACCCTGAAGTTTATATTCTTAT
CCTACCAGGCTTCGGAATAATCTCCCATATTGTAACCTACTACTCCGGAAAAAA
AGAACCATTTGGATACATAGGTATGGTCTGAGCTATAATATCAATTGGCTTCCT

AGGGTTTATCGTGTGAGCACACCATATATTTACAGTAGGAATAGACGTAGACA
CACGAGCATATTTACCTCCGCTACCATAATCATCGCTATCCCCACCGGCGTCA
AAGTATTTAGCTGACTCGCCACACTCCACGGAAGCAATATGAAATGATCTGCT
GCAGTGCTCTGAGCCCTAGGATTCATCTTTCTTTTCACCGGAAGGTGGGCCTAA
AAA

RXXQVDSLPSLSRELLPPWSLRRPNHLLTPSRCLLYLRGHQFHNNYQYKTPCH
NPIPNAPLRLIRPNHSSPTSPISPPSCWHHYTTNRPQPQHLLRPRRRRRPHSIPTPIL
IFRSP*SLYSYPTRLRNNLPYCNLLLRKKRTIWIHRYGLSYNINWLPRVYRVSTPYI
YSRNRRRHTSIFHLRYHNHRYPHRRQSI*LTRHTPRKQYEMICCSALSPRIHLSFHR
KVGLKX



Şekil 4.7.: G3-CO1 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswıkkı Veri Tabanın'dan Ekran Görüntüsü

Mitomaster_1726960

Sequence Predicted Haplogroup Total Variants Variants

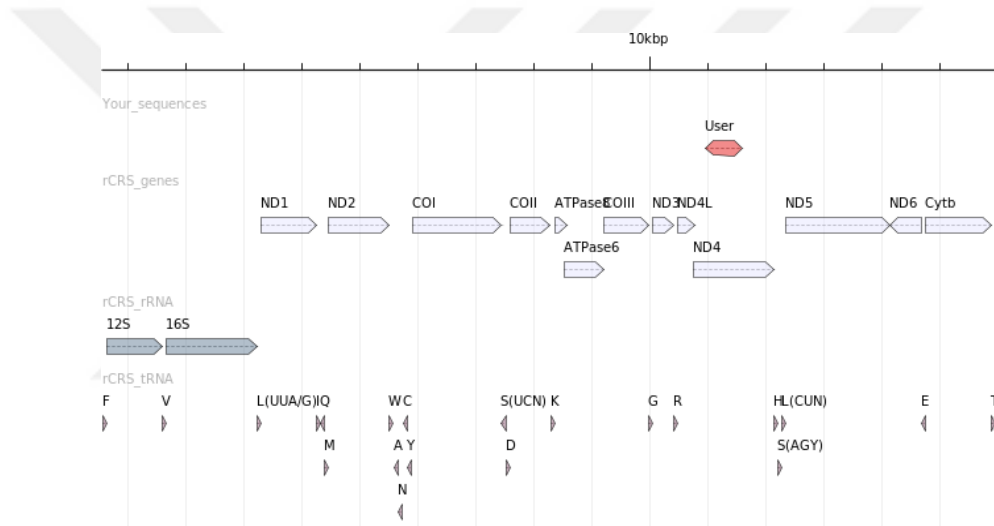
User H1a(H1ag1b) 2 A6282d(=A6281d†), G6734A Variant Details

G1-ND4

ACCTGACTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGA
ACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATACTAATCTCCCTACAAATCTC
CTTAATTATAACATTCACAGCCACAGAACTAATCATATTTTATATCTTCTTCGA
AACCACACTTATCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGAGGCAACCAGCCAG
AACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTC

CCCTACTCATCGACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTC
TACTACTCACCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGAGCCAACAACCTTA
ATATGACTAGCTTACACAATAGCTTTTATAGTAAAGATACCTCTTTACGGACTC
CACTTATGACTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATAGT
ACTTGCCGCAGTACTCTTGAAACTAGGCGGCTATGGCATAATACGCCTCACAC
TCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATAGCCTACCCCTCCTTGTACTATCCC
TATGAGGCATAATTATAACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAAA

T*LLPLTIMASQRHLSSEPLSRKKLYLSILISLQISLIITFTATELIIFYIFFETTLIPT
LAIITR*GNQPERLNAGTYFLFYTLVGSPLLIYTHNTLGSLNILLTLTAQELSN
S*ANNLI*LAYTIAFIVKIPLYGLHL*LPKAHVEAPIAGSIVLAAVLLKLG GYGIIRLT
LILNPLTKHIAYPFLVLSL*GIITSSICLRQX



Şekil 4.8.: G1-ND4 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanının'dan Ekran Görüntüsü

Mitomaster_1726456

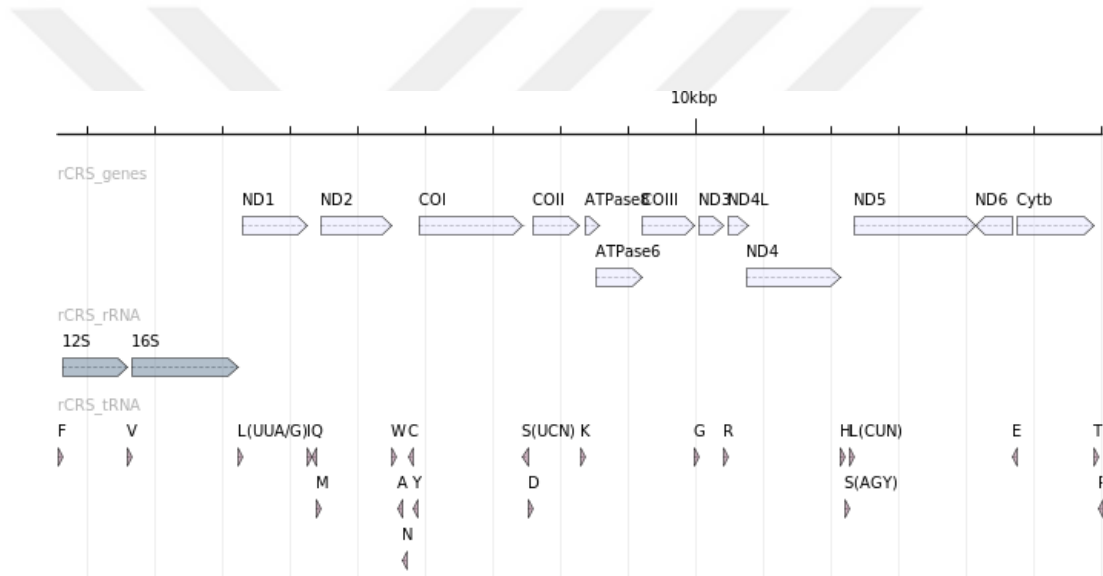
Sequence	Predicted Haplogroup	Total Variants	Variants
User	K1a(K1a4)	3	T11299C, A11467G, T11485C

G2-ND4

TNNCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACC
ACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATACTAATCTCCCTACAAATCTCCTT
AATTATAACATTCACAGCCACAGAATAATCATATTTTATATCTTCTTCGAAAC
CACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATACCCGATGAGGCAACCAGCCAGAAC

GCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCC
TACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTAC
TACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGAGCCAACAACCTTAATAT
GACTAGCTTACACAATAGCTTTTATAGTAAAGATACCTCTTTACGGACTCCACT
TATGACTCCCTAAAGCCCATGTCTGAAGCCCCATCGCTGGGTCAATAGTACTTG
CCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATAATACGCCTCACACTCATTC
TCAACCCCCTGACAAAACACATAGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGAG
GCATAATTATAACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAAAAA

XLLPLTIMASQRHLSSEPLSRKKLYLSILISLQISLIITFTATELIIFYIFFETTLIPTLAIIT
R*GNQPERLNAGTYFLFYTLVGSPLLIALYTHNTLGSLNILLTTLTAQELSNS*AN
NLI*LAYTIAFIVKIPLYGLHL*LPKAHVEAPIAGSIVLAAVLLKLGYYGIIRLTLILNP
LTKHIAYPFLVLSL*GIITSSICLRQKX



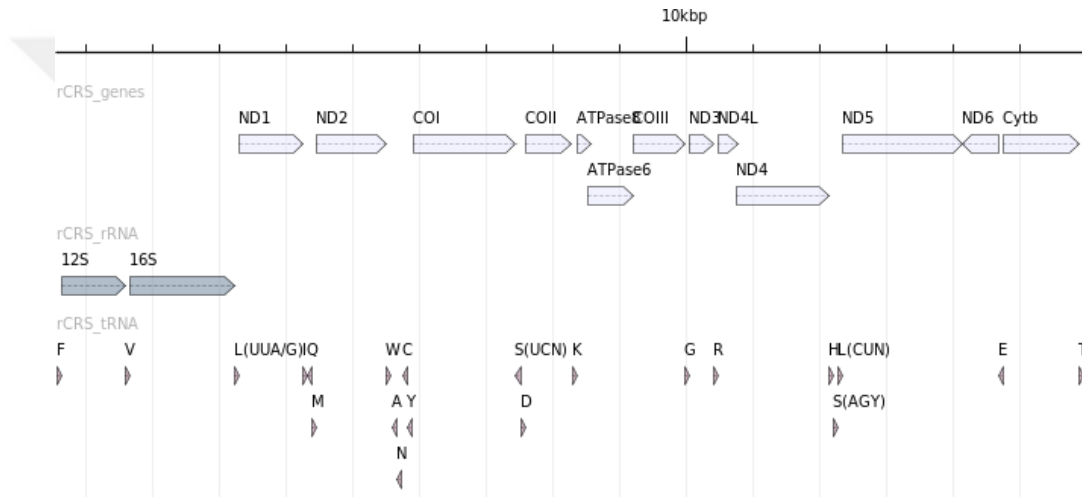
Şekil 4.9.: G2-ND4 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswiki Veri Tabanım'dan Ekran Görüntüsü

H2-CO1

GGANAGGACAGGTTGANAGTCTACCCTCCCTTAGCAGGGAACACTACTCCCACCC
TGGAGCCTCCGTAGACCTAACCATCTTCTCCTTACACCTAGCAGGTGTCTCCTC
TATCTTAGGGGCCATCAATTTTCATCACAACAATTATCAATATAAAACCCCCTGC
CATAACCCAATACCAAACGCCCTCTTCGTCTGATCCGTCTAATCACAGCAGT
CCTACTTCTCCTATCTCTCCAGTCCTAGCTGCTGGCATCACTATACTACTAAC
AGACCGCAACCTCAACACCACCTTCTTCGACCCCGCCGGAGGAGGAGACCCCA
TTCTATACCAACACCTATTCTGATTTTTTCGGTCACCCTGAAGTTTATATTCTTAT

CCTACCAGGCTTCGGAATAATCTCCCATATTGTAACCTTACTACTCCGGAAAAAA
AGAACCATTTGGATACATAGGTATGGTCTGAGCTATGATATCAATTGGCTTCTT
AGGGTTTATCGTGTGAGCACACCATATATTTACAGTAGGAATAGACGTAGACA
CACGAGCATATTTACCTCCGCTACCATAATCATCGCTATCCCCACCGGCGTCA
AAGTATTTAGCTGACTCGCCACACTCCACGGAAGCAATATGAAATGATCTGCT
GCAGTGCTCTGAGCCCTAGGATTCATCTTTCTTTTCACCGAAGGNGGGCCTAAA

GXDRLXVYPPLAGNYSHPGASVDLTIFSLHLAGVSSILGAINFITTIINIKPPAITQYQ
TPLFV*SVLITAVLLLLSLPVLAAGITILLTDRNLNTFFDPAGGGDPILYQHLLF*FFG
HPEVYILILPGFGIISHIVTYYSKGKKEPFGYIGMV*AMISIGFLGFIV*AHHIFTVGDV
DTRAYFTSATIIAIPITGVKVS*LATLHGSNMK*SAAVL*ALGFIFLFTTEGGPK

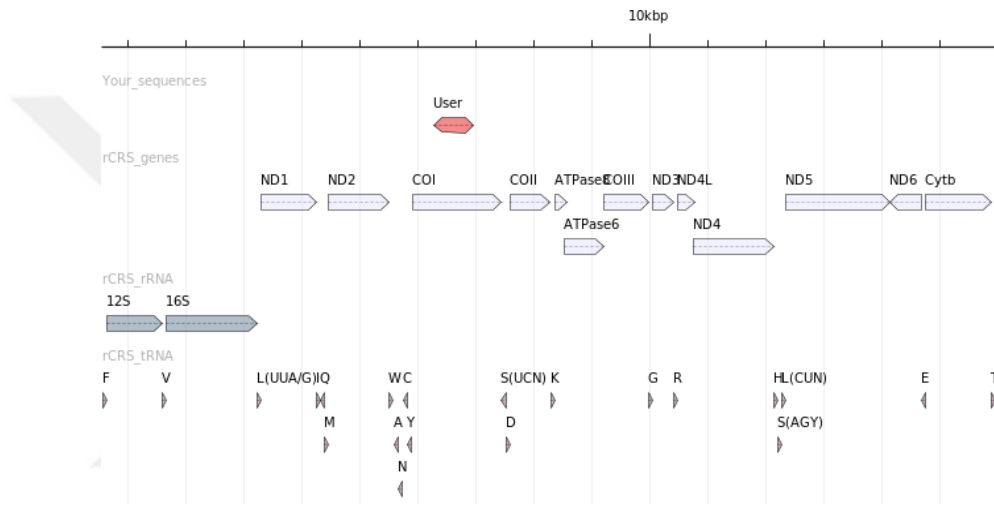


Şekil 4.10.: H2-CO1 Örneğinin Mutasyon Olmayan Bölgesinin Foswıki Veri Tabanı'ndan Ekran Görüntüsü

H3-CO1

GNNCAGGACAGGTTGAACAGTCTACCCTCCCTTAGCAGGGAACCTACTCCCACC
CTGGAGCCTCCGTAGACCTAACCATCTTCTCCTTACACCTAGCAGGTGTCTCCT
CTATCTTAGGGGCCATCAATTTTCATCACAACAATTATCAATATAAAACCCCCTG
CCATAACCCAATACCAAACGCCCTCTTCGTCTGATCCGTCCTAATCACAGCAG
TCCTACTTCTCCTATCTCTCCCAGTCCTAGCTGCTGGCATCACTATACTACTAAC
AGACCGCAACCTCAACACCACCTTCTTCGACCCCGCCGGAGGAGGAGACCCCA
TTCTATACCAACACCTATTCTGATTTTTTCGGTCACCCTGAAGTTTATATTCTTAT
CCTACCAGGCTTCGGAATAATCTCCCACATTGTAACCTTACTACTCCGGAAAAA
AAGAACCATTTGGATACATAGGTATGGTCTGAGCTATGATATCAATTGGCTTCC

TAGGGTTTATCGTGTGAGCACACCATATATTTACAGTAGGAATAGACGTAGAC
ACACGAGCATATTTACCTCCGCTACCATAATCATCGCTATCCCCACCGGCGTC
AAAGTATTTAGCTGACTCGCCACACTCCACGGAAGCAATATGAAATGATCTGC
TGCAGTGCTCTGAGCCCTAGGATTCATCTTTCTTTTCACCGAAGGGGGGCCTAA
XQDRLNSLPSLSRELLPPWSLRRPNHLLTPSRCLLYLRGHQFHHNNYQYKTPCHN
PIPNAPLRLIRPNHSSPTSPISPSPCWHHYTTNRPQPQHLLRPRRRRRPHSIPTPILI
FRSP*SLYSYPTRLRNNLPHCNLLLRKKRTIWIHRYGLSYDINWLPRVYRVSTPYIY
SRNRRRHTSIFHLRYHNHRYPHRRQSI*LTRHTPRKQYEMICCSALSPRIHLSFHRR
GA*



Şekil 4.11.: H3-CO1 Örneğinin Mutasyon Olan Bölgesinin Foswiki Veri Tabanı'ndan Ekran Görüntüsü

Mitomaster_1727040

Sequence	Predicted Haplogroup	Total Variants	Variants
User J2a(J2a2)	1	T6671C	Variant Details

Tablo 4.2.: ND4 Gen Bölgelerinde Bulunan Mutasyonlar

ND4		SAYI	ND4	SAYI	
Kontrol grubu n:30 Normal sayısı:12 Mutasyon sayısı:29	A11467G	8	Hasta grubu n:30 Normal sayısı :7 Mutasyon sayısı: 35	A11251G	8
	T11299C	3		A11467G	7
	T11017TA	3		T11017TA	4
	T11485C	2		C11588T	4
	T11589TT	2		T11299C	3
	T11204C	2		T11589TT	3
	A11251G	2		A11362G	1
	C11003CT	1		G11447A	1
	A11015AC	1		T11025C	1
	A11167G	1		C11021CA	1
	C10976T	1		T11485C	1
	C11588CC	1		C11122A	1
	T11253C	1			
T11410C	1				

Tablo 4.3.: CO-1 Gen Bölgelerinde bulunan Mutasyon Grupları

CO-1		SAYI	CO-1	SAYI	
Kontrol grubu n:30 Normal sayısı:6	A6282d(=A6281d†)*	11	Hasta grubu n:30 Normal sayısı :16	A6953AA	4
	A6953AA*	11		A6282d(=A6281d†)	4

Mutasyon sayısı:35	G6954A	4	Mutasyon sayısı: 16	C6371T	2
	C6371T	2		C6518T	1
	C6746G	1		T6671C	1
	T6736A	1		A6791G	1
	T6512G	1		A6770T	1
	C6506T	1		T6365C	1
	G6734A	1		A6891G	1
	T6392C	1			
	A6647G	1			

Tablo 4.4.: Hasta Grubunda Belirlenen A11467G Mutasyonunun Normal, Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları

H-ND4 A11467G sekans				
NORMAL (AA)(Wild)		HETEROZİ GOT (AG)	MUTANT (GG)	
H1-ND4	60 YAŞ-BAYAN-140 BOY-55 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2		H2-ND4	66 YAŞ-ERKEK-172 BOY 100 KİLO-ALERJİ YOK-O RH (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2
H3-ND4	63 YAŞ-ERKEK-169 BOY-74 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL		H6-ND4	51 YAŞ-ERKEK-175 BOY-84 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR-

	VAR-TIKALI DAMAR SAYISI 2			ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2
H4-ND4	65 YAŞ-ERKEK-175 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2		H7-ND4	63 YAŞ-ERKEK-170 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2
H5-ND4	69 YAŞ-ERKEK-178 BOY-95 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 4		H13-ND4	52 YAŞ-BAYAN-170 BOY-62 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 3
H8-ND4	49 YAŞ-ERKEK-164 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (-)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2		H16-ND4	59 YAŞ-ERKEK-170 BOY-86 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 4
H9-ND4	55 YAŞ-BAYAN-180 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 1		H25-ND4	68 YAŞ-ERKEK-178 BOY-88 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 3
H10-ND4	79 YAŞ-ERKEK-170 BOY-78 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 4		H30-ND4	60 YAŞ-ERKEK-170 BOY-86 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 4
H11-ND4	64 YAŞ-BAYAN-160 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 2			

H1 2- ND 4	75 YAŞ-ERKEK-180 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H1 4- ND 4	55 YAŞ-ERKEK-180 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H1 5- ND 4	60 YAŞ-ERKEK-160 BOY-56 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H1 7- ND 4	76 YAŞ-BAYAN-160 BOY-76 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H1 8- ND 4	52 YAŞ-ERKEK-170 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H1 9- ND 4	49 YAŞ-ERKEK-169 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H2 0- ND 4	57 YAŞ-ERKEK-169 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			
H2 1-	75 YAŞ-ERKEK-180 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-			

ND 4	SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			
H2 2- ND 4	65 YAŞ-ERKEK-169 BOY-69 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H2 3- ND 4	66 YAŞ-ERKEK-165 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H2 4- ND 4	81 YAŞ-BAYAN-155 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H2 6- ND 4	56 YAŞ-ERKEK-170 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			
H2 7- ND 4	68 YAŞ-ERKEK-160 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H2 8- ND 4	68 YAŞ-ERKEK-160 BOY-81 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H29 - ND4	46 YAŞ-ERKEK-165 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			

Tablo 4.5.: Hasta Grubunda Belirlenen A11251G Mutasyonunun Normal, Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları

H-ND4 A11251G sekans				
NORMAL (AA)(Wild)		HETEROZİGOT (AG)	MUTANT (GG)	
H1-ND4	60 YAŞ-BAYAN-140 BOY-55 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2		H8-ND4	49 YAŞ-ERKEK-164 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (-)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2
H2-ND4	66 YAŞ-ERKEK-172 BOY 100 KİLO- ALERJİ YOK-O RH (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2		H11-ND4	64 YAŞ-BAYAN-160 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2
H3-ND4	63 YAŞ-ERKEK-169 BOY-74 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL VAR- TIKALI DAMAR SAYISI 2		H17-ND4	76 YAŞ-BAYAN-160 BOY-76 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3
H4-ND4	65 YAŞ-ERKEK-175 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-		H19-ND4	49 YAŞ-ERKEK-169 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-

	ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			TIKALI DAMAR SAYISI 3
H5-ND4	69 YAŞ-ERKEK-178 BOY-95 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4		H23- ND4	66 YAŞ-ERKEK-165 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3
H6-ND4	51 YAŞ-ERKEK-175 BOY-84 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2		H24- ND4	81 YAŞ-BAYAN-155 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3
H7-ND4	63 YAŞ-ERKEK-170 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2		H26- ND4	56 YAŞ-ERKEK-170 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2
H9-ND4	55 YAŞ-BAYAN-180 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 1		H28- ND4	68 YAŞ-ERKEK-160 BOY-81 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3

H10-ND4	79 YAŞ-ERKEK-170 BOY-78 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4		H29- ND4	46 YAŞ-ERKEK-165 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR-ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4
H12-ND4	75 YAŞ-ERKEK-180 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H13-ND4	52 YAŞ-BAYAN-170 BOY-62 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H14-ND4	55 YAŞ-ERKEK-180 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H15-ND4	60 YAŞ-ERKEK-160 BOY-56 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			

	TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H16-ND4	59 YAŞ-ERKEK-170 BOY-86 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H18-ND4	52 YAŞ-ERKEK-170 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H20-ND4	57 YAŞ-ERKEK-169 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			
H21-ND4	75 YAŞ-ERKEK-180 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 2			
H22-ND4	65 YAŞ-ERKEK-169 BOY-69 KİLO			

	ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			
H25-ND4	68 YAŞ-ERKEK-178 BOY-88 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H27-ND4	68 YAŞ-ERKEK-160 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 3			
H30-ND4	60 YAŞ-ERKEK-170 BOY-86 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK- TIKALI DAMAR SAYISI 4			

Tablo 4.6.: Kontrol Grubunda Belirlenen A11467G Mutasyonunun Normal, Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları

G-ND4 A11467G sekans					
NORMAL (AA)(wild)		HETEROZİGOT (AG)		MUTANT (GG)	
G2-ND4	37 YAŞ-ERKEK-174 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-	G17-ND4	28 YAŞ- ERKEK-179 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK- 0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-	G1-ND4	36 YAŞ-ERKEK-175 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-))-SİGARA VAR- ALKOL YOK-
G3-ND4	35 YAŞ-ERKEK-160 BOY-73 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			G9-ND4	44 YAŞ-ERKEK-176 BOY-83 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-
G4-ND4	42 YAŞ-ERKEK-182 BOY-100 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			G14-ND4	26 YAŞ-BAYAN-163 BOY-65 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-
G5-ND4	30 YAŞ-ERKEK-175 BOY-95 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			G18-ND4	26 YAŞ-ERKEK-175 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-
G6-ND4	40 YAŞ-ERKEK-160 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			G22-ND4	37 YAŞ-ERKEK-174 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-

G7-ND4	45 YAŞ-ERKEK-185 BOY-96 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-		G28-ND4	30 YAŞ-ERKEK-170 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (-) -SİGARA YOK- ALKOL YOK-
G8-ND4	32 YAŞ-ERKEK-180 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL VAR-		G21-ND4	44 YAŞ-ERKEK-163 BOY-72 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-
G10-ND4	37 YAŞ-BAYAN- 167 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G11-ND4	53 YAŞ-ERKEK-180 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G12-ND4	45 YAŞ-ERKEK-175 BOY-83 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G13-ND4	29 YAŞ-ERKEK-167 BOY-72 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			

G15-ND4	40 YAŞ-ERKEK-180 BOY-102 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G16-ND4	28 YAŞ-ERKEK-181 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G19-ND4	51 YAŞ-ERKEK-168 BOY-70 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G20-ND4	35 YAŞ-BAYAN- 168 BOY-79 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G23-ND4	37 YAŞ-ERKEK-176 BOY-101 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G24-ND4	34 YAŞ-ERKEK-175 BOY-79 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			

G25-ND4	36 YAŞ-BAYAN- 165 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G26-ND4	37 YAŞ-BAYAN- 160 BOY-62 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G27-ND4	44 YAŞ-BAYAN- 163 BOY-70 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G29-ND4	40 YAŞ-BAYAN- 155 BOY-65 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G30-ND4	28 YAŞ-BAYAN- 165 BOY-66 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			

Tablo 4.7.: Kontrol Grubunda Belirlenen A11251G Mutasyonunun Normal, Heterozigot ve Mutant Allel Tabloları

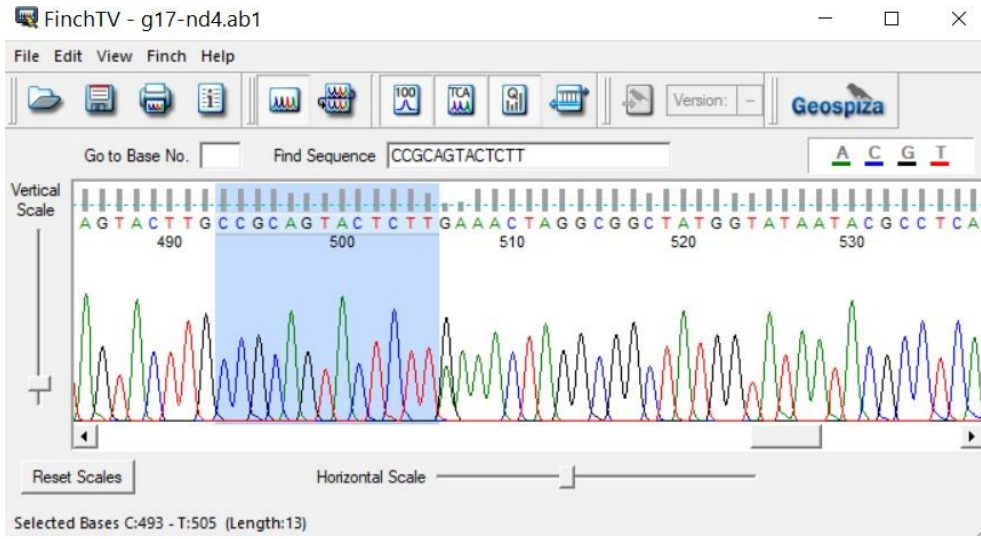
G-ND4 A11251G sekans				
NORMAL (AA)(wild)		HETEROZİGOT (AG)	MUTANT (GG)	
G1-ND4	36 YAŞ-ERKEK-175 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-		G19-ND4	51 YAŞ-ERKEK-168 BOY-70 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)- SİGARA VAR-ALKOL YOK-
G2-ND4	37 YAŞ-ERKEK-174 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-		G26-ND4	37 YAŞ-BAYAN-160 BOY-62 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)-SİGARA YOK-ALKOL YOK-
G3-ND4	35 YAŞ-ERKEK-160 BOY-73 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G4-ND4	42 YAŞ-ERKEK-182 BOY-100 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)-SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G5-ND4	30 YAŞ-ERKEK-175 BOY-95 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			

G6-ND4	40 YAŞ-ERKEK-160 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (-)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G7-ND4	45 YAŞ-ERKEK-185 BOY-96 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G8-ND4	32 YAŞ-ERKEK-180 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL VAR-			
G9-ND4	44 YAŞ-ERKEK-176 BOY-83 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G10-ND4	37 YAŞ-BAYAN-167 BOY-85 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G11-ND4	53 YAŞ-ERKEK-180 BOY-82 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			

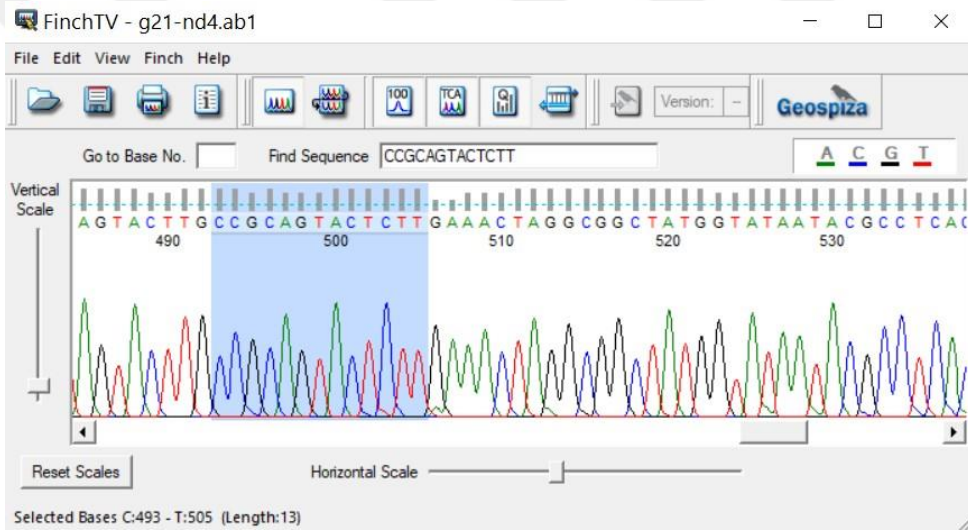
G12-ND4	45 YAŞ-ERKEK-175 BOY-83 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G13-ND4	29 YAŞ-ERKEK-167 BOY-72 KİLO ALERJİ VAR-A Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G14-ND4	26 YAŞ-BAYAN-163 BOY-65 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G15-ND4	40 YAŞ-ERKEK-180 BOY-102 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G16-ND4	28 YAŞ-ERKEK-181 BOY-80 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G17-ND4	28 YAŞ-ERKEK-179 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			

G18-ND4	26 YAŞ-ERKEK-175 BOY-90 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G20-ND4	35 YAŞ-BAYAN-168 BOY-79 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G21-ND4	44 YAŞ-ERKEK-163 BOY-72 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G22-ND4	37 YAŞ-ERKEK-174 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-AB Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G23-ND4	37 YAŞ-ERKEK-176 BOY-101 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)-SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G24-ND4	34 YAŞ-ERKEK-175 BOY-79 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			

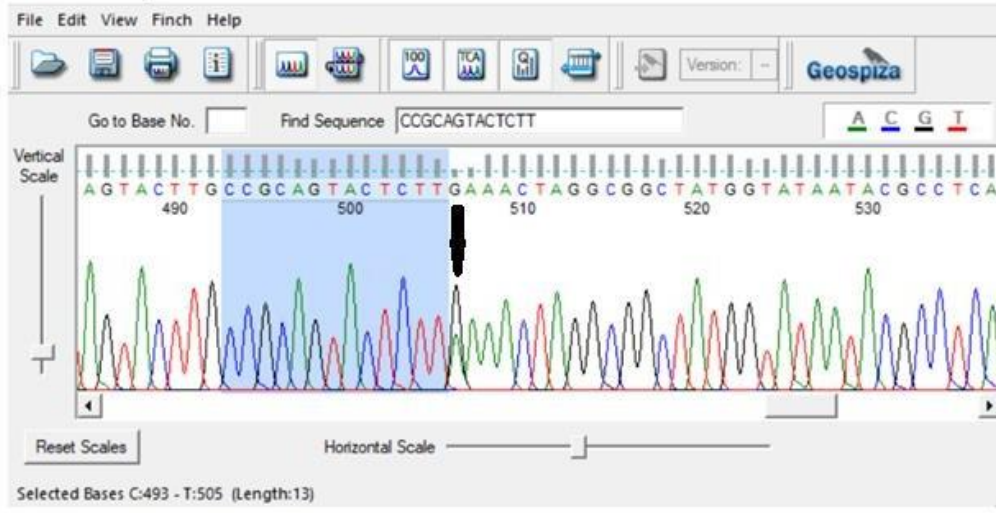
G25-ND4	36 YAŞ-BAYAN-165 BOY-75 KİLO ALERJİ YOK-A Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G27-ND4	44 YAŞ-BAYAN-163 BOY-70 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G28-ND4	30 YAŞ-ERKEK-170 BOY-70 KİLO ALERJİ YOK-B Rh (-)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			
G29-ND4	40 YAŞ-BAYAN-155 BOY-65 KİLO ALERJİ VAR-0 Rh (+)- SİGARA VAR- ALKOL YOK-			
G30-ND4	28 YAŞ-BAYAN-165 BOY-66 KİLO ALERJİ YOK-0 Rh (+)- SİGARA YOK- ALKOL YOK-			



Şekil 4.12.: G17-ND4 Kromatogram Görüntüsü



Şekil 4.13.: G21-ND4 Kromatogram Görüntüsü



Şekil 4.14.: Heterozigot Örnek(G17-ND4)

Tablo 4.8.: ND4 Gen Bölgesinde Görülen A11467G ve A11251G Mutasyon Varlığının İstatistiksel Verileri

Mutasyon-ND4		Kontrol(N)	Hasta(N)	P value
A11467G	AA	22	23	0,600
	AG	1	0	
	GG	7	7	
A11251G	AA	28	21	0,020*
	AG	0	0	
	GG	2	9	

*<0.05

Elde edilen verilerden risk analizi yapılmıştır. Aşağıdaki tabloda bakıldığında genel anlamda mutasyon varlığının risk teşkil ettiği görülmektedir [142,143,144,145,146,147]

Tablo 4.9.: Risk Tablosu

ND4	Allel ve genotip	OR(95%CI) p değeri				Toplam
		Allel	Heterozigot (Co-dominant)	Dominant	Resesif	
A11467G	A/G AA/AG/GG	0,092(0,76-0,111) P: 0,000*	1,008(0,738-1,378) P>0,005	0,000(0,000-0,007) P:0,000*	0,170(0,127-0,226) P>0,005	0,197 P:0,000*
A11251G	A/G AA/AG/GG	0,092(0,76-0,110) P: 0,000*	1,032(0,754-1,411) P>0,005	0,000(0,000-0,007) P:0,000*	0,171(0,128-0,228) P>0,005	0,197 P:0,000*

Tez çalışmasında hastaların demografik verileri ile mutasyon varlığı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.10.: Hastaların Demografik Verileri İle Mutasyon İlişkisi

Mutasyon-ND4	P value
Sigara-A11467G	0,666
Cinsiyet-A11467	0,925
Alkol- A11467G	0,575
Kronik hastalık-A11467G	0,666
Sigara- A11251G	0,232
Alkol-A11251G	0,120
Kronik hastalık-A11251G	0,842
Cinsiyet-A11251G	0,543

Tablo 4.11.: Sağlıklı Kontrol Grubu Sigara içiciliği Oranları

	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
Yok	15	50,0	50,0	50,0
Var	15	50,0	50,0	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.12.: Sağlıklı Kontrol Grubu Yaş Oranları

YAŞ	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
26,00	2	6,7	6,7	6,7
28,00	3	10,0	10,0	16,7
29,00	1	3,3	3,3	20,0
30,00	2	6,7	6,7	26,7
32,00	1	3,3	3,3	30,0
34,00	1	3,3	3,3	33,3
35,00	2	6,7	6,7	40,0
36,00	2	6,7	6,7	46,7
37,00	4	13,3	13,3	60,0
40,00	3	10,0	10,0	70,0
42,00	1	3,3	3,3	73,3
44,00	3	10,0	10,0	83,3
45,00	2	6,7	6,7	90,0
50,00	1	3,3	3,3	93,3
51,00	1	3,3	3,3	96,7
53,00	1	3,3	3,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.13.: Sağlıklı Kontrol Grubu Boy Oranları

SANTİMETRE	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
155	1	3,3	3,3	3,3
160	3	10,0	10,0	13,3
163	3	10,0	10,0	23,3
165	2	6,7	6,7	30,0
167	2	6,7	6,7	36,7
168	2	6,7	6,7	43,3
170	1	3,3	3,3	46,7
172	1	3,3	3,3	50,0
174	1	3,3	3,3	53,3
175	5	16,7	16,7	70,0
176	2	6,7	6,7	76,7
179	1	3,3	3,3	80,0
180	3	10,0	10,0	90,0
181	1	3,3	3,3	93,3
182	1	3,3	3,3	96,7
185	1	3,3	3,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.14.: Sağlıklı Kontrol Grubu Kilo Oranları

KİLOGRAM	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
62	1	3,3	3,3	3,3
65	2	6,7	6,7	10,0
66	1	3,3	3,3	13,3
70	4	13,3	13,3	26,7
72	3	10,0	10,0	36,7
73	1	3,3	3,3	40,0
75	2	6,7	6,7	46,7
79	2	6,7	6,7	53,3
80	1	3,3	3,3	56,7
82	3	10,0	10,0	66,7
83	2	6,7	6,7	73,3
85	2	6,7	6,7	80,0
90	1	3,3	3,3	83,3
95	1	3,3	3,3	86,7
96	1	3,3	3,3	90,0
100	1	3,3	3,3	93,3
101	1	3,3	3,3	96,7
102	1	3,3	3,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.15.: Sağlıklı Kontrol Grubu kan Grubu Oranları

KAN GRUBU	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
AB RH (+)	4	13,3	13,3	13,3
A RH (-)	2	6,7	6,7	20,0
A RH (+)	9	30,0	30,0	50,0
B RH (-)	1	3,3	3,3	53,3
B RH (+)	3	10,0	10,0	63,3
O RH (+)	11	36,7	36,7	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.16.: Sağlıklı Kontrol Grubu Cinsiyet Oranları

CİNSİYET	SAYI
Erkek	21
Kadın	9
Toplam	30

Tablo 4.17.: Hasta Grubu Sigara İçiciliği Oranları

	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
Yok	21	70,0	70,0	70,0
Var	9	30,0	30,0	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.18.: Hasta Grubu Yaş Oranları

YAŞ	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
46,00	1	3,3	3,3	3,3
49,00	2	6,7	6,7	10,0
51,00	1	3,3	3,3	13,3
52,00	2	6,7	6,7	20,0
55,00	2	6,7	6,7	26,7
56,00	1	3,3	3,3	30,0
57,00	1	3,3	3,3	33,3
59,00	1	3,3	3,3	36,7
60,00	3	10,0	10,0	46,7
63,00	2	6,7	6,7	53,3
64,00	1	3,3	3,3	56,7
65,00	2	6,7	6,7	63,3
66,00	2	6,7	6,7	70,0
68,00	3	10,0	10,0	80,0
69,00	1	3,3	3,3	83,3
75,00	2	6,7	6,7	90,0
76,00	1	3,3	3,3	93,3
79,00	1	3,3	3,3	96,7
81,00	1	3,3	3,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.19.: Hasta Grubu Boy Oranları

SANTİMETRE	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
140	1	3,3	3,3	3,3
155	1	3,3	3,3	6,7
160	5	16,7	16,7	23,3
164	1	3,3	3,3	26,7
165	2	6,7	6,7	33,3
169	4	13,3	13,3	46,7
170	7	23,3	23,3	70,0
172	1	3,3	3,3	73,3
175	2	6,7	6,7	80,0
178	2	6,7	6,7	86,7
180	4	13,3	13,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.20.: Hasta Grubu Kilo Oranları

KİLOGRAM	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
55	1	3,3	3,3	3,3
56	1	3,3	3,3	6,7
62	1	3,3	3,3	10,0
69	1	3,3	3,3	13,3
70	4	13,3	13,3	26,7
74	1	3,3	3,3	30,0
75	2	6,7	6,7	36,7
76	1	3,3	3,3	40,0
78	1	3,3	3,3	43,3
80	5	16,7	16,7	60,0
81	1	3,3	3,3	63,3
82	1	3,3	3,3	66,7
84	1	3,3	3,3	70,0
85	1	3,3	3,3	73,3
86	2	6,7	6,7	80,0
88	1	3,3	3,3	83,3
90	3	10,0	10,0	93,3
95	1	3,3	3,3	96,7
100	1	3,3	3,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.21.: Hasta Grubu Kan Grubu Oranları

KAN GRUBU	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
AB RH (+)	2	6,7	6,7	6,7
A RH (-)	1	3,3	3,3	10,0
A RH (+)	13	43,3	43,3	53,3
B RH (+)	3	10,0	10,0	63,3
O RH (-)	1	3,3	3,3	66,7
O RH (+)	10	33,3	33,3	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Tablo 4.22.: Hasta Grubu Cinsiyet Oranları

CİNSİYET	SAYI
Erkek	24
Kadın	6
Toplam	30

Tablo 4.23.: Hasta Grubu Ameliyat Edilen Tıkalı Damar Oranları

TIKALI DAMAR SAYISI	SAYI	YÜZDE ORANI	GEÇERLİ YÜZDE ORANI	KÜMÜLATİF YÜZDE ORANI
1	1	3,3	3,3	3,3
2	10	33,3	33,3	36,7
3	10	33,3	33,3	70,0
4	9	30,0	30,0	100,0
Toplam	30	100,0	100,0	

Hasta ve gönüllü mtDNA sekanslarını Emboss sisteminden sekansları protein sekansına dönüştürülmüştür.

Şekil 4.15.: MtDNA Sekansının Proteine Online Veri Tabanları Kullanılarak Dönüştürülmesi[148].

TNNCTCCTACCCCTACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTA
TACTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATAACATTCACAGCCACAGAACTAATCATATTTTATCTCTTGGAAACCAAC
TTATCCCACCTTGGCTATCATCACCCAGATGAGGCAACCAGCCAGAAGCCTGAAACGAGGCACATACTCTATTCTACAC
CCTAGTAGGCTCCCTCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCTCT
CACTGCCAAGAAGTATCAAACCTCTGAGCCAACAACCTAATATGACTAGCTTACACAATAGCTTTTATAGTAAAGATACCT
CTTTACGGACTCCACTTACTGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCATCGCTGGGTCAATAGTACTGCCGAGTACTCT
TAAAACTAGGGCGGTATGGTATAATACGCCCTCACACTATTCTCAACCCCTGACAAAACATAGCCTACCCCTTCTTGT
ACTATCCCTATGAGGCATAATTATAACAAGCTCATCTGCCTACGACAAAAA

mtDNA sekansı

KLDPPLTMAQRRLSSEPLSRKKLYLSILKSLQISLIITFTAFELIIFYIFFETTLIPTLAITR*GNQPERLNAGTYFLFYI
LVGSLPLLIALIYTRNTLGSINILLTLTAQLSNS*ANNLI*LAYTIAFIVKIPLYGLHL*LPKAR/EARPIAGSIVLAAVLI
KGGVGIIRLTILNPLTKHIAYPFLVLSL*GIITSSICLRQK

Protein sekansı

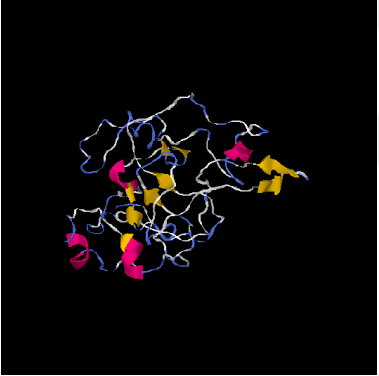

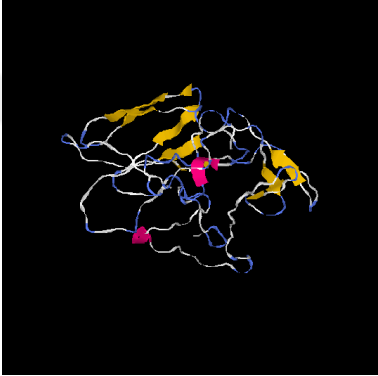
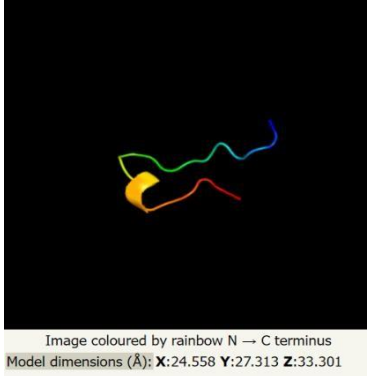
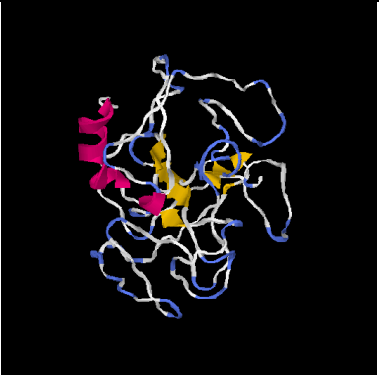

Şekil 4.16.: MtDNA Sekansı Emboss Veri Tabanı Kullanılarak Protein Sekansına Dönüştürülmüştür.

Elde edilen protein sekansları I-TASSER ve Phyre 2 veri tabanları kullanılarak 3D protein yapılarına dönüştürülmüştür. Elde edilen verilere göre mutasyon varlığı bulunan protein sekanslarının modellenmesi ile elde edilen verilere göre a-helix ve beta tabakalı yapı yüzdelерinde farklılıklar olduğu görülmektedir.


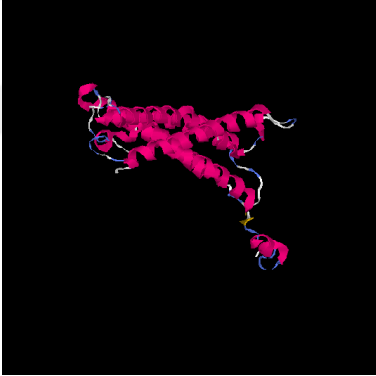
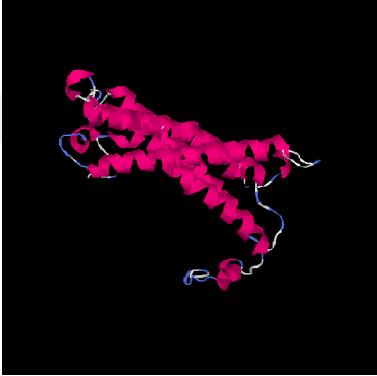
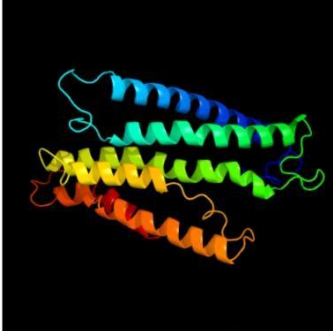


The screenshot shows the I-TASSER online server interface. At the top, there is a navigation menu with links for Home, Research, COVID-19, Services, Publications, People, Teaching, Job Opening, News, Forum, and Lab Only. The main content area features the I-TASSER logo and a description of the server's capabilities, including its use of LOMETS and CASP experiments. A sidebar on the left lists various online services such as I-TASSER, I-TASSER-MTD, C-I-TASSER, CR-I-TASSER, QUARK, C-QUARK, LOMETS, MUSTER, CETHREADER, SEGEMER, DeepFold, DeepFoldRNA, FoldDesign, COFACTOR, COACH, MetaGO, TripletGO, IonCom, FG-MD, ModRefiner, REMO, and DEMO. The main content area also includes a section for the I-TASSER On-line Server with a text input field for sequence entry and a file upload option.

Şekil 4.17.: I-TASSER Online Veri Tabanı Sayfa Görüntüsü [149].


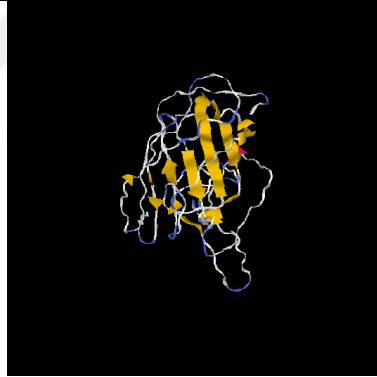
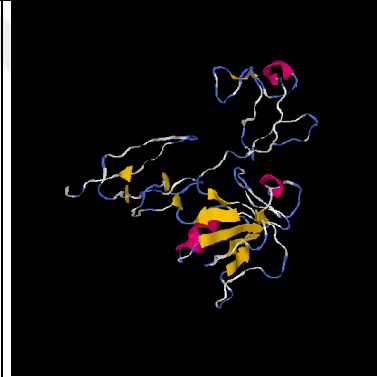
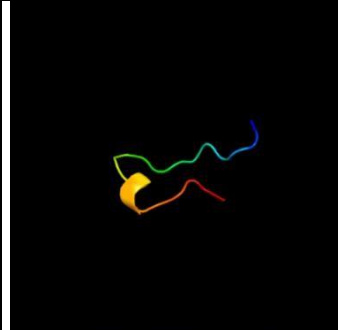
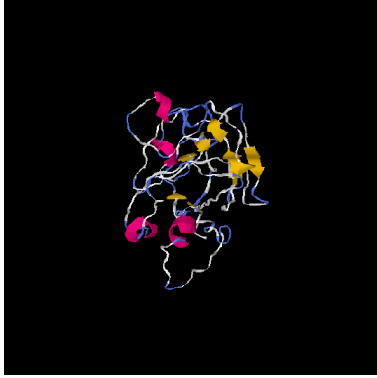

Tablo 4.24.: G3-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G3-CO1 I TASSER			G3-CO1 PYRE 2
			 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (37%) Alpha helix (8%) Beta strand (33%) A6282d MUTASYON VAR
MODEL 4	MODEL 5		



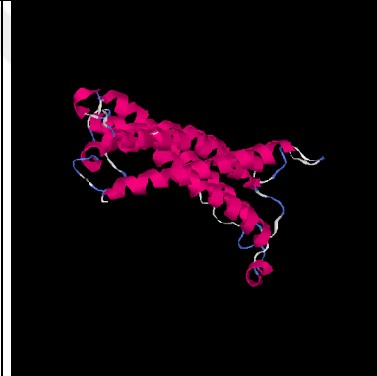
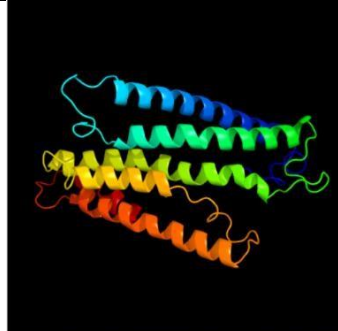


Tablo 4.25.: G4-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G4-CO1 I TASSER			G4-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:35.789 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (10%) Alpha helix (73%) Beta strand (0%) TM helix (60%)</p>

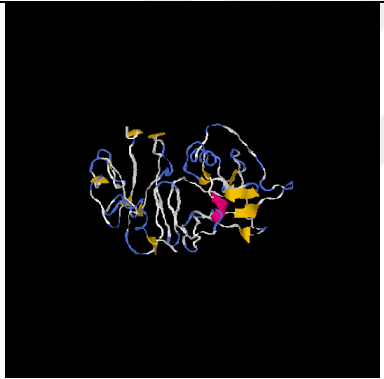
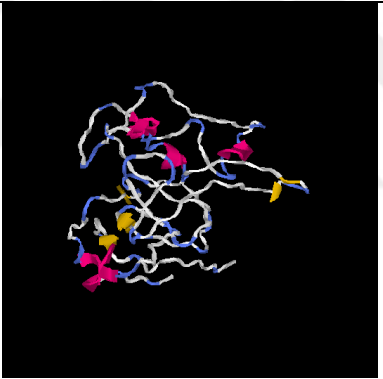

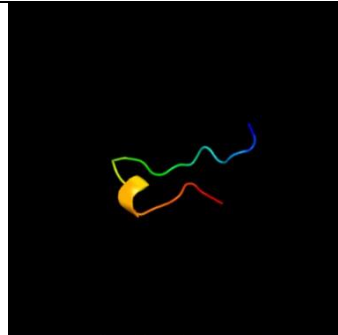
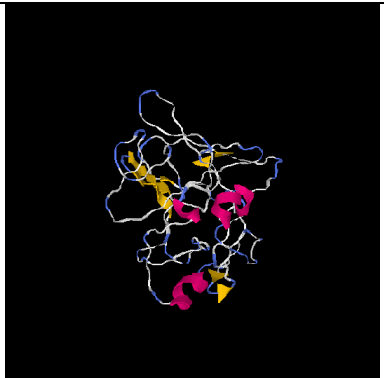
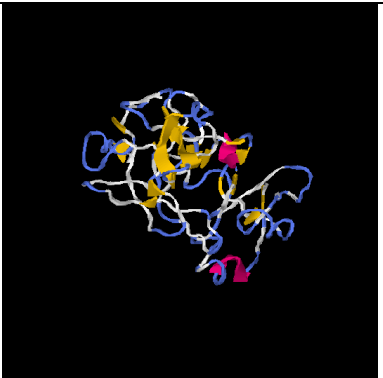
Tablo 4.84.: G5-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G5-CO1 I TASSER			G5-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (35%)</p>

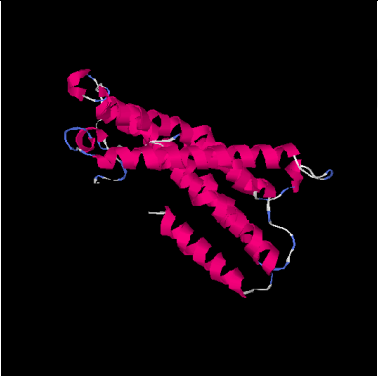

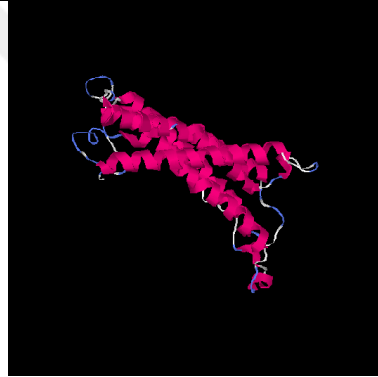
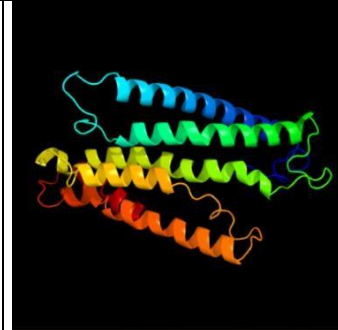

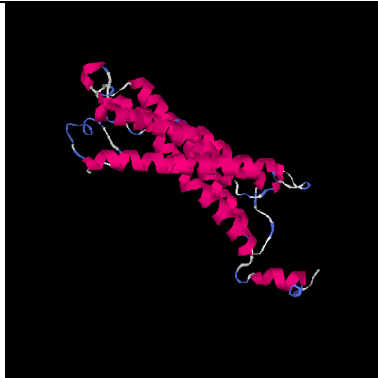
Tablo 4.85.: G6-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G6-CO1 I TASSER			G6-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.176 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (9%)</p> <p>Alpha helix (74%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (60%)</p>


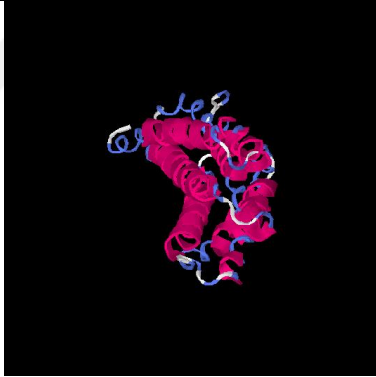
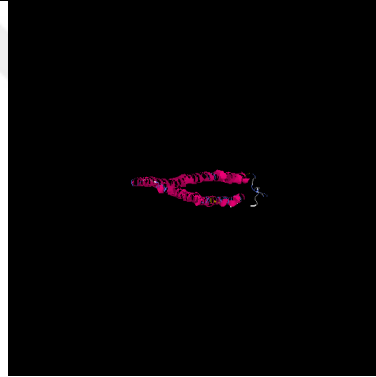
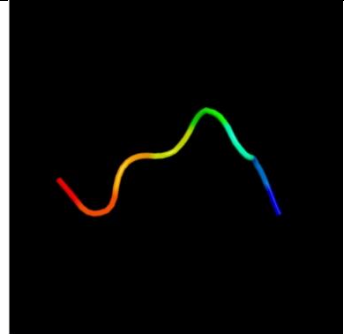
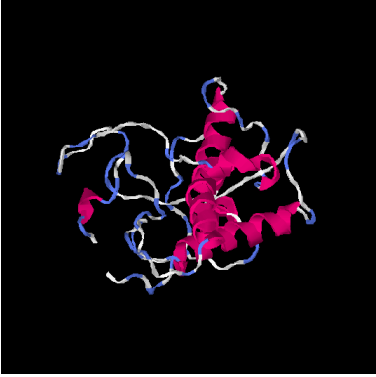

Tablo 4.86.: G8-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G8-CO1 I TASSER			G8-CO1 PYRE 2
			 <small>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</small>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (38%) Alpha helix (4%) Beta strand (36%) A6953AA MUTASYON VAR
MODEL 4	MODEL 5		

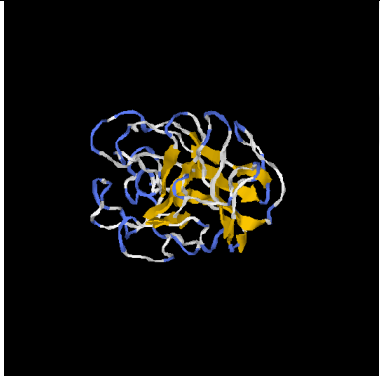

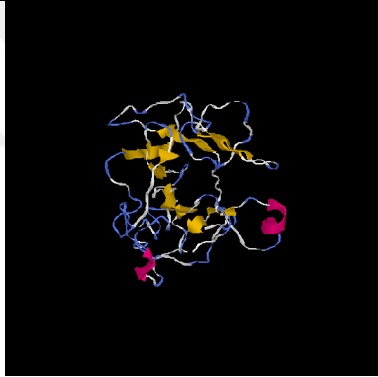
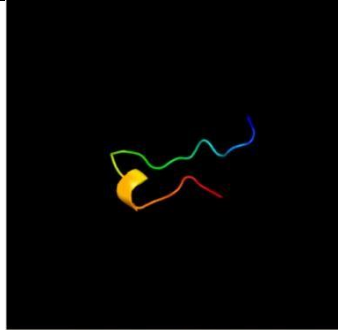


Tablo 4.87.: G9-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G9-CO1 I TASSER			G9-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36,585 Y:56,298 Z:59,703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (73%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (60%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>

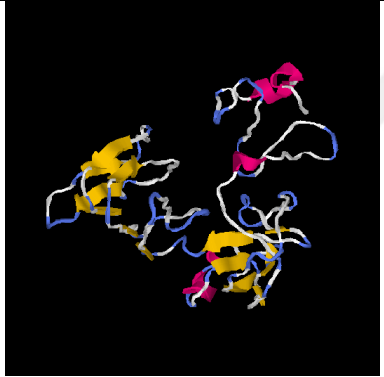
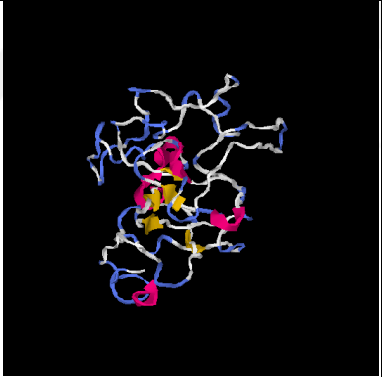
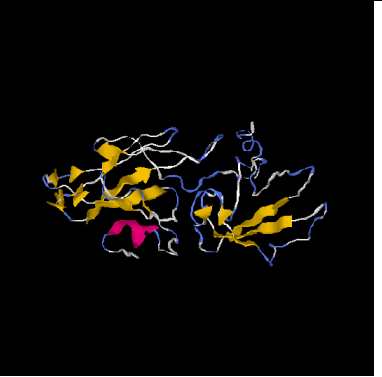
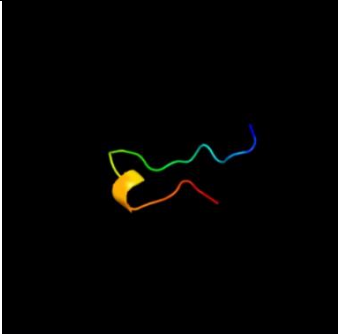

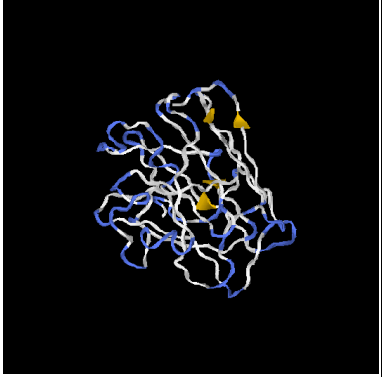
Tablo 4.88.: G10-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G10-CO1 I TASSER			G10-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (35%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (14%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>

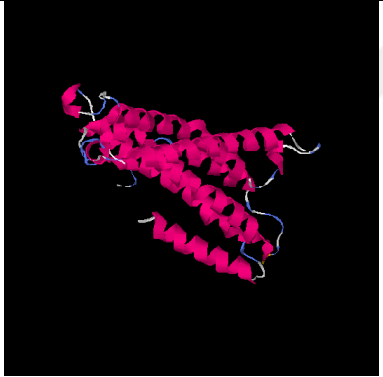

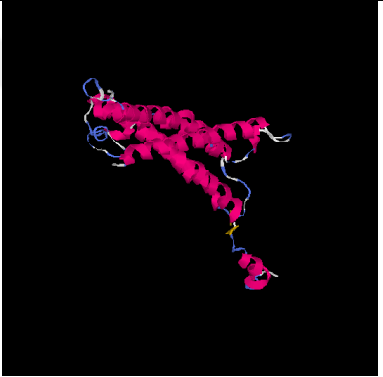
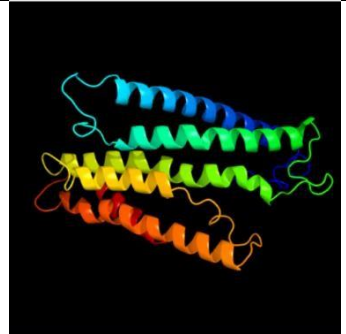

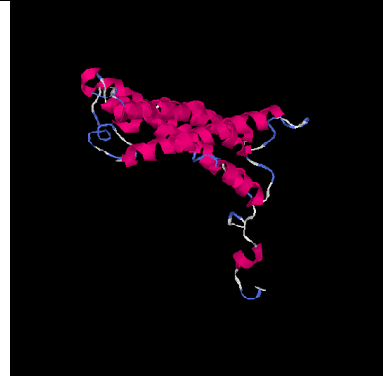
Tablo 4.89.: G11-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G11-CO1 I TASSER			G11-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (36%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

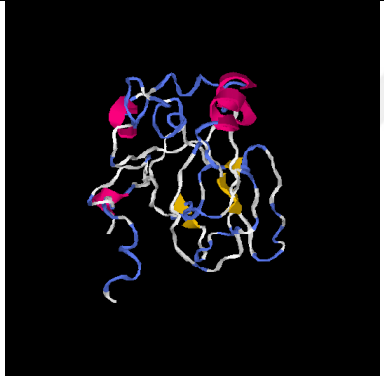

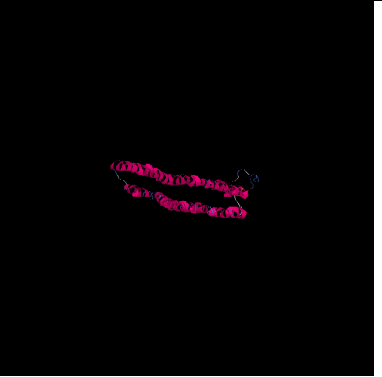
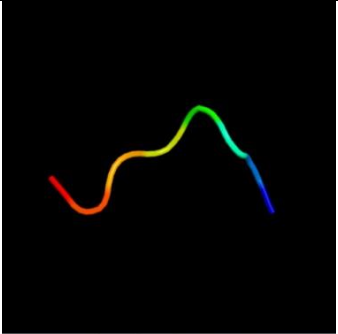

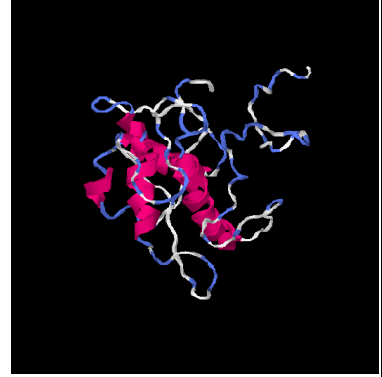
Tablo 4.90.: G12-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G12-CO1 I TASSER			G12-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.505 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (8%)</p> <p>Beta strand (33%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>




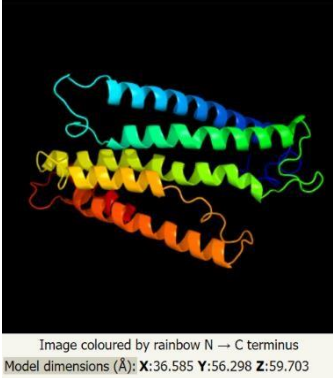
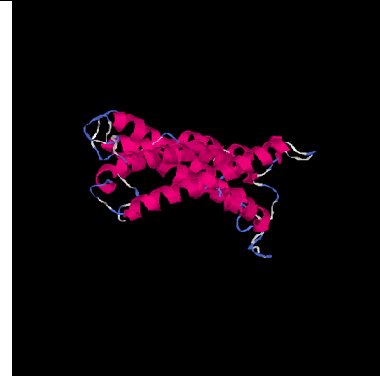
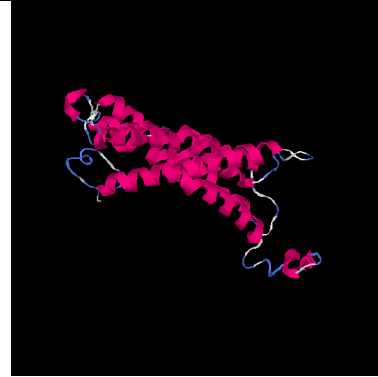
Tablo 4.91.: G13-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G13-CO1 I TASSER			G13-CO1 PYRE 2
			 <small>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:35.910 Y:56.298 Z:59.703</small>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (9%) Alpha helix (72%) Beta strand (0%) TM helix (60%)
MODEL 4	MODEL 5		

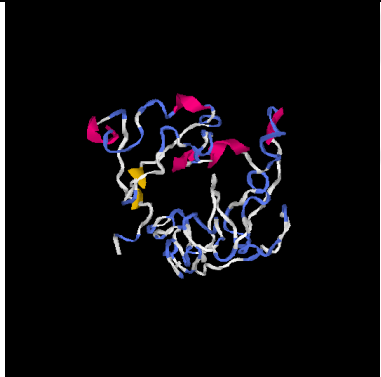

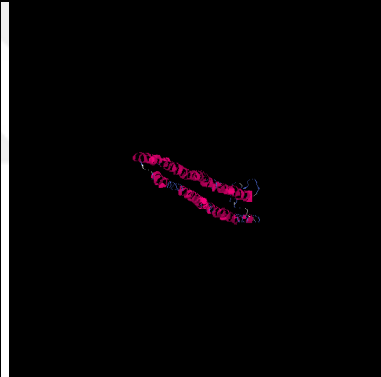
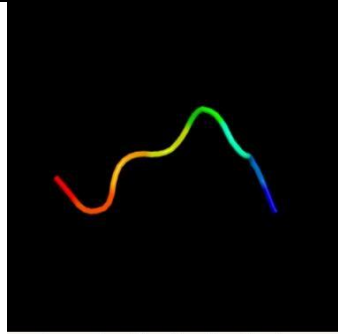
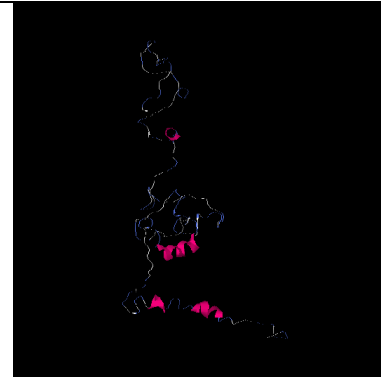

Tablo 4.92.: G14-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G14-CO1 I TASSER			G14-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (35%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (14%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

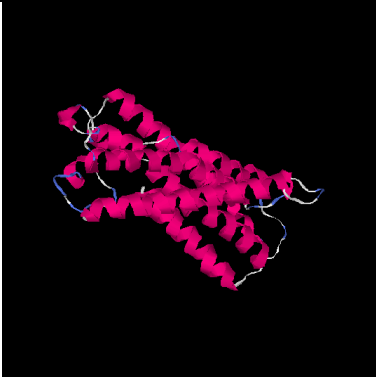
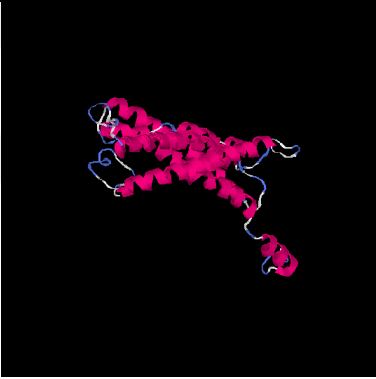
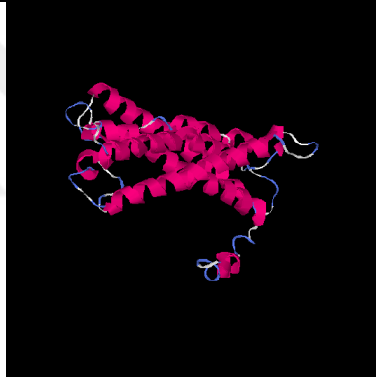
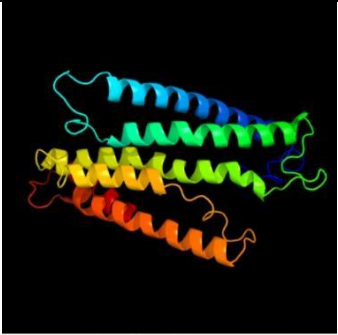


Tablo 4.35.: G15-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G15-CO1 I TASSER			G15-CO1 PYRE 2
			
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (8%) Alpha helix (71%) Beta strand (1%) TM helix (59%) A6953AA MUTASYON VAR
MODEL 4	MODEL 5		

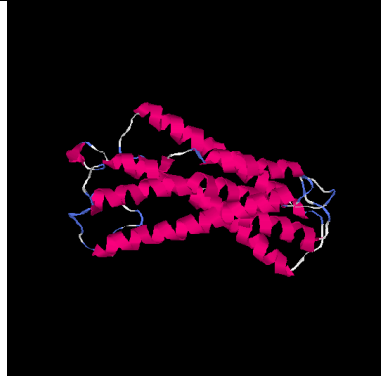


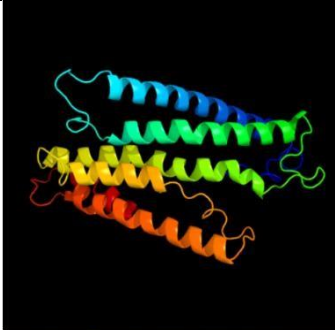


Tablo 4.36.: G16-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G16-CO1 I TASSER			G16-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (35%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (14%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

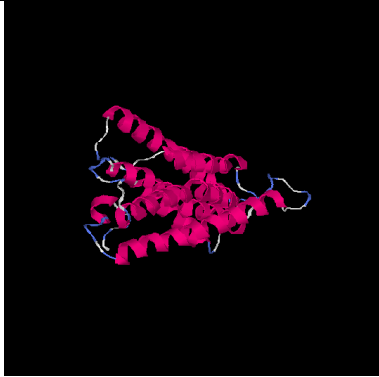


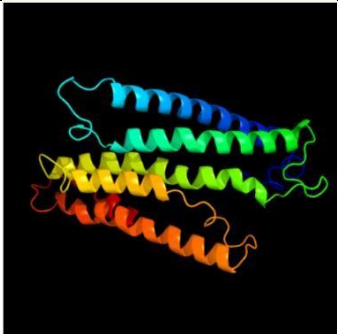


Tablo 4.37.: G17-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G17-CO1 I TASSER			G17-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (71%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (60%)</p> <p>A6282D MUTASYON VAR</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>


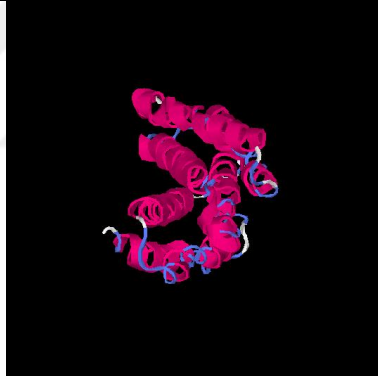
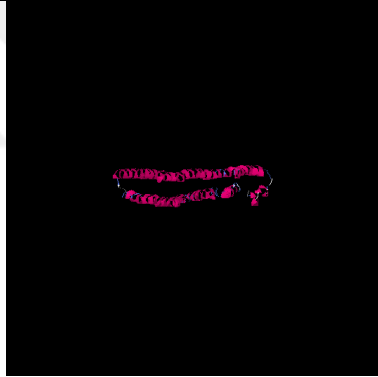
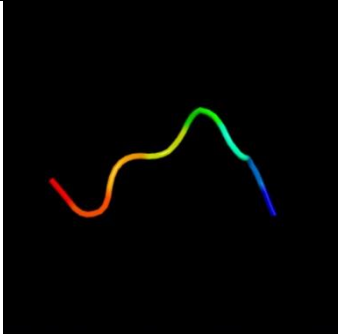


Tablo 4.96.: G18-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G18-CO1 I TASSER			G18-CO1 PYRE 2
			 Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.176 Y:56.298 Z:59.703
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (8%) Alpha helix (73%) Beta strand (0%) TM helix (60%)
MODEL 4	MODEL 5		A6282d MUTASYON VAR

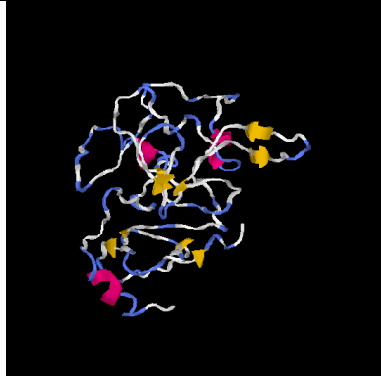

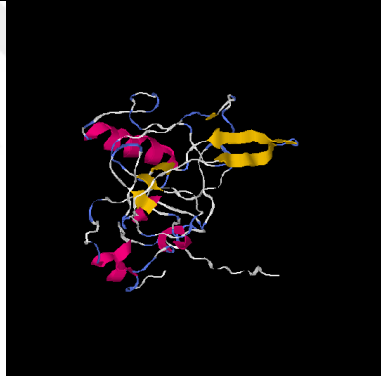
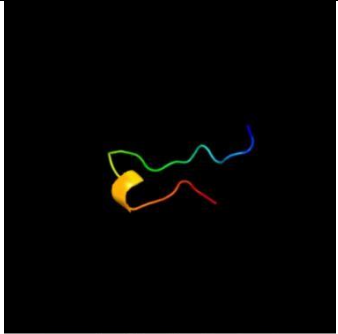
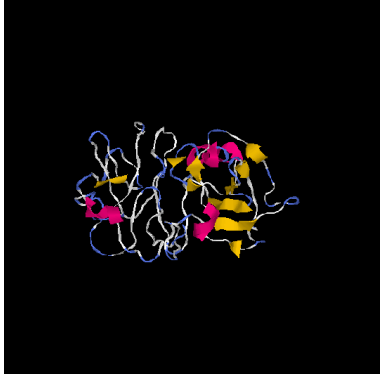

Tablo 4.97.: G19-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G19-CO1 I TASSER			G19-CO1 PYRE 2
			 Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (71%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>TM helix (59%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>
MODEL 4	MODEL 5		



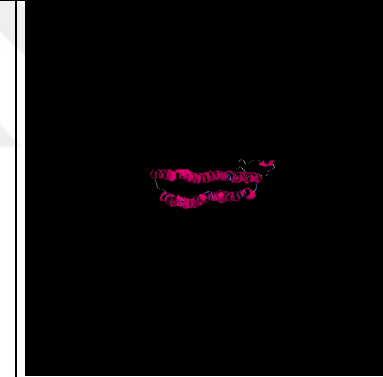
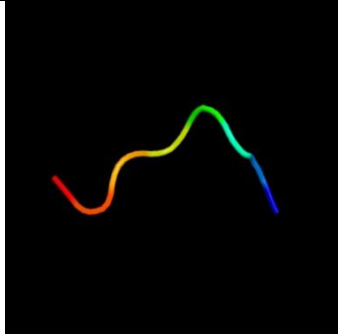

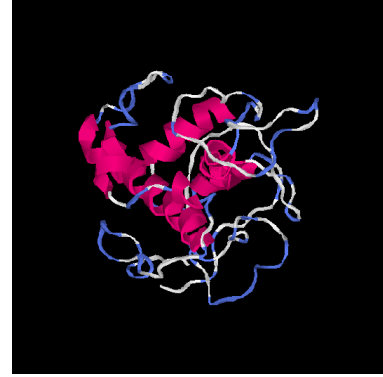
Tablo 4.98.: G20-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G20-CO1 I TASSER			G20-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (35%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (14%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

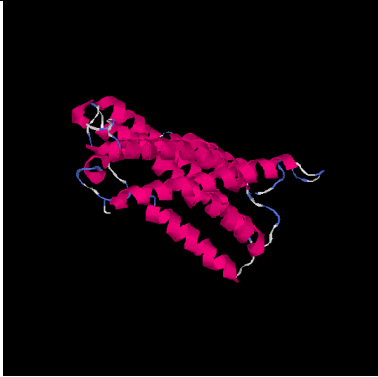
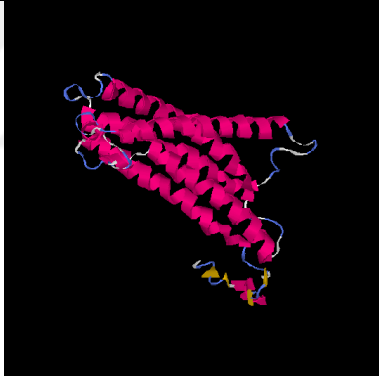
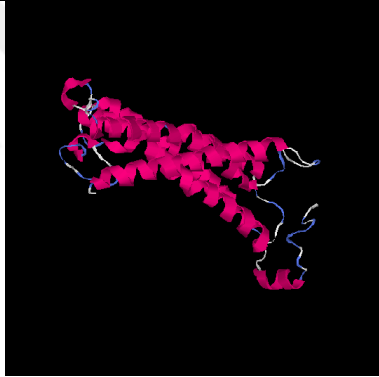
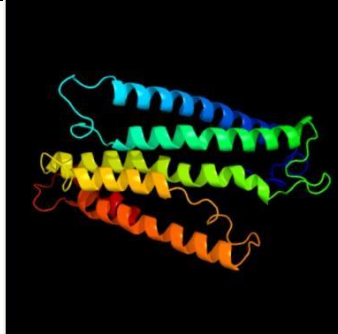


Tablo 4.99.: G23-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G23-CO1 I TASSER			G23-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.505 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (39%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (36%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>



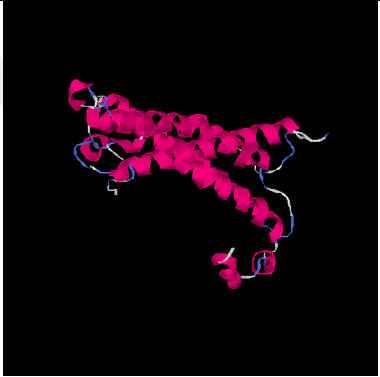
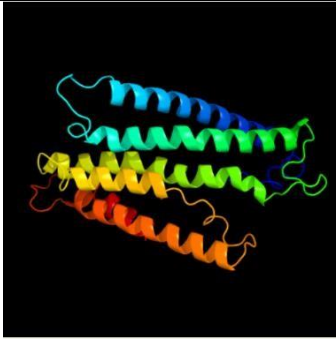


Tablo 4.100.: G24-CO1 I TASSER ve PYRE 2

G24-CO1 I TASSER			G24-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (35%)</p> <p>Alpha helix (28%)</p> <p>Beta strand (15%)</p>

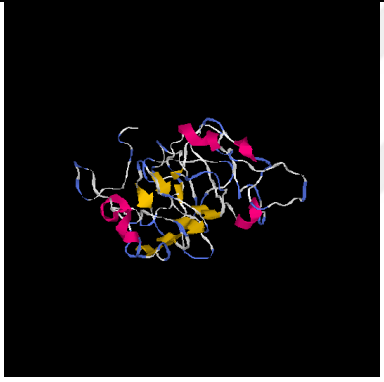

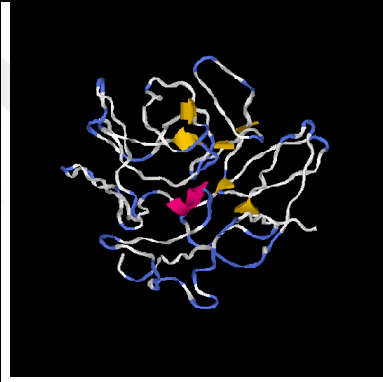
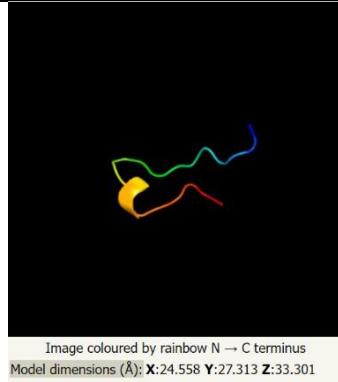
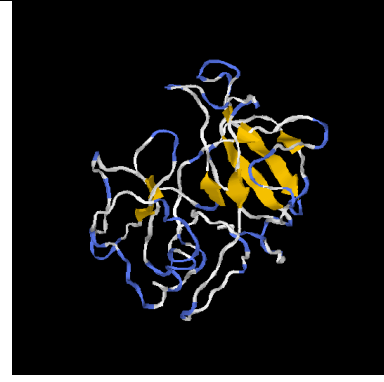

Tablo 4.101.: G25-CO1 I TASSER ve PYRE 2

G25-CO1 I TASSER			G25-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (71%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (59%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

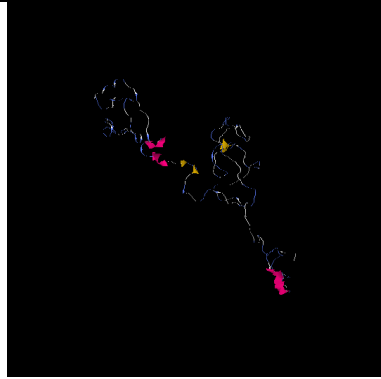

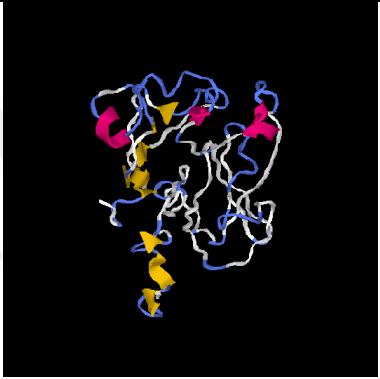
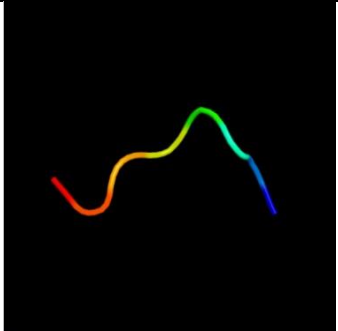
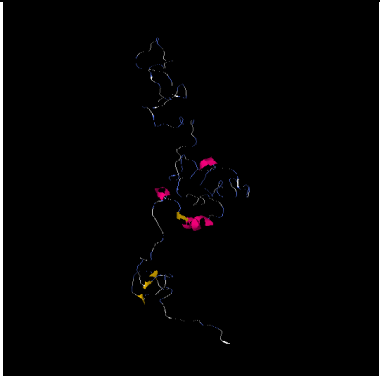

Tablo 4.102.: G26-CO1 I TASSER ve PYRE 2

G26-CO1 I TASSER			G26-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:35.789 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (73%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (59%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

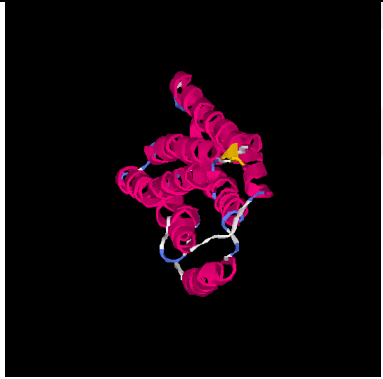
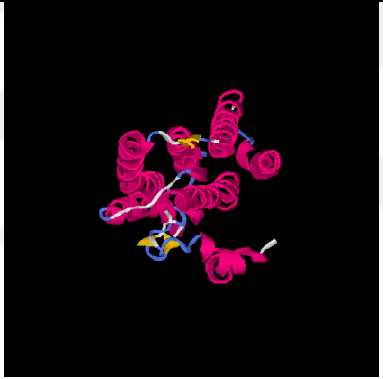

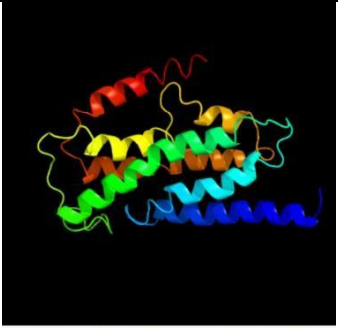
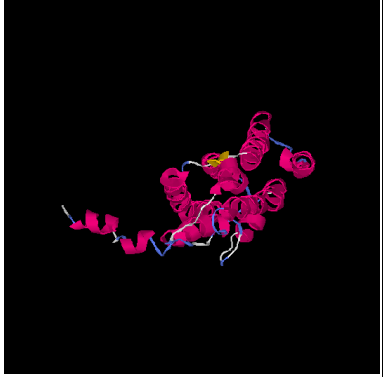
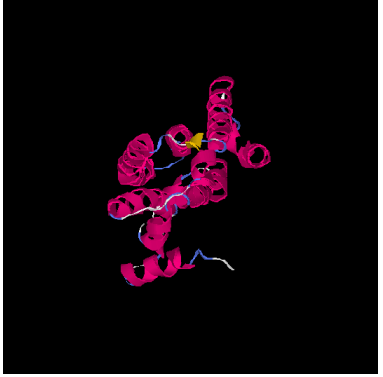
Tablo 4.103.: G27-CO1 I TASSER ve PYRE 2

G27-CO1 I TASSER			G27-CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (35%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>


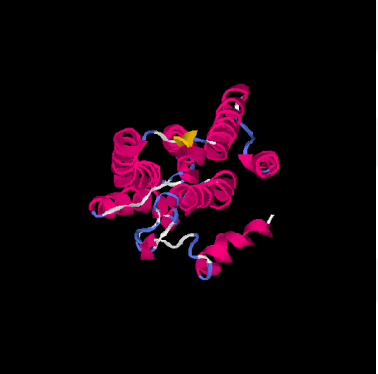

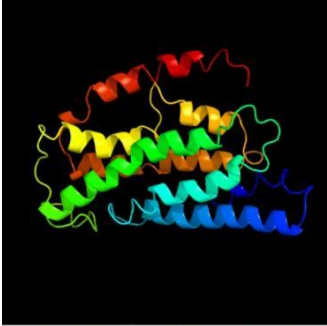


Tablo 4.46.: G29-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G29-CO1 I TASSER			G29-CO1 PYRE 2
			 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (35%) Alpha helix (26%) Beta strand (14%) A6282d MUTASYON VAR
MODEL 4	MODEL 5		


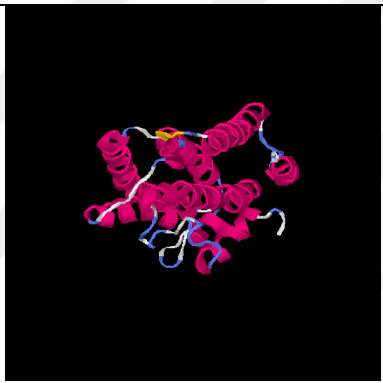

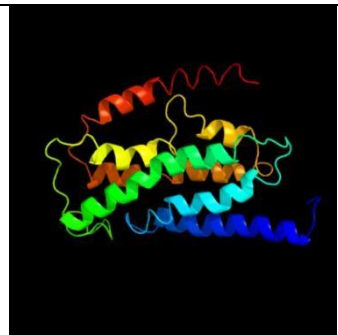

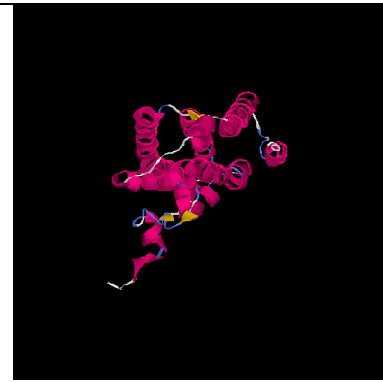
Tablo 4.47.: G1-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G1-ND4 I TASSER			G1-ND4 PYRE 2
			 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:49.517 Y:63.055 Z:28.257</p>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (9%) Alpha helix (85%) Beta strand (0%) TM helix (59%)
MODEL 4	MODEL 5		




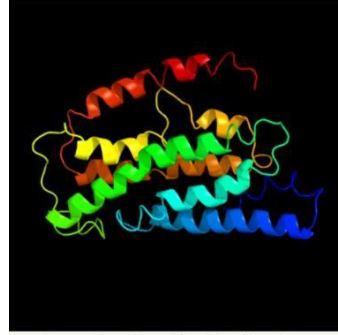
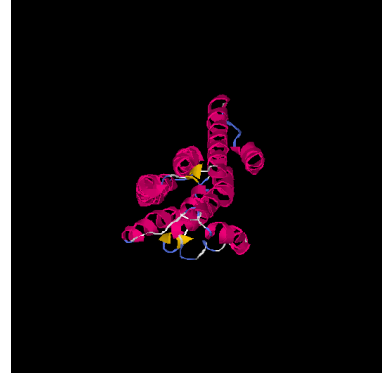
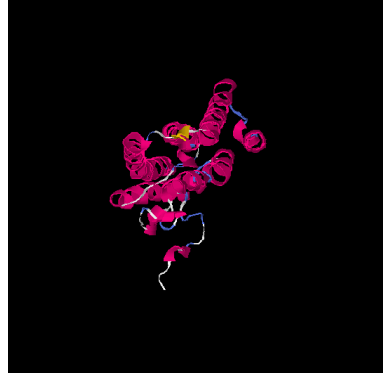
Tablo 4.106.: G5-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G5-ND4 I TASSER			G5-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.864 Y:63.417 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p>


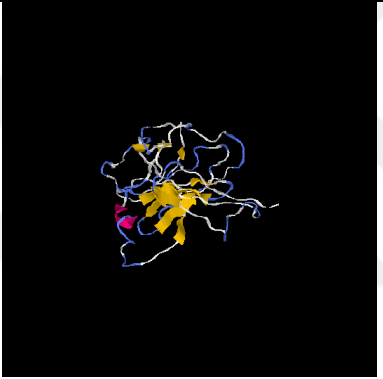
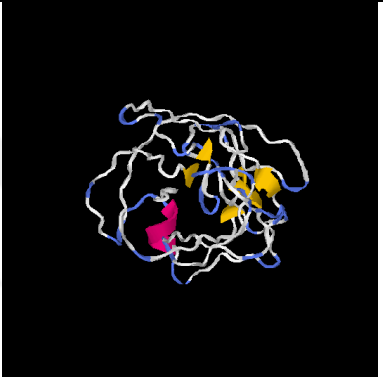
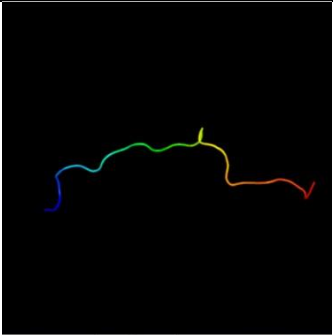

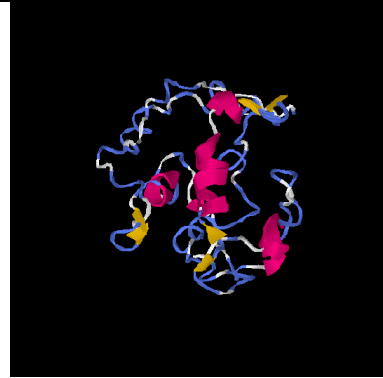
Tablo 4.107.: G7-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G7-ND4 I TASSER			G7-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:53.815 Y:64.811 Z:28.257</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p>




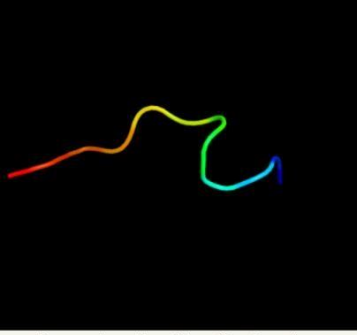
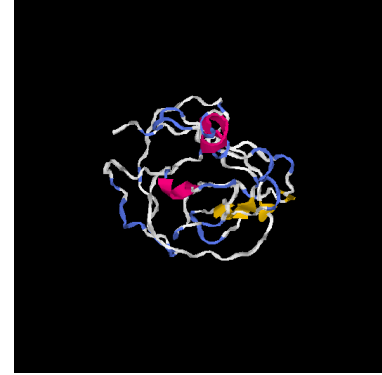
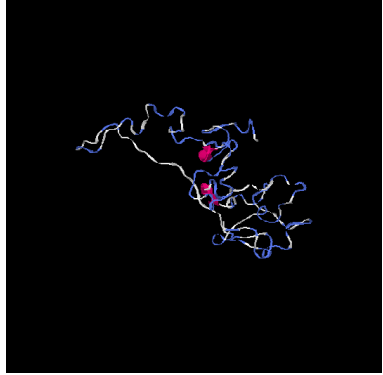
Tablo 4.108.: G9-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G9-ND4 I TASSER			G9-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.864 Y:63.376 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (85%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p>

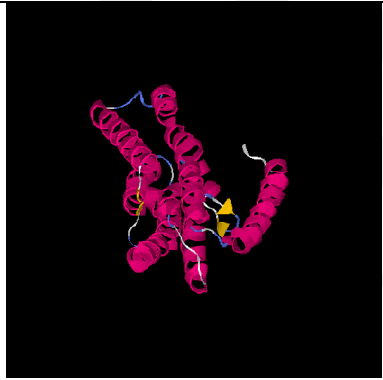


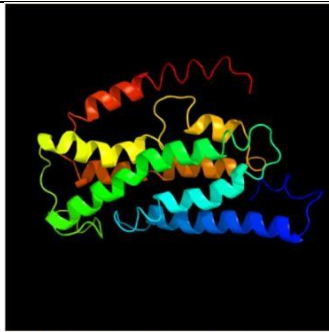

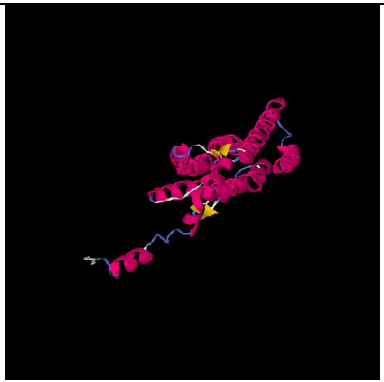
Tablo 4.51.: G10-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G10-ND4 I TASSER			G10-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:22.832 Y:42.800 Z:35.350</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (86%)</p> <p>Alpha helix (0%)</p> <p>Beta strand (0%)</p>


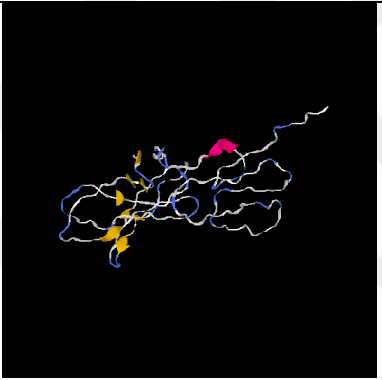
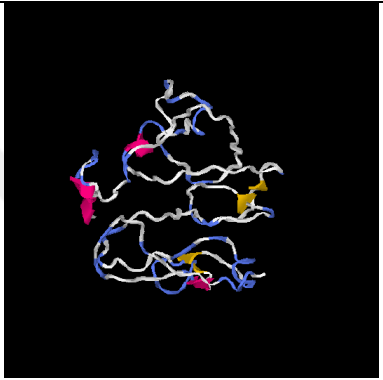
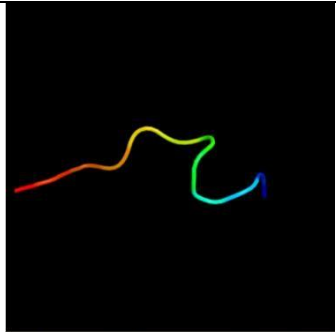
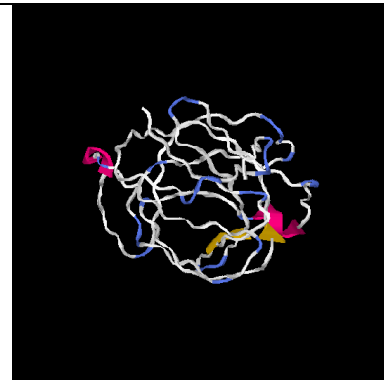
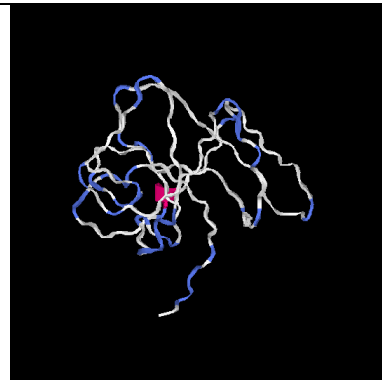
Tablo 4.52.: G11-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G11-ND4 I TASSER			G11-ND4 PYRE 2
			 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	
			Disordered (74%) Alpha helix (5%) Beta strand (1%)
MODEL 4	MODEL 5		

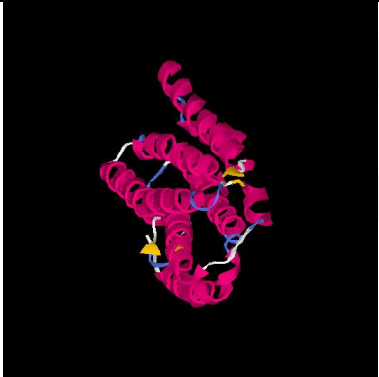
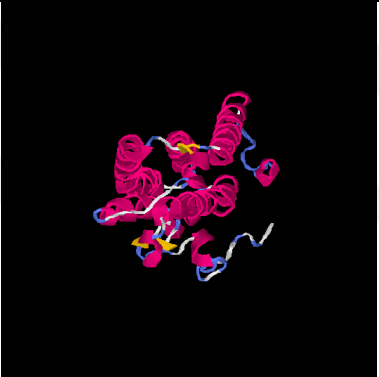

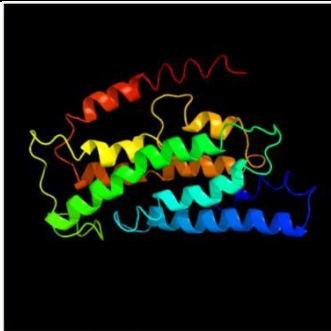
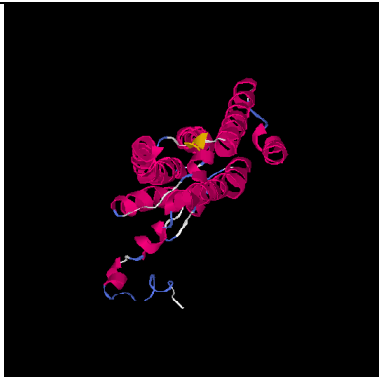
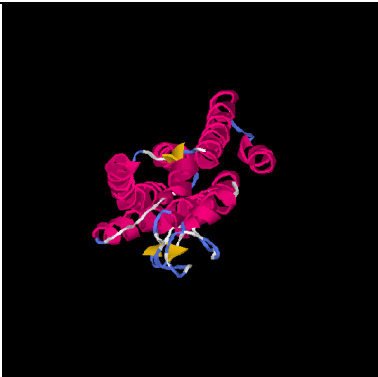
Tablo 4.111.: G14-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G14-ND4 I TASSER			G14-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:55.032 Y:62.881 Z:30.504</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p>

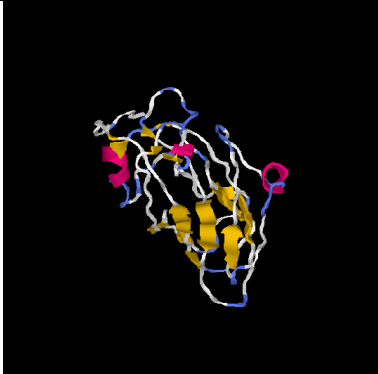
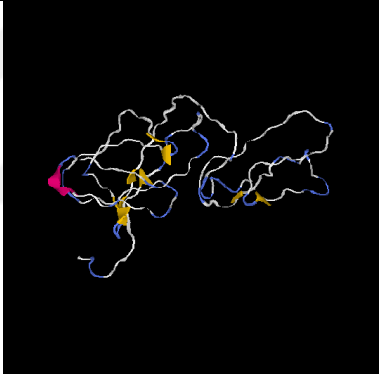

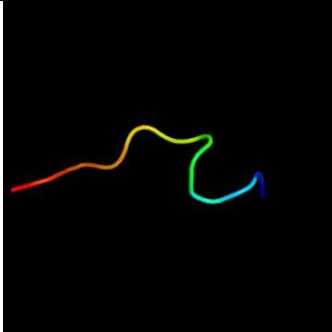
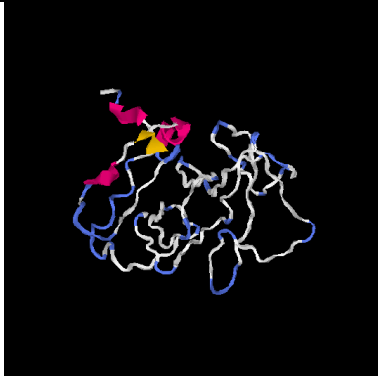

Tablo 4.112.: G15-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G15-ND4 I TASSER			G15-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (66%)</p> <p>Alpha helix (5%)</p> <p>Beta strand (3%)</p>


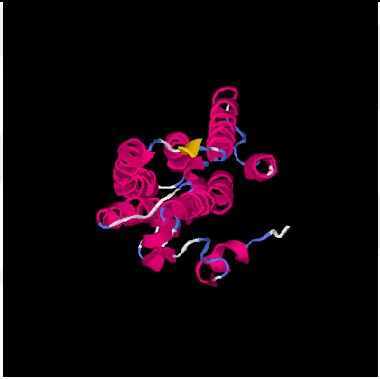

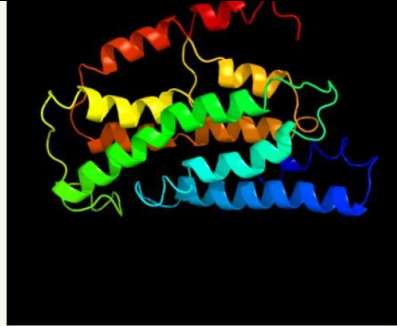
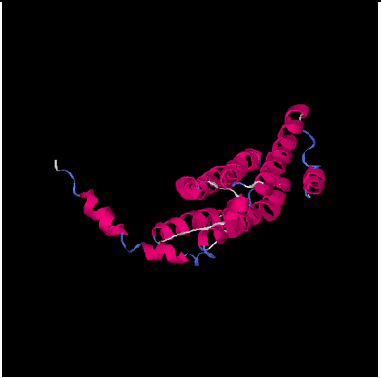
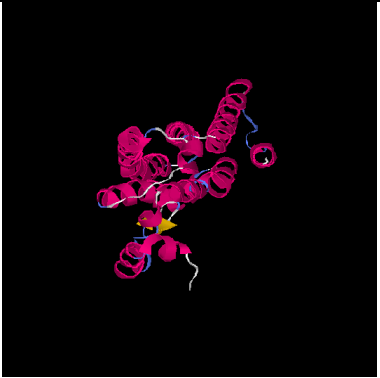
Tablo 4.113.: G17-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G17-ND4 I TASSER			G17-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.836 Y:65.140 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p>




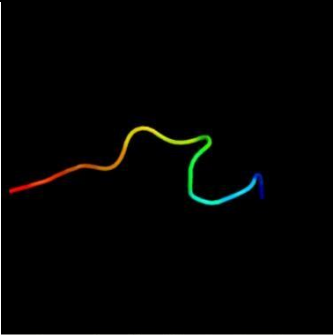
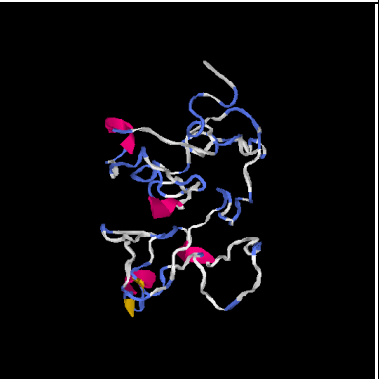

Tablo 4.114.: G18-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G18-ND4 I TASSER			G18-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (1%)</p>

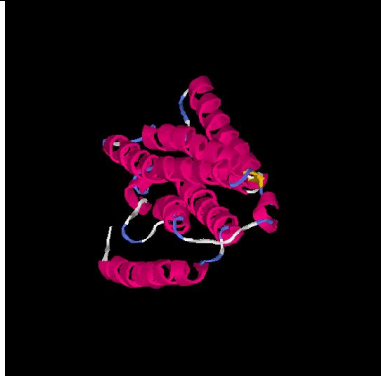

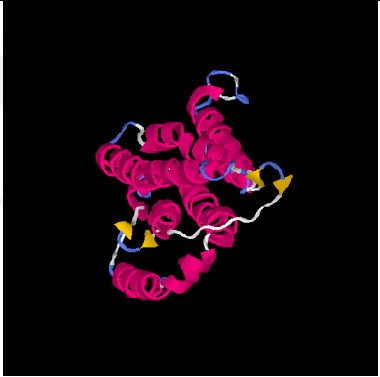
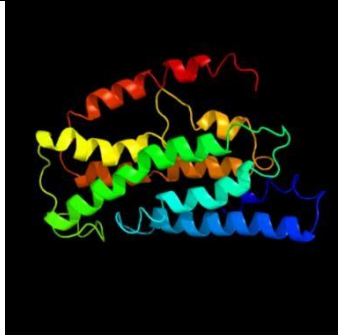


Tablo 4.115.: G19-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G19-ND4 I TASSER			G19-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.864 Y:63.696 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (85%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

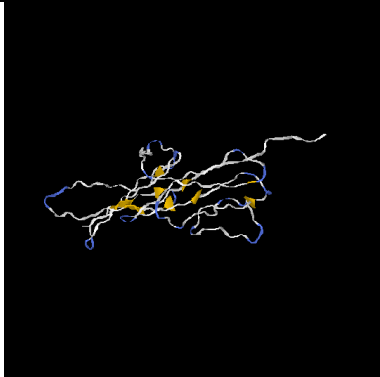

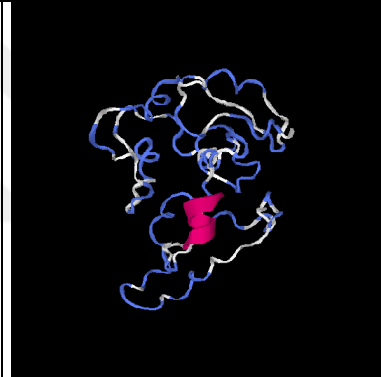
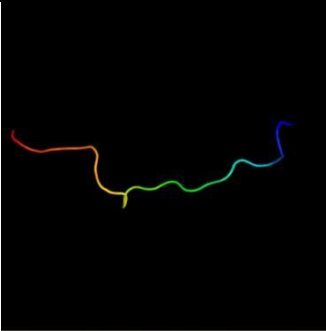
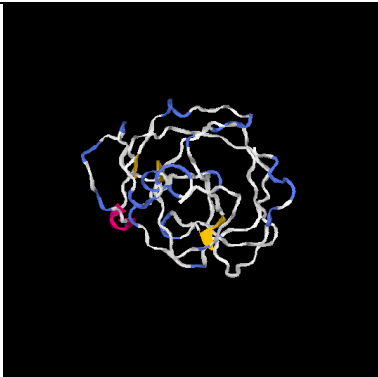
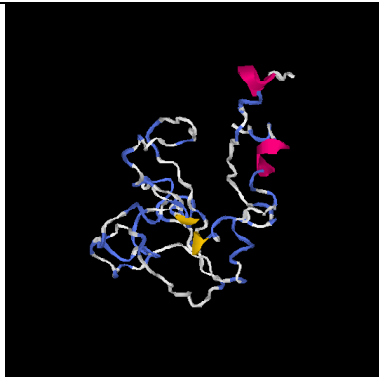
Tablo 4.116.: G20-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G20-ND4 I TASSER			G20-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (50%)</p> <p>Alpha helix (10%)</p> <p>Beta strand (3%)</p>

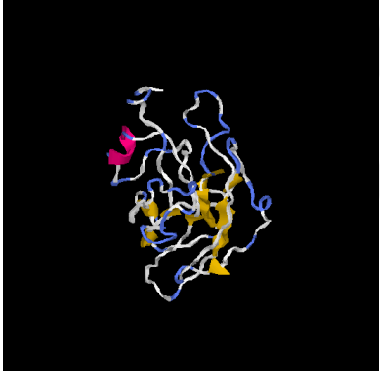

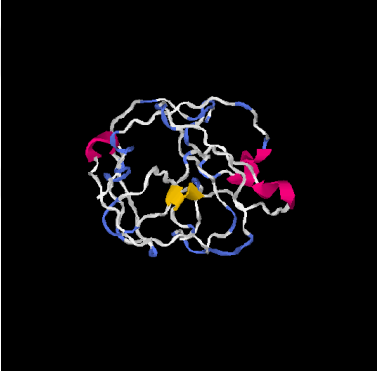
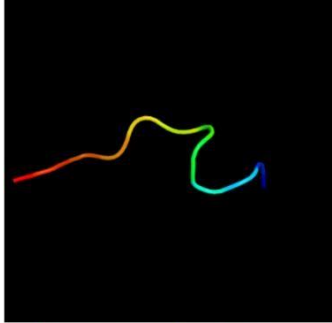
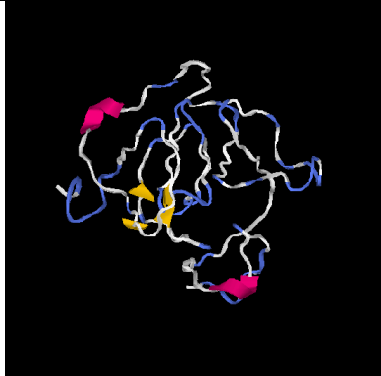
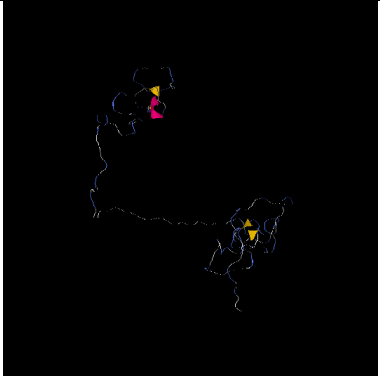
Tablo 4.59.: G21-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

G21-ND4 I TASSER			G21-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.864 Y:63.455 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p>

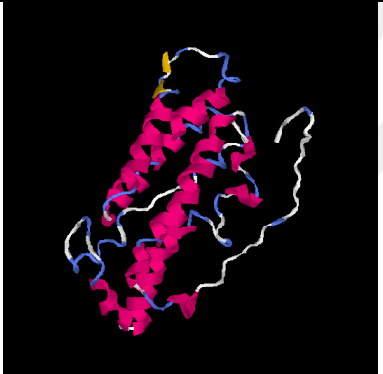


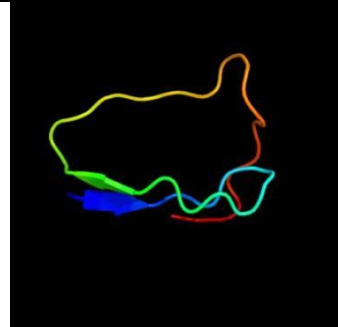
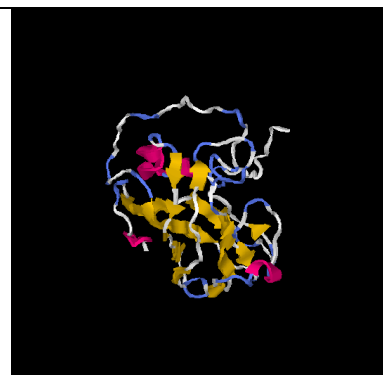
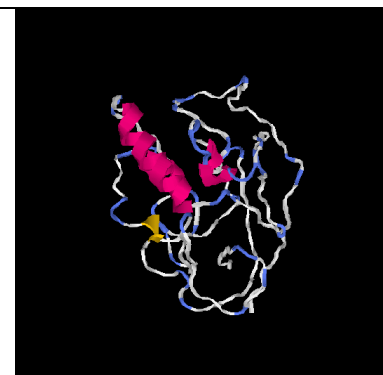
Tablo 4.118.: G22-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G22-ND4 I TASSER			G22-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:27.650 Y:16.169 Z:48.498</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (83%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (1%)</p>


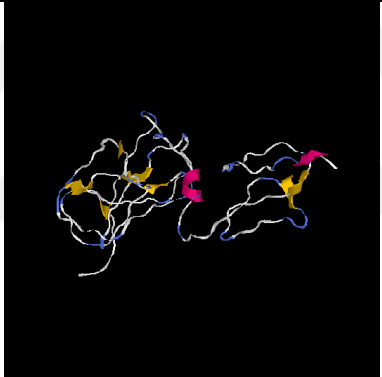
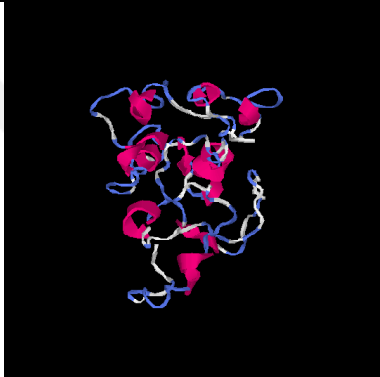
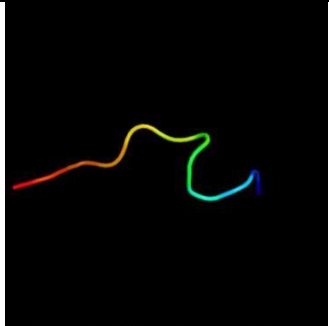
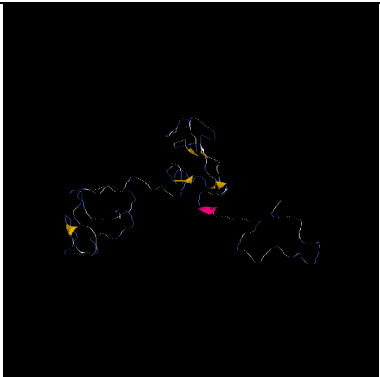
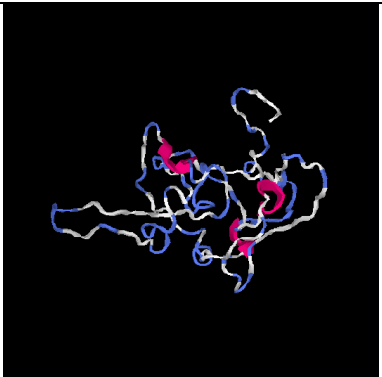
Tablo 4.119.: G24-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G24-ND4 I TASSER			G24-ND4 PYRE 2
			 <p>Gökkuşağı N → C terminali ile renklendirilmiş resim Model boyutları (Å): X :23.185 Y :17.571 Z :11.086</p>
MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3	Disordered (74%) Alpha helix (3%) Beta strand (1%)
			
MODEL 4	MODEL 5		

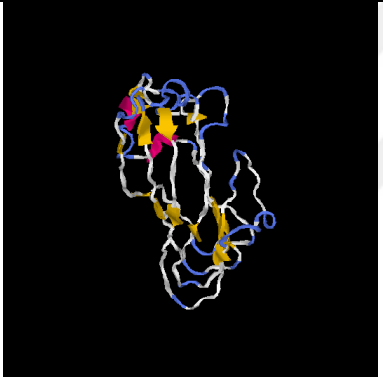


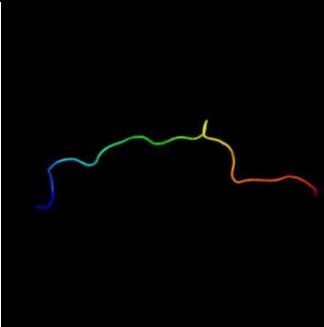

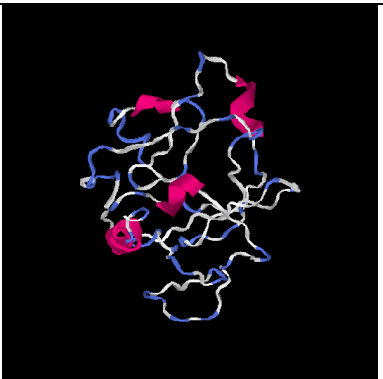
Tablo 4.120.: G25-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G25-ND4 I TASSER			G25-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.627 Y:23.430 Z:23.707</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (27%)</p> <p>Alpha helix (13%)</p> <p>Beta strand (34%)</p>

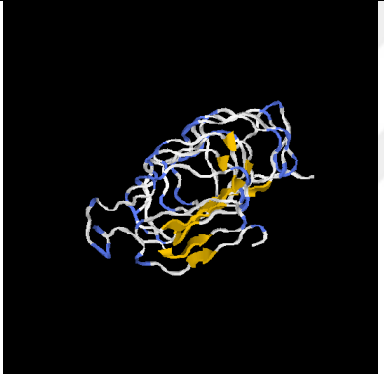
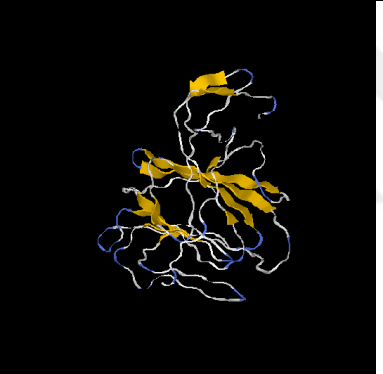

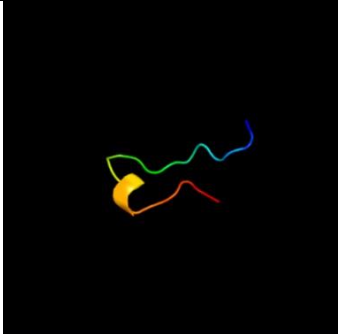

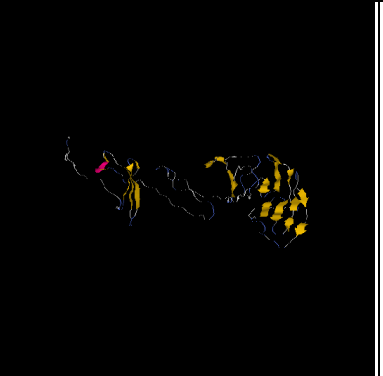
Tablo 4.121.: G26-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G26-ND4 I TASSER			G26-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (5%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>




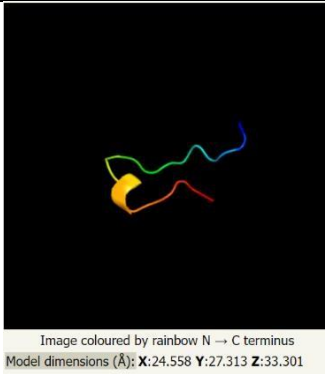
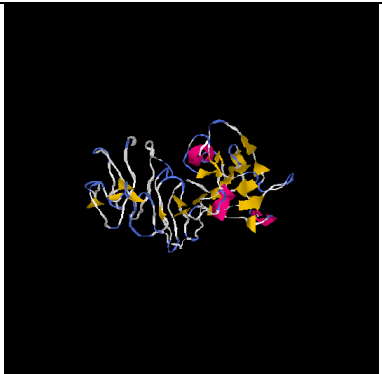
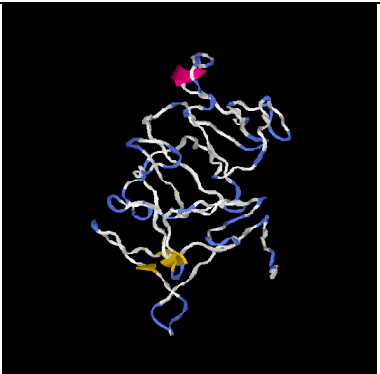
Tablo 4.122.: G28-ND4 I TASSER ve PYRE 2

G28-ND4 I TASSER			G28-ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:22.832 Y:42.800 Z:32.740</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (77%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (4%)</p>



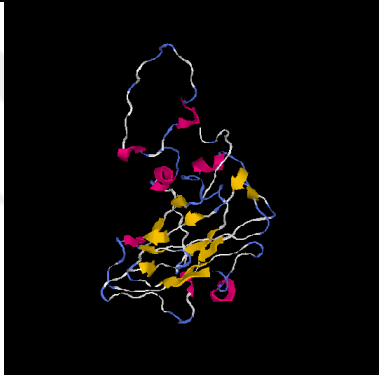
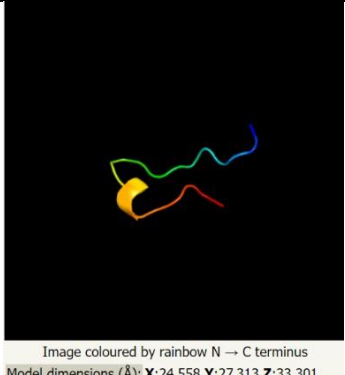

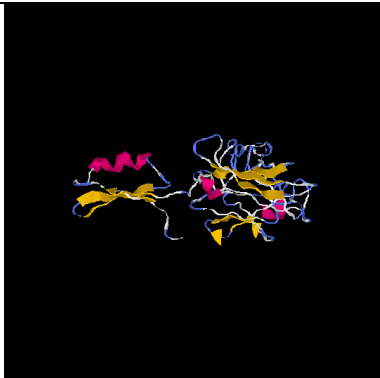
Tablo 4.123.: H3-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-3 CO1 I TASSER			H-3 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (36%)</p>

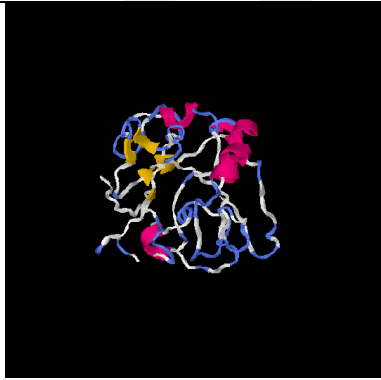
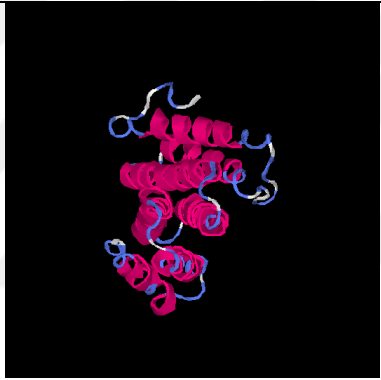

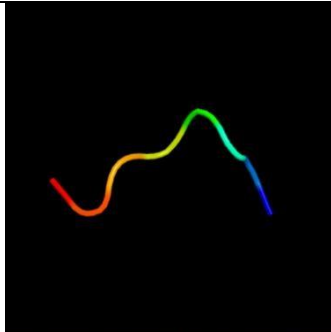

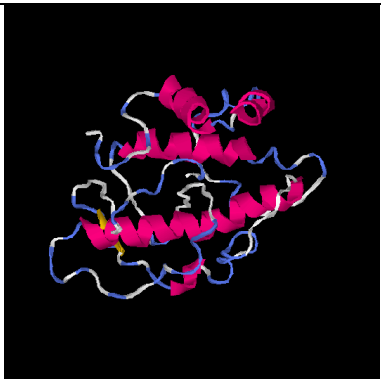
Tablo 4.124.: H6-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-6 CO1 I TASSER			H-6 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (36%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>

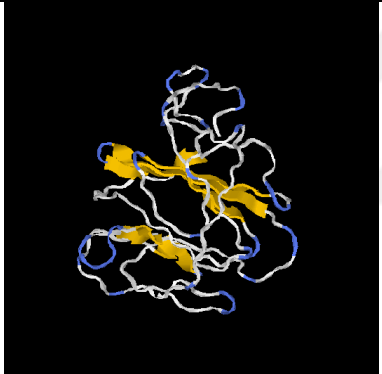
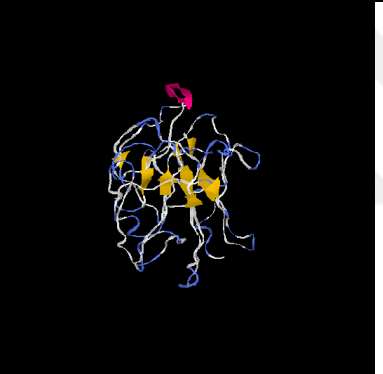
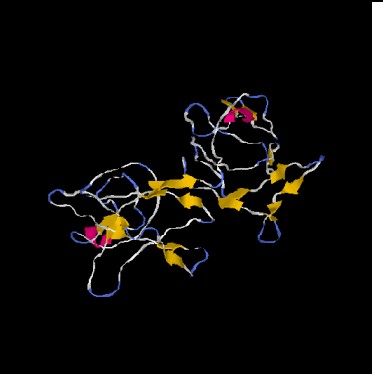
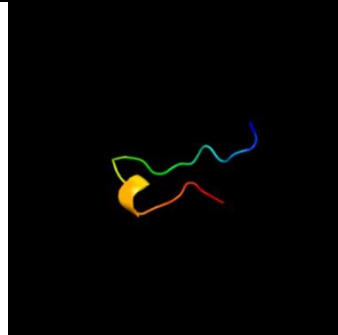


Tablo 4.125.: H8-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-8 CO1 I TASSER			H-8 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (36%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>

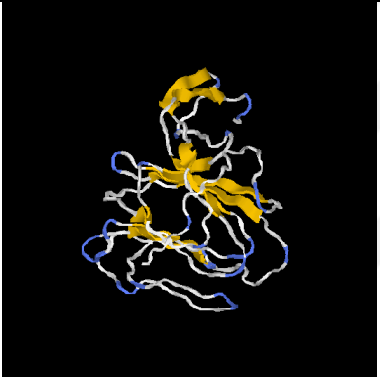

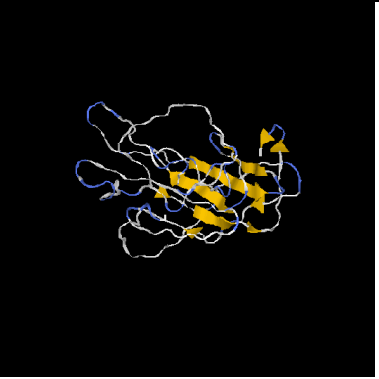
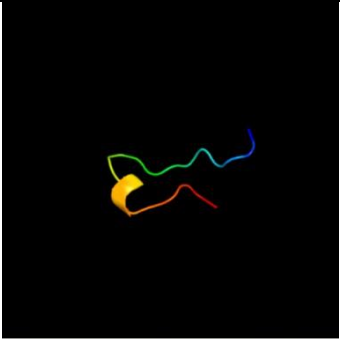
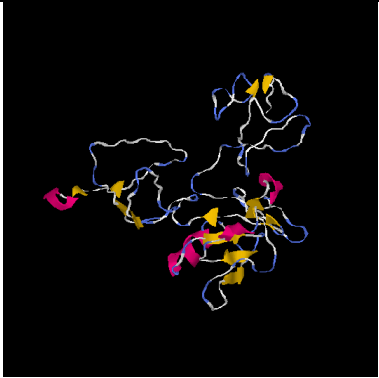

Tablo 4.126.: H12-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-12 CO1 I TASSER			H-12 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (36%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (14%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>

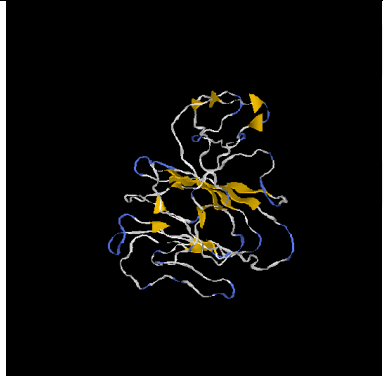

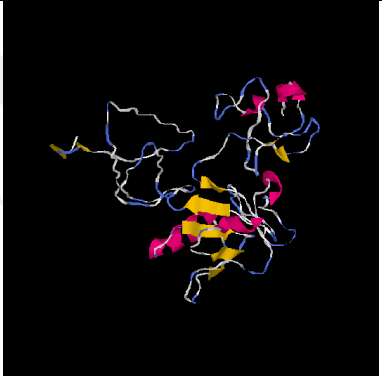
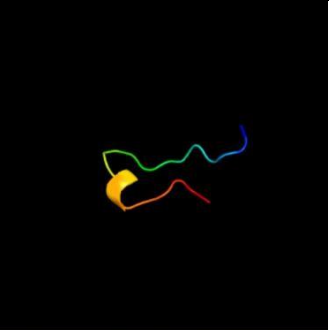
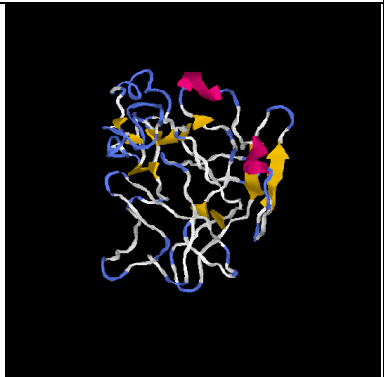

Tablo 4.127.: H13-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-13 CO1 I TASSER			H-13 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (38%)</p>



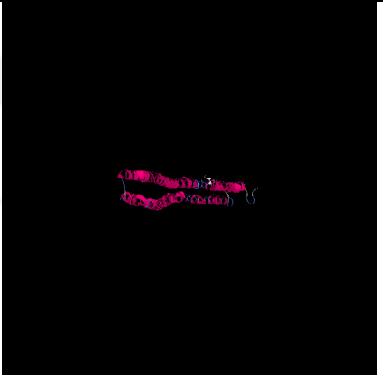
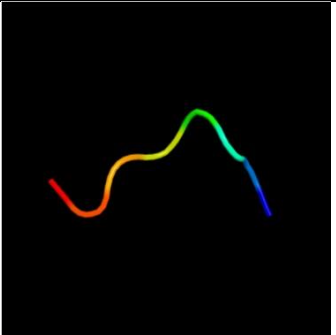

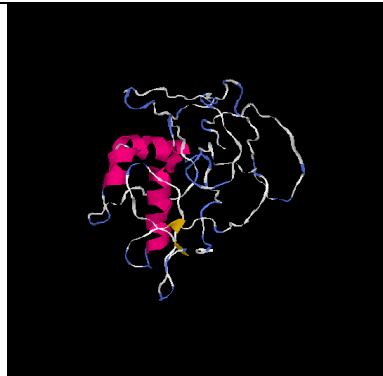
Tablo 4.128.: H14-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-14 CO1 I TASSER			H-14 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.505 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (35%)</p>

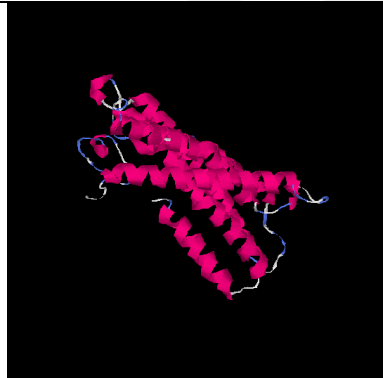


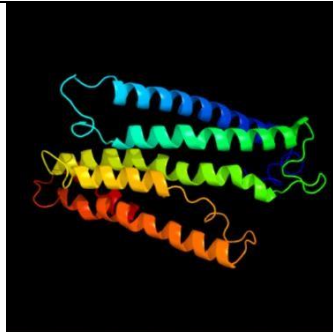


Tablo 4.71.: H15-CO1 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

H-15 CO1 I TASSER			H-15 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.505 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (38%)</p>

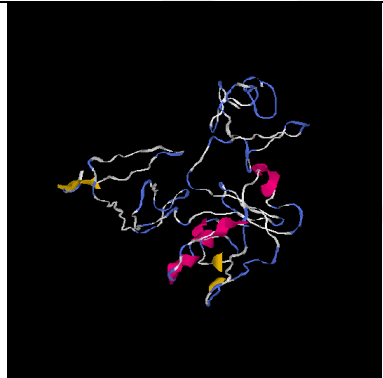

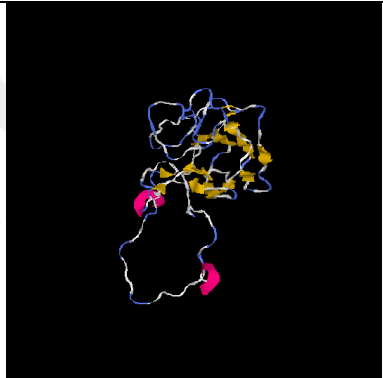
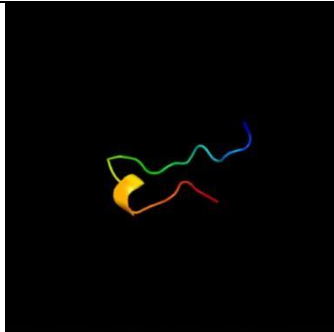

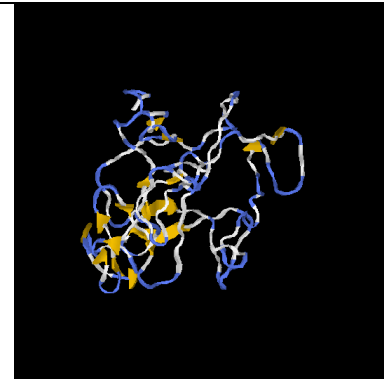
Tablo 4.130.: H17-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-17 CO1 I TASSER			H-17 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (36%)</p> <p>Alpha helix (26%)</p> <p>Beta strand (15%)</p>




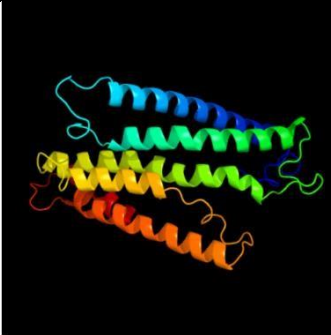
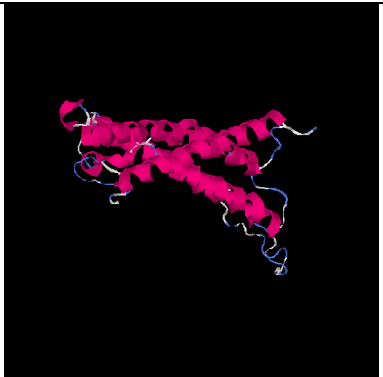

Tablo 4.131.: H23-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-23 CO1 I TASSER			H-23 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (9%)</p> <p>Alpha helix (72%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (60%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>


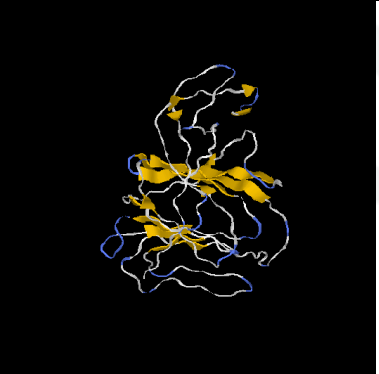
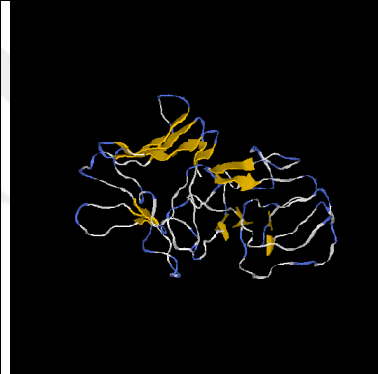
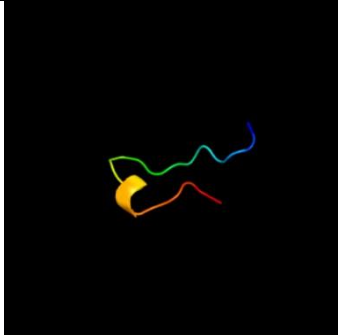


Tablo 4.132.: H24-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-24 CO1 I TASSER			H-24 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (40%)</p> <p>Alpha helix (2%)</p> <p>Beta strand (37%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>

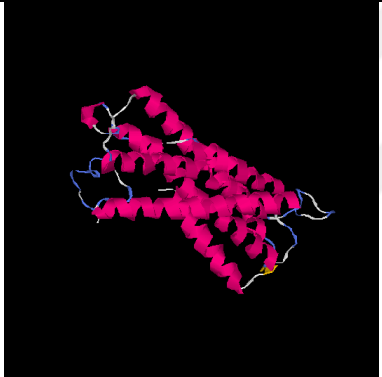
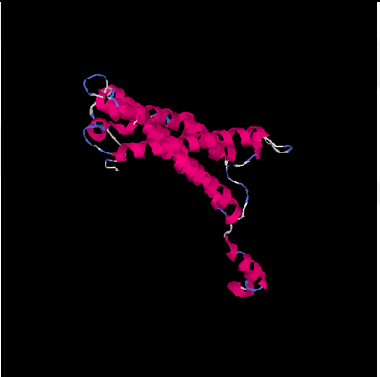

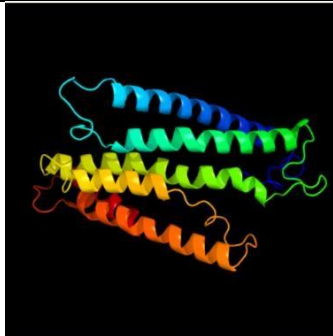


Tablo 4.133.: H25-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-25 CO1 I TASSER			H-25 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (9%)</p> <p>Alpha helix (71%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (59%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>



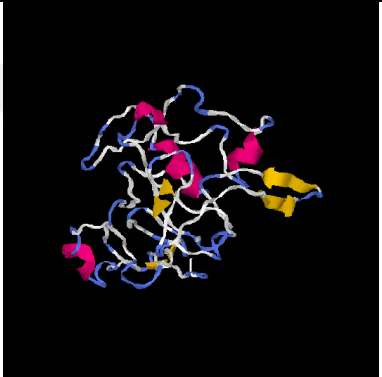
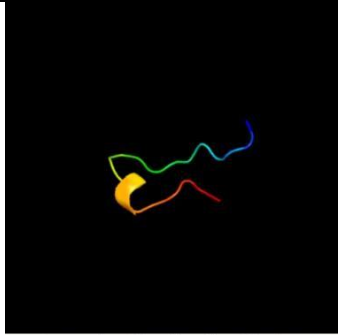

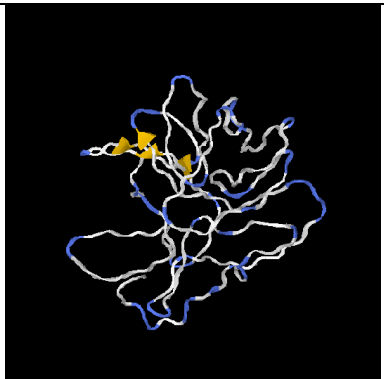
Tablo 4.134.: H26-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-26 CO1 I TASSER			H-26 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (38%)</p> <p>A6282d MUTASYON VAR</p>




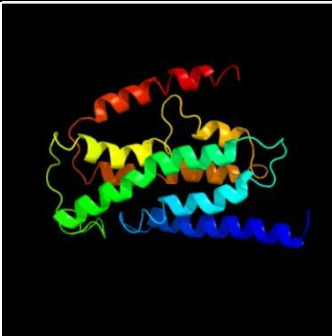

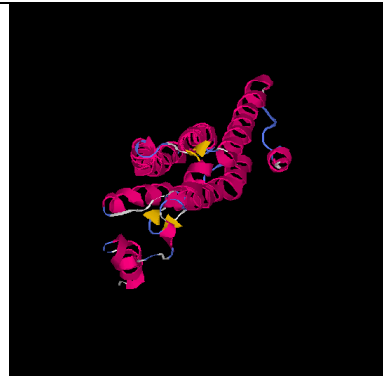
Tablo 4.135.: H28-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-28 CO1 I TASSER			H-28 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:36.585 Y:56.298 Z:59.703</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (10%)</p> <p>Alpha helix (73%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (60%)</p>

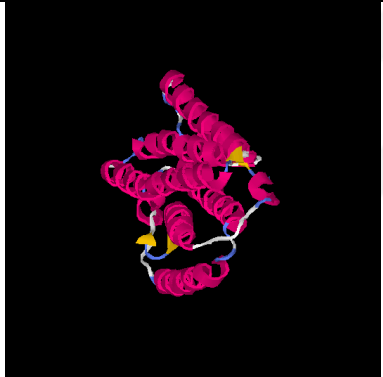
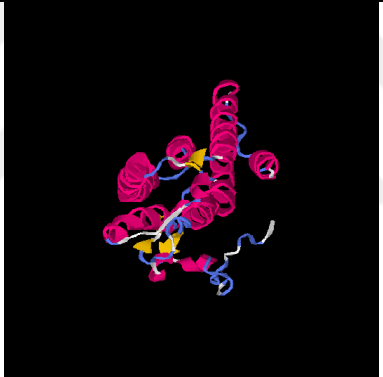

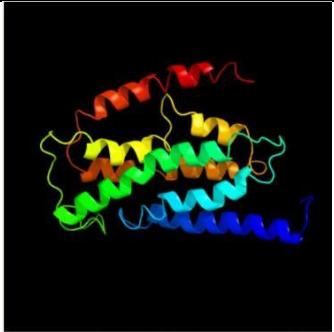
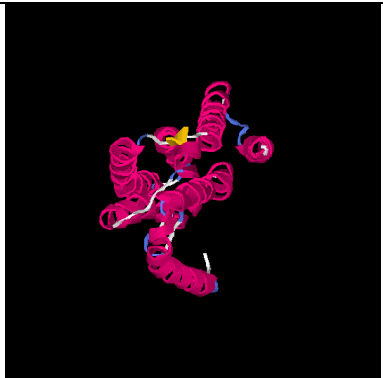

Tablo 4.136.: H30-CO1 I TASSER ve PYRE 2

H-30 CO1 I TASSER			H-30 CO1 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.558 Y:27.313 Z:33.301</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (38%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (36%)</p> <p>A6953AA MUTASYON VAR</p>




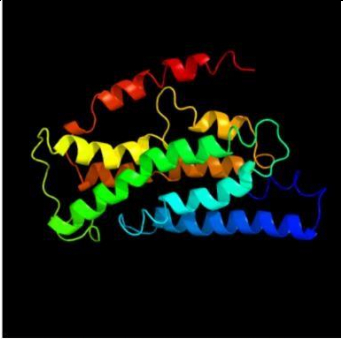
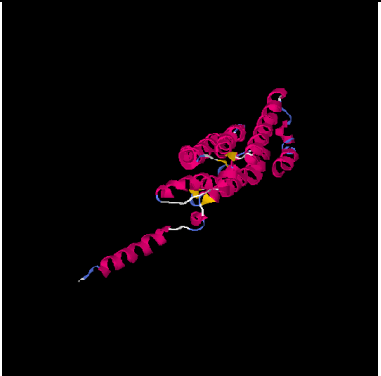

Tablo 4.137.: H2-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-2 ND4 I TASSER			H-2 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:57.083 Y:63.444 Z:29.964</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (85%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (56%)</p>




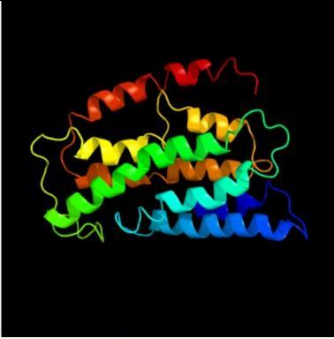
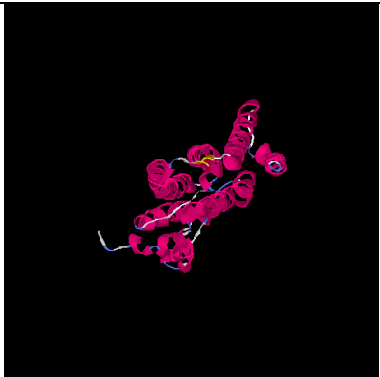
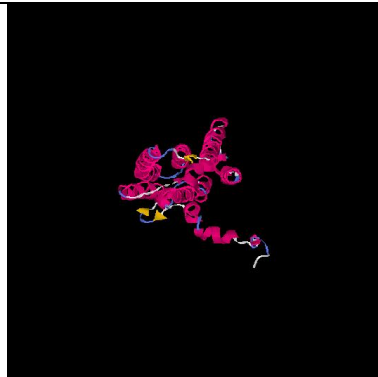
Tablo 4.138.: H4-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-4 ND4 I TASSER			H-4 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:57.083 Y:64.306 Z:28.933</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (9%)</p> <p>Alpha helix (85%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p>

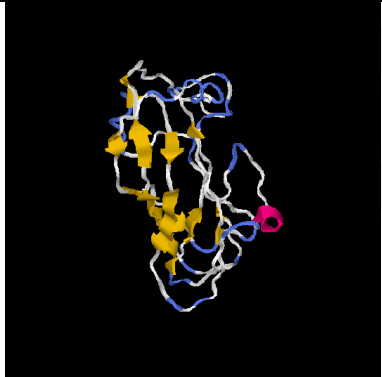

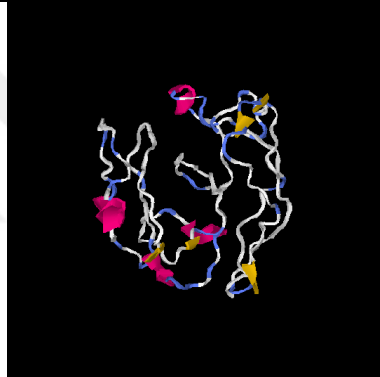
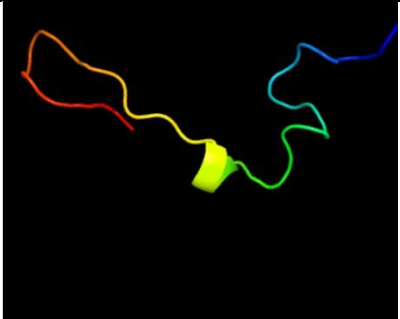
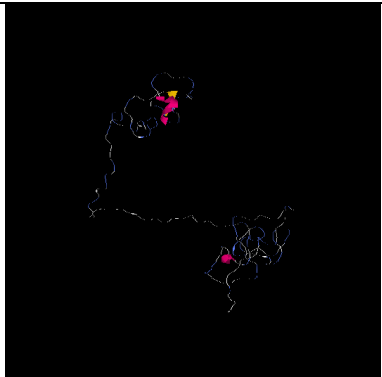
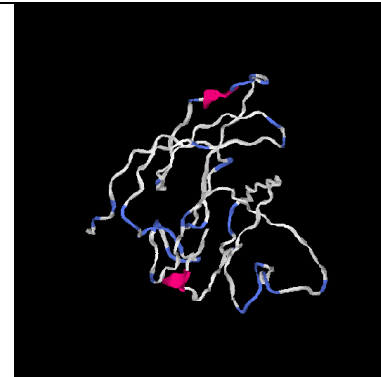
Tablo 4.139.: H6-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-6 ND4 I TASSER			H-6 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:55.735 Y:64.530 Z:28.933</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (6%)</p> <p>Alpha helix (84%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (56%)</p>

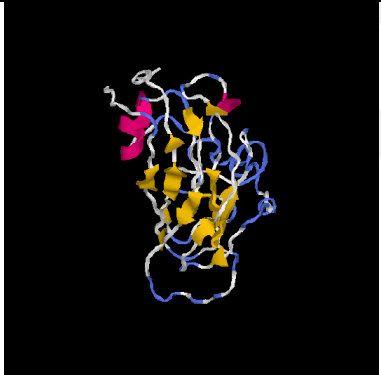
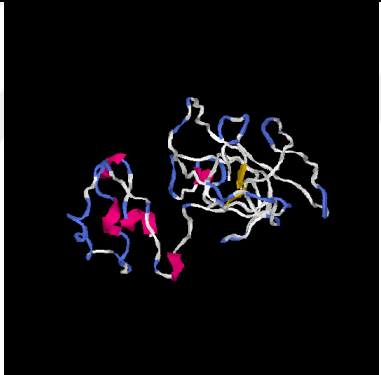

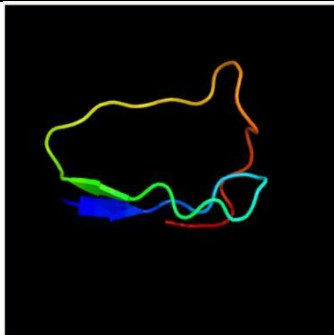

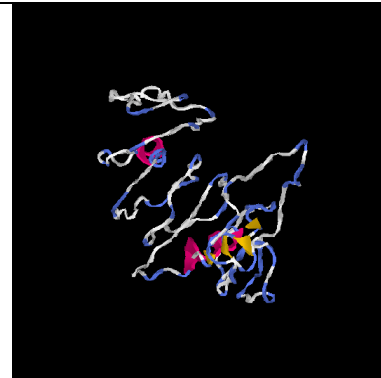
Tablo 4.140.: H7-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-7 ND4 I TASSER			H-7 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.864 Y:64.419 Z:32.810</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (6%)</p> <p>Alpha helix (84%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (56%)</p>




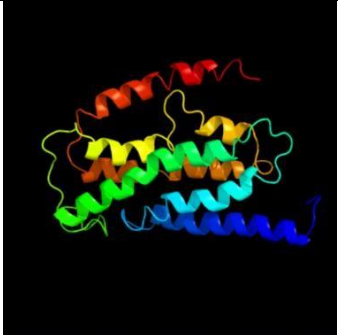


Tablo 4.83.: H8-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

H-8 ND4 I TASSER			H-8 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.961 Y:44.570 Z:20.325</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (72%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

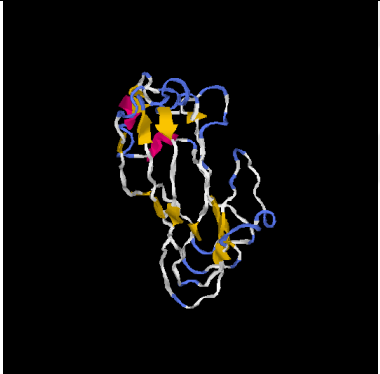
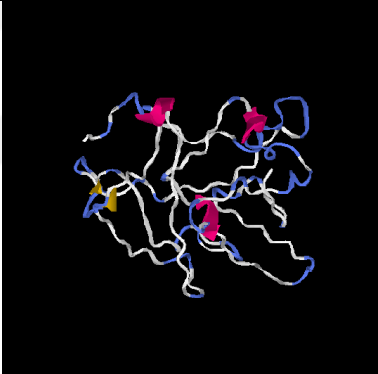

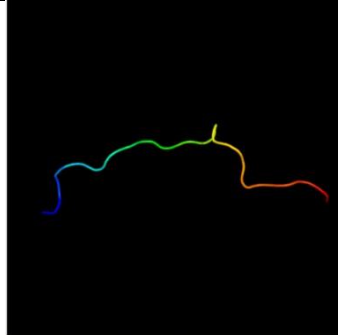
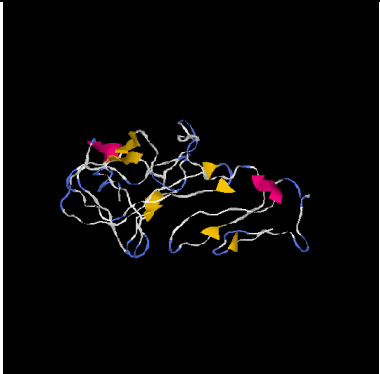
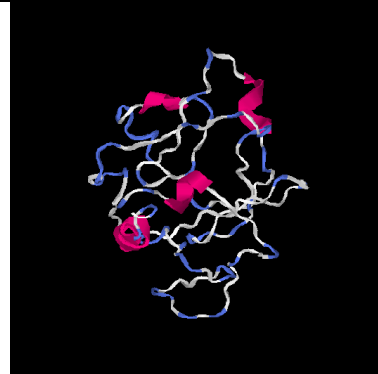
Tablo 4.142.: H9-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-9 ND4 I TASSER			H-9 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:25.627 Y:23.430 Z:23.707</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (25%)</p> <p>Alpha helix (15%)</p> <p>Beta strand (33%)</p>

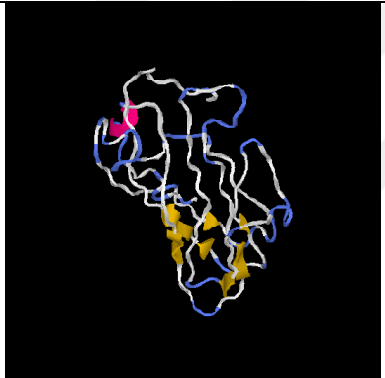
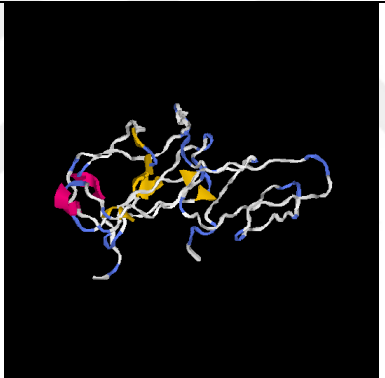
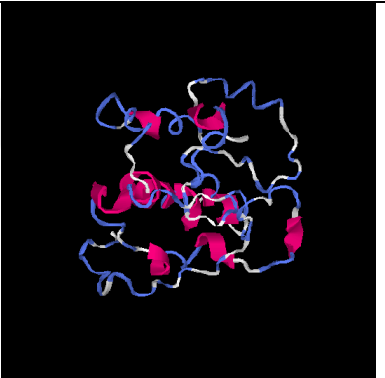
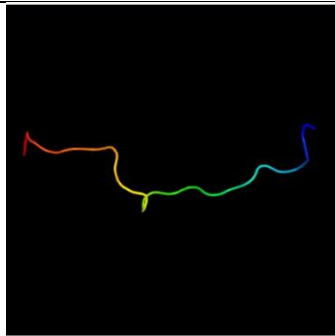
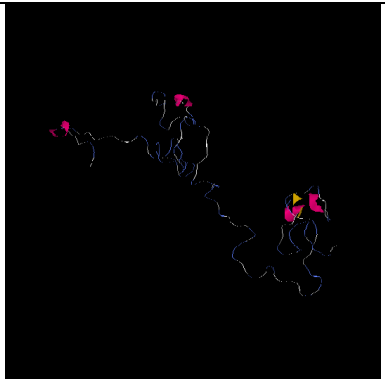
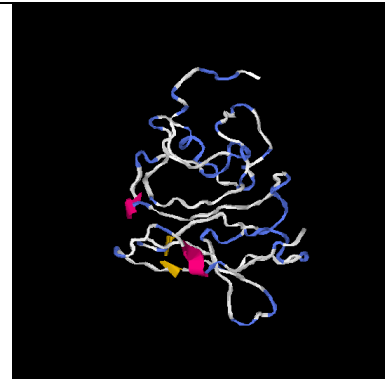
Tablo 4.143.: H10-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-10 ND4 I TASSER			H-10 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.836 Y:63.376 Z:28.933</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (8%)</p> <p>Alpha helix (85%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p>


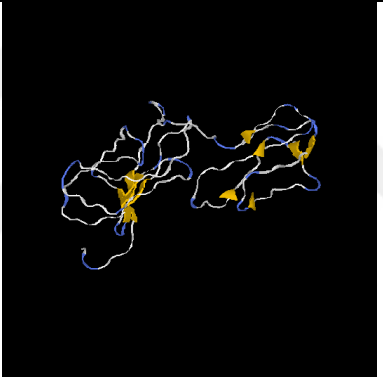
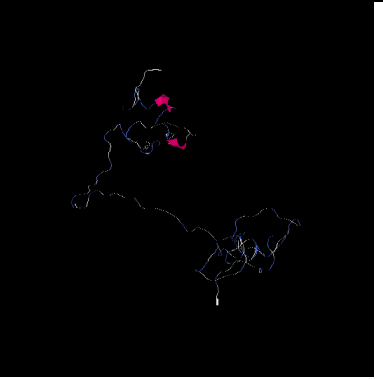
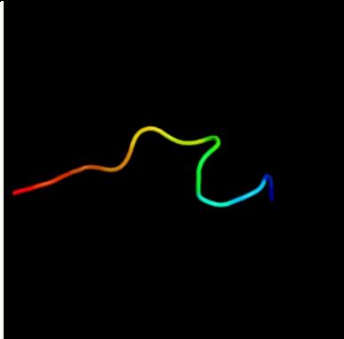
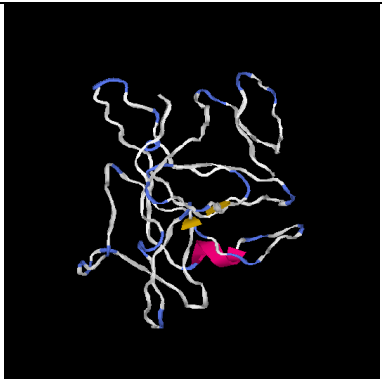
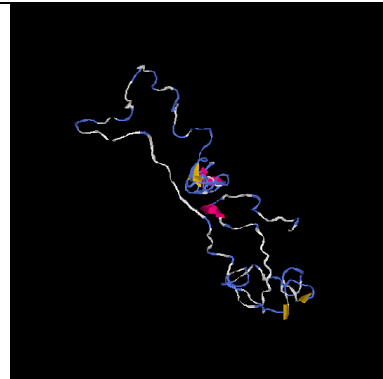
Tablo 4.144.: H11-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-11 ND4 I TASSER			H-11 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:22.832 Y:42.800 Z:32.740</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (77%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (4%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

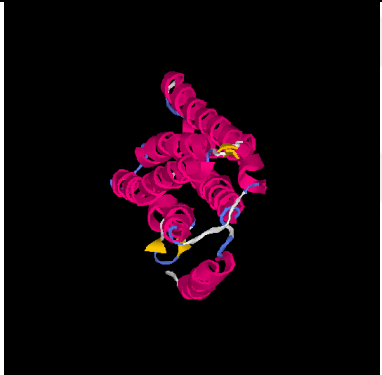


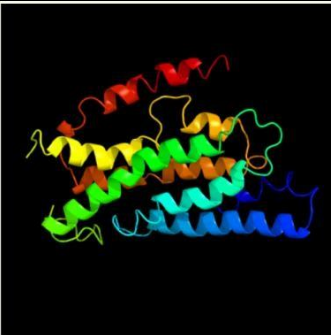
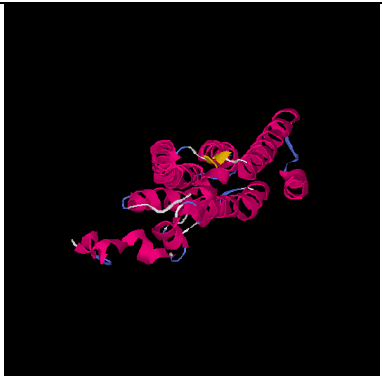
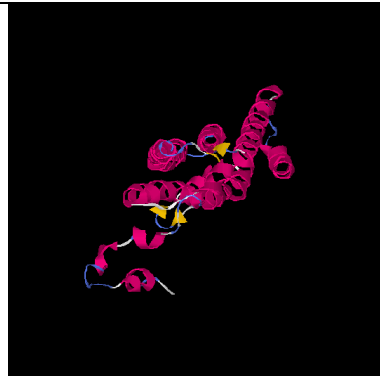
Tablo 4.145.: H12-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-12 ND4 I TASSER			H-12 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:24.961 Y:15.615 Z:49.384</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (54%)</p> <p>Alpha helix (9%)</p> <p>Beta strand (4%)</p>


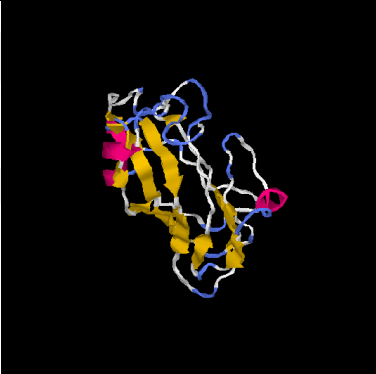
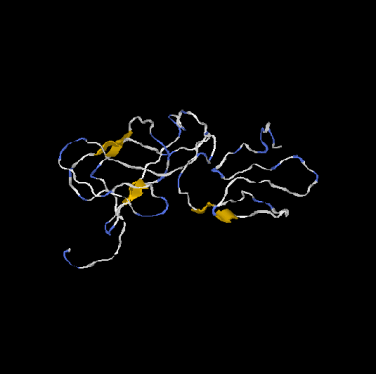
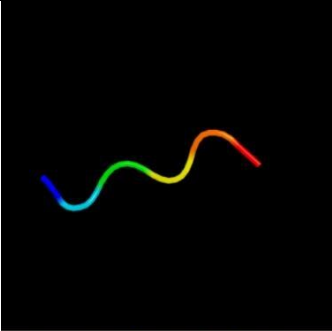


Tablo 4.146.: H13-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-13 ND4 I TASSER			H-13 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (74%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (1%)</p>


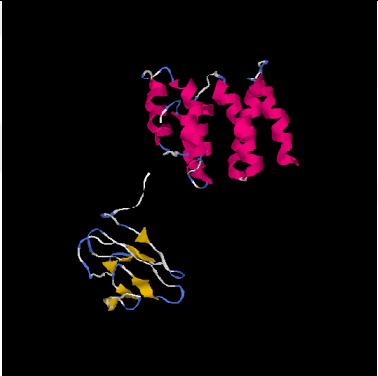
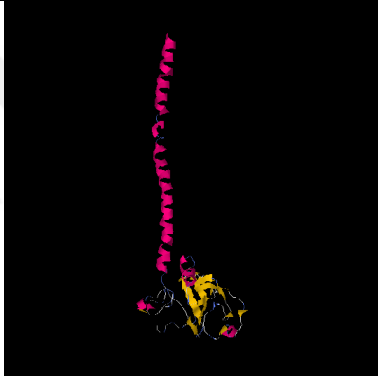
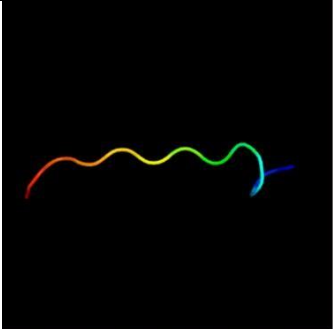

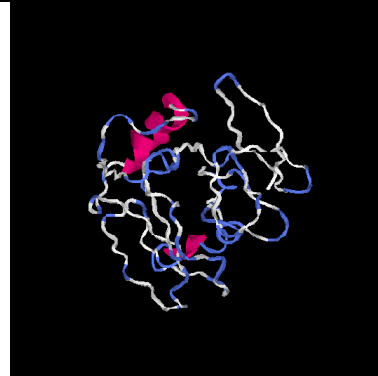
Tablo 4.147.: H14-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-14 ND4 I TASSER			H-14 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:57.083 Y:65.544 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (56%)</p>


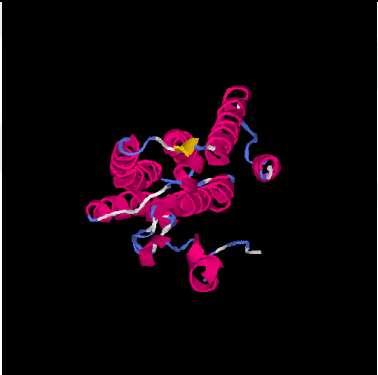

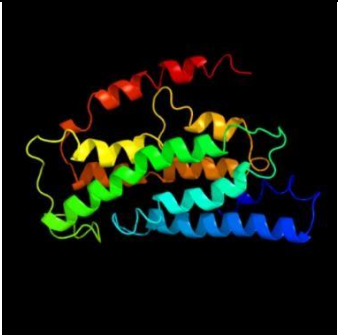
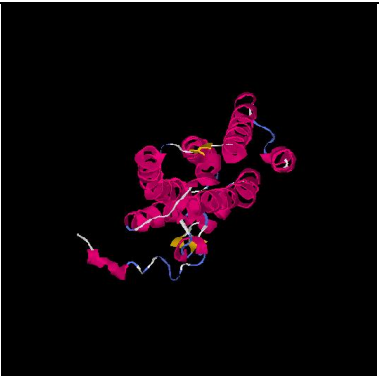
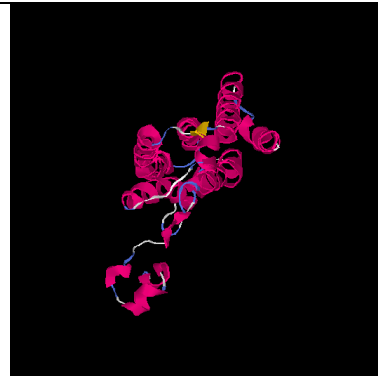
Tablo 4.148.: H16-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-16 ND4 I TASSER			H-16 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:11.224 Y:16.537 Z:12.186</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (77%)</p> <p>Alpha helix (5%)</p> <p>Beta strand (4%)</p>

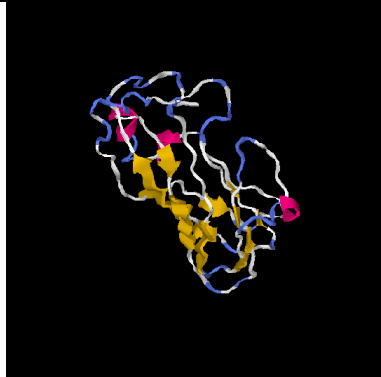


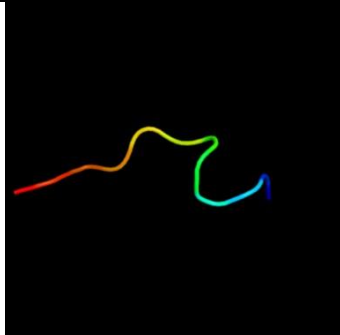
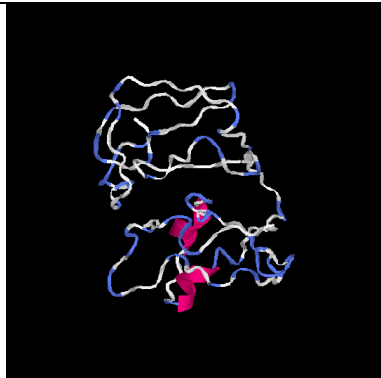
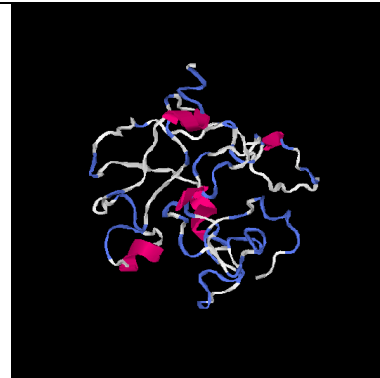
Tablo 4.149.: H17-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-17 ND4 I TASSER			H-17 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:18.525 Y:31.569 Z:13.247</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (27%)</p> <p>Alpha helix (16%)</p> <p>Beta strand (26%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

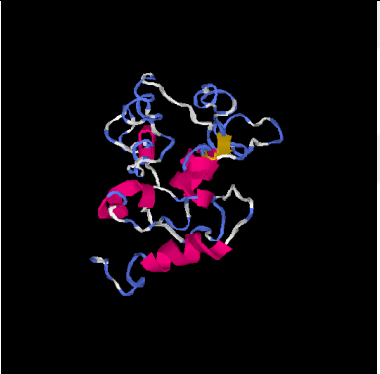


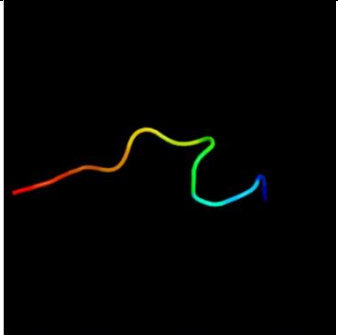
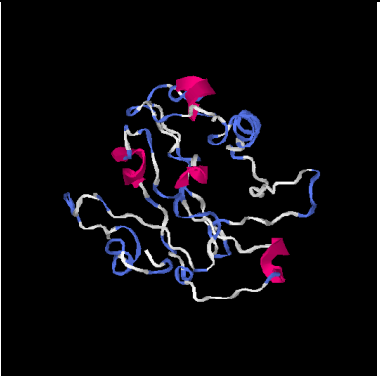

Tablo 4.150.: H19-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-19 ND4 I TASSER			H-19 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:57.083 Y:64.811 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>




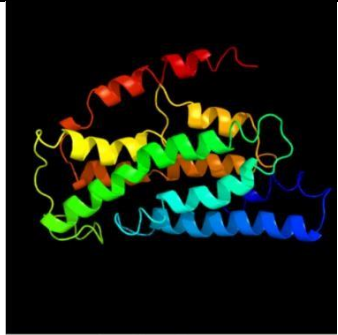


Tablo 4.151.: H23-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-23 ND4 I TASSER			H-23 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (4%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

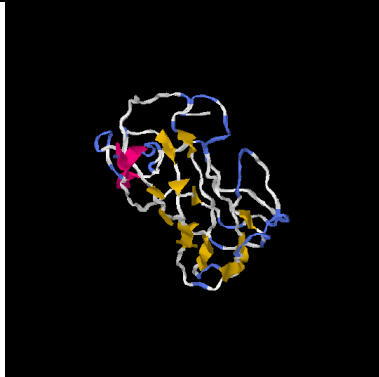

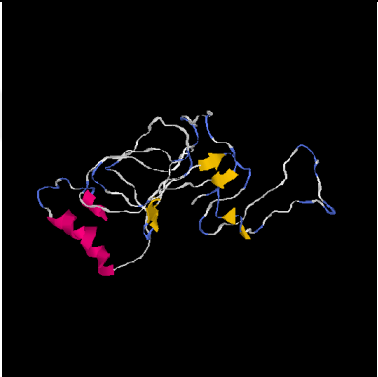
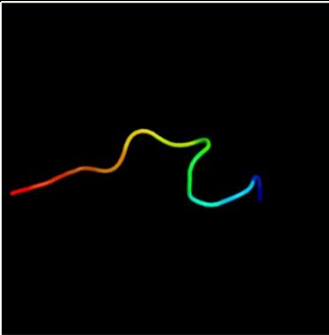
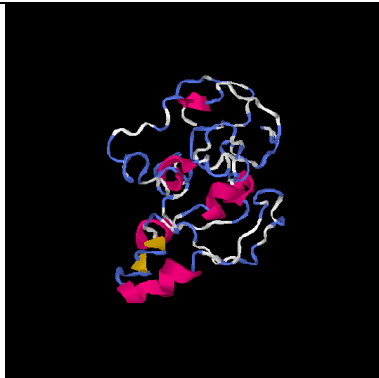

Tablo 4.152.: H24-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-24 ND4 I TASSER			H-24 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (5%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

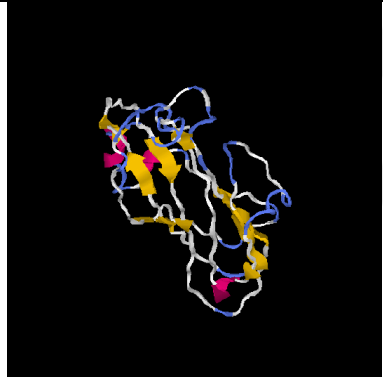
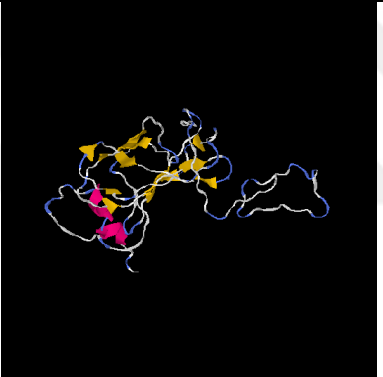
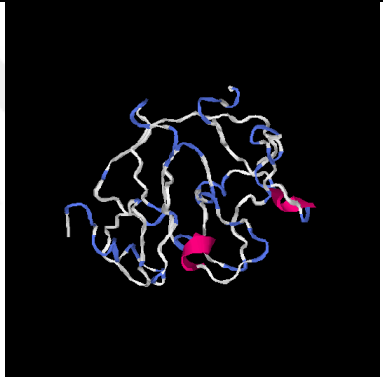
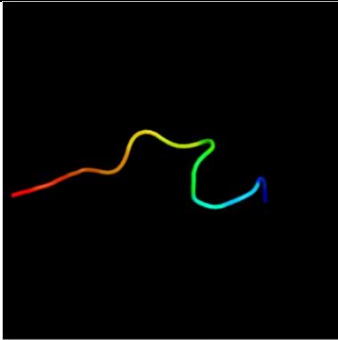

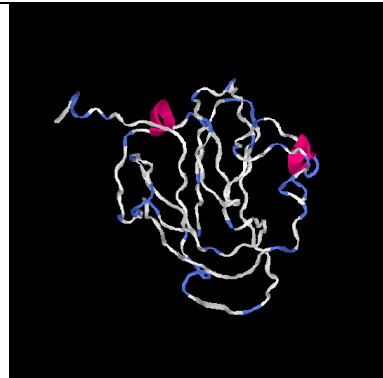
Tablo 4.153.: H25-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-25 ND4 I TASSER			H-25 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:54.836 Y:61.688 Z:29.012</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (56%)</p>


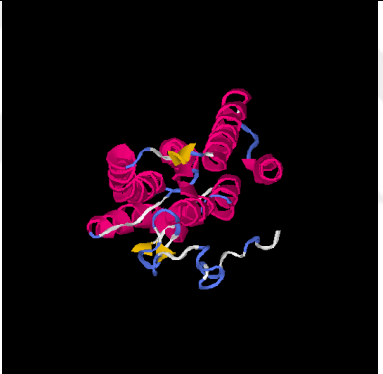

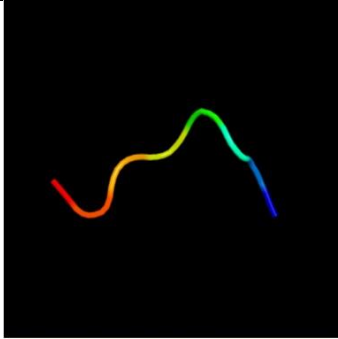

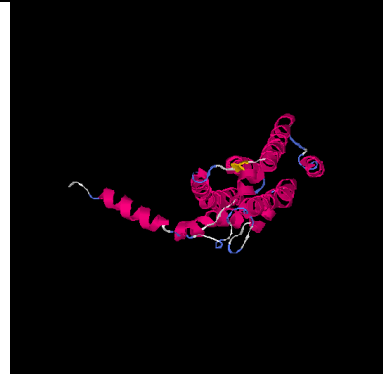
Tablo 4.154.: H26-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-26 ND4 I TASSER			H-26 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (74%)</p> <p>Alpha helix (5%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

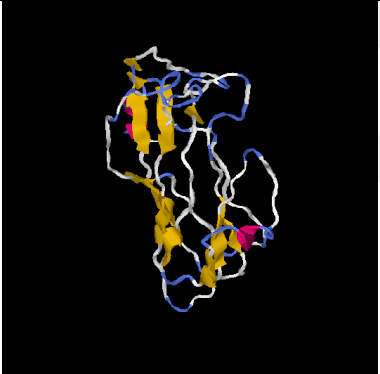
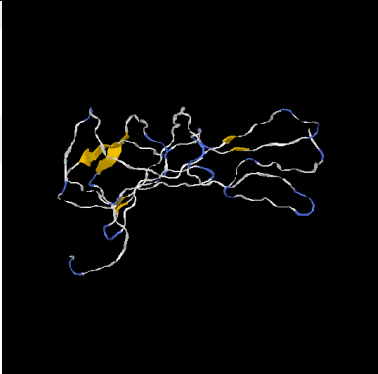

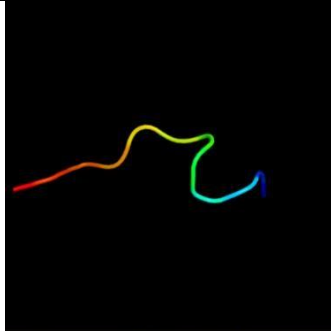
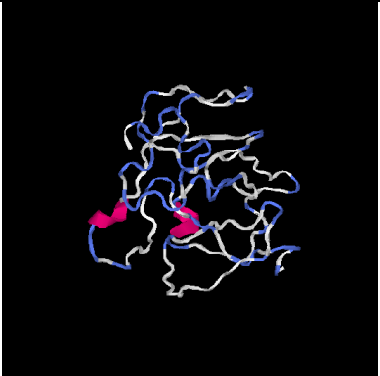
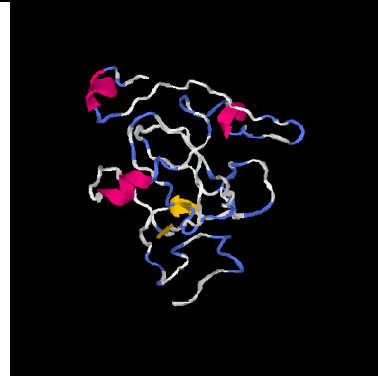
Tablo 4.155.: H27-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-27 ND4 I TASSER			H-27 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (1%)</p>

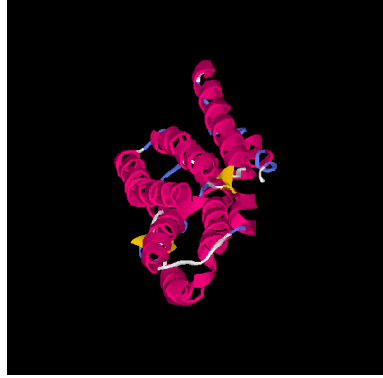

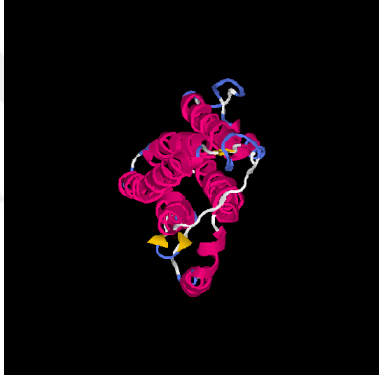
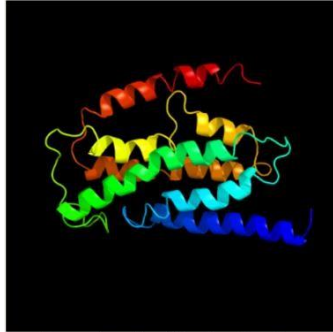
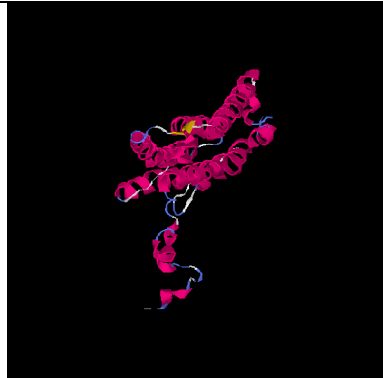

Tablo 4.156.: H28-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-28 ND4 I TASSER			H-28 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:14.310 Y:19.371 Z:10.225</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (7%)</p> <p>Alpha helix (86%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (57%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

Tablo 4.157.: H29-ND4 I TASSER ve PYRE 2

H-29 ND4 I TASSER			H-29 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:23.185 Y:17.571 Z:11.086</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (75%)</p> <p>Alpha helix (3%)</p> <p>Beta strand (1%)</p> <p>A11251G MUTASYON VAR</p>

Tablo 4.158.: H30-ND4 I TASSER ve PYRE 2 Görüntüleri

H-30 ND4 I TASSER			H-30 ND4 PYRE 2
 <p>MODEL 1</p>	 <p>MODEL 2</p>	 <p>MODEL 3</p>	 <p>Image coloured by rainbow N → C terminus Model dimensions (Å): X:57.083 Y:64.811 Z:28.933</p>
 <p>MODEL 4</p>	 <p>MODEL 5</p>		<p>Disordered (13%)</p> <p>Alpha helix (84%)</p> <p>Beta strand (0%)</p> <p>TM helix (58%)</p>

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Mitokondri, hücrenin öncelikli olarak enerji kaynağı olmasının yanı sıra oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminin hücre içerisinde tamamına yakınına yakınına oluşturmaktadır.Reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına oksidatif fosforilasyon mekanizması neden olmaktadır. Oksidatif hasar oluşumuna çekirdek DNA'sından daha fazla eğilimli olmasının nedenleri ise protein kodlamayan intron alanlarına sahip olmaması ve DNA onarım mekanizmasının olmamasıdır. Modifiye edilebilen/edilemeyen risk faktörlerine bağlı olarak mtDNA mutasyonları sıklıkla görülmektedir [150].

Mitokondri, endosimbiyozun bir sonucu olarak gelişen yarı otonom organellerdir. Bu organel, hücrenin hayatta kalması ve ölümünde kilit bir rol oynar çünkü solunum yoluyla hücresel enerjinin ana kaynağı olarak hizmet eder. Ayrıca mitokondri, hücresel metabolizmanın ve iyon dengesinin düzenlenmesine katılır ve önemli sinyal işlevleri oynar. Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte ateroskleroz, dünya çapında hala önde gelen ölüm nedenlerindedir. Nüfusun yaşlanması ile ateroskleroz prevalansı artar. Aterosklerozun tehlikeli ve yaşamı tehdit eden sonuçları arasında iskemik kalp hastalığı, buna bağlı olarak kalbi besleyen atardamarları ve beyni etkilediğinde gelişebilen inme vardır. Ateroskleroz, uzun süre asemptomatik kalabilen kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz, hiperlipidemi ve kronik inflamasyon ile ilişkili çok faktörlü bozukluk olarak karakterize edilebilir. Değişen mtDNA fonksiyonu şu anda aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Arter duvar hücreleri ise bariyer ve metabolik fonksiyonları nedeniyle mitokondriyal disfonksiyona karşı en savunmasız olanlardır. İnvaziv olmayan tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve ölüm sonrası kadavra çalışmalarından elde edilen bilgi birikimi ile hastalığın daha önce düşünülenenden çok daha genç yaşta başladığı ve klinik bulgu vermeden genç insanlarda bulunabileceği son çalışmalarda belirtilmiştir. Bu nedenle, erken evrelerde hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması, etkili tedavilerin geliştirilmesi çok önemlidir [151].

DNA dizileme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, mtDNA mutasyonları, çoğu doğrudan mitokondriyal işlev bozukluğuna, oksidatif strese, yetersiz enerji üretimine ve bunun sonucunda hücre işlev bozukluğuna ve ölüme yol açtığı için yoğun bir çalışmanın konusu

haline geldi. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma genel hasar ile kardiyovasküler hastalık ile çeşitli mtDNA mutasyonlarının varlığı arasındaki ilişkiyi göstermiştir [152].

Ateroskleroz tedavisine yönelik güncel yaklaşımlar temel olarak statinlerle lipid düşürmeye, antikoagülanlarla tromboz riskini azaltmaya ve immünomodülasyon yoluyla inflamasyonun hafifletilmesine odaklanmaktadır [153].

Yapılan tez çalışması, koroner bypass cerrahisi aterosklerozu ile mtDNA mutasyonları arasındaki ilişkiyi kontrol ve hasta grubu olmak üzere araştıran toplum temelli kesitsel bir araştırmadır. İlk olarak değerlendirdiğimiz ölçüt anjio raporu ile koroner bypass cerrahi endikasyonu kriteridir. Bu durum neticesinde aterosklerozu olan hasta grubu ile olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman mtDNA mutasyonları açısından farklılıklar bulunmuştur.

Koroner bypass cerrahisi endikasyonu olan ateroskleroz hastaları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında cinsiyet açısından farklılıklar bulunmuştur. Araştırmamıza göre erkeklerde daha fazla oranda mutasyon saptandı. Ancak yapılan çalışmada kullanılan örnek sayısı 30 ile sınırlı olduğu için istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı. Wei ve arkadaşlarının Mexico şehrinde ateroskleroz duvar kalınlığını ölçtükleri çalışmada erkek cinsiyette anlamlı bir risk grubu tespit etmişlerdir [154].

Sobenin ve arkadaşlarının Rusya merkezli genel popülasyondan rastgele seçilen 196 birey ile mitokondriyal sitokrom b (MT-CYB) genindeki 15059G >A mutasyonunun aterosklerozun modifiye edilebilen risk faktörlerinden hipertansiyon ile ilişkisini araştırmışlardır. Kan örneklerinden izole edilen mtDNA'nın CYB genindeki 15059G >A mutasyonu için pirodizileme yöntemi kullanılmıştır. Araştırma sonucunda heteroplazmi düzeyi ile hipertansiyon arasında pozitif yönlü bir ilişki bulmuşlardır [155].

Zhu ve arkadaşları 2009 ile 2016 yılları arasında Çin'in Jiangsu eyaletinde anneden kalıtım esansiyel hipertansiyon tanısı olan 400 ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 400 kontrol grubu olmak üzere toplam 800 bireyi araştırmalarına dahil etmişlerdir. Periferik kan örneklerinden mtDNA 3777-4679 bp lokasyon bölgeleri incelemeye alınmıştır. Patojenik mutasyonlar mitokondriyal haritadan adlandırılmıştır. Açlık kan şekerleri, vücut kitle indeksleri, LDL düzeyleri esansiyel hipertansiyon tanılı bireylerde anlamlı derecede yüksek değerler göstermiştir. Nikotinamid Adenin Dinükleotid Dehidrogenaz'ın 1. alt ünitesi (ND1) bölgesinde en fazla mutasyon m.3970C >T olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut araştırmaları

ile mitokondriyal disfonksiyon ile anneden kalıtım esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki hakkında detaylı bilgi vererek daha ayrıntılı çalışmalar için temel kaynak olacağını belirtmişlerdir [156].

Sazanova ve arkadaşlarının ateroskleroz ile ilişkili m.12315G>A ve m.1555G>A mtDNA mutasyonlarını kullanarak sibirid hücre kültürlerinde model olarak incelenmesi gerçekleştirilmiştir.Yaptıkları ön çalışma ile m.12315G>A mutasyonu heteroplazmik eşik düzeyi ateroskleroz ile ilişkili bulmuşlardır.Elde ettikleri sibirid hücre hatları kardiyovasküler hastalıklardan aterosklerozun hücresel mekanizmalarını incelemek için model olacağını hemde aterosklerozlu hastalarda ilaçların titrasyonunun ayarlanmasında kullanılabileceğini belirtmişlerdir.Bu hücre kültürleri ile gen tedavisi geliştirilebileceğini savunmuşlardır [157].

Piao ve arkadaşları tip 2 diyabet hastalığı olan ve karotis aterosklerozu olan bireylerin adiponektin geni tek nükleotit polimorfizmi ile oksidatif stres düzeylerini araştırmışlardır. Tip 2 diyabet tanısı olan 255 hasta ve sağlığında problem olmayan 171 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Kan şekerleri yüksek olan diyabet hastalarının uzun süreli oksidatif strese maruz kaldıklarını belirten araştırmacılar mtDNA A3243A/G somatik hücre mutasyonu olan tip 2 diyabet hastaları kontrol grubu hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bu durum uzun süreli oksidatif stresin karotis aterosklerozunda yer alabileceğini belirtmişlerdir [158].

DeBarmore ve arkadaşları mtDNA'nın diyabet ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada 8954 beyaz, 2444 siyah ırka sahip bireyi incelemiştirler. Ortalama yaşın 57 olduğu çalışmada katılımcıların %59'u kadın bireylerden oluşmuştur. Mitokondriyal işlev bozukluğunun göstergesi olan mtDNA kopya sayısını deneysel modellerle incelemiştirler. Yaptıkları çalışma sonucunda beyaz ırka sahip bireylerde daha çok diyabet ilişkisi saptamışlardır [159].

Sigara içiciliği inflamasyon artışına neden olan ateroskleroz oluşumu sağlayan risk faktörlerindedir. Risley ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada sigara içen ve içmeyen bireylerin karotis arter karşılaştırmalarında sigara içen bireylerin intima media kalınlığında anlamlı artış saptamışlardır[160]. Onat ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış olduğu çalışmada sigara içiciliğinin ateroskleroz risk faktörünü erkek bireylerde artırdığını belirtmişlerdir.

Uryga ve arkadaşları aterosklerozda yaşlanmaya bağlı vasküler düz kas hücrelerinin yaşlanmasını araştırdıkları çalışmalarında yaşlanmanın doku belirtileri, telomer aşınması,

genomik kararsızlık, mitokondriyal disfonksiyon, hücrel yaşlanma faktörlerini incelemişlerdir. Sonuç olarak hücrel yaşlanmanın aterosklerozun başlangıcından miyokard enfarktüsüne kadar olan süreçte klinik sekellere katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir [161].

Sonuç olarak koroner bypass cerrahisi ile aterosklerozun mtDNA üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma örneği olan çalışmamızda mtDNA ND4 ve CO-1 gen bölgelerinde birçok mutasyon tespit edilmiştir. Yapılan çalışmadan elde edilen veriler ışığında ND4 A11467G ve A11251G mtDNA mutasyonlarının yüksek oranda bulunması mtDNA'nın aterosklerozda önemli bir etken olabileceği ve ateroskleroz erken tanısında biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda çalışmada DNA daki mutasyon varlığının online modelleme veri tabaları kullanılarak proteine yansıdığıda görülmektedir. İleriki çalışmalarımızda daha fazla hasta ile mutasyonun proteine yansımalarını western blot analizleri ile deneysel olarak araştırmayı planlamaktayız.

KAYNAKLAR

-
- [1]. Sobenin, I. A., Sazonova, M. A., Postnov, A. Y., Bobryshev, Y. V., & Orekhov, A. N., 2012, Mitochondrial mutations are associated with atherosclerotic lesions in the human aorta, *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.
- [2]. Andreassi, M. G, 2009, Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene–environment interaction. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 667(1-2), 35-43.
- [3]. Döring, Y., Noels, H., & Weber, C, 2012, The use of high-throughput technologies to investigate vascular inflammation and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(2), 182-195.
- [4]. Ivanova, M. M., Sazonova, M. A., Orekhov, A. N., & Sobenin, I. A, 2012, Some mutations of human mitochondrial genome, associated with cytopathies. *Biomed. Zh. Medline ru*, 13(26), 309-330.
- [5]. Sazonova, M. A., Zhelankin, A. V., Barinova, V. A., Sinyov, V. V., Khasanova, Z. B., Postnov, A. Y., ... & Sobenin, I. A, 2015, Mutations of mitochondrial genome in carotid atherosclerosis, *Frontiers in genetics*, 6, 111.
- [6]. Yorgun, H., Canpolat, U., Aytemir, K., Hazirolan, T., Sunman, H., Ateş, A. H., ... & Kabakçı, G, 2013 , Prognosis of patients with mild–moderate coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography, *International journal of cardiology*, 168(2), 1195-1200.
- [7]. Hikichi, K., Ishikawa, T., Miyata, H., Moroi, J., Kawai, H., Takenaka, S., ... & Saito, H, 2014, Contribution of increasing age to carotid plaque morphology and symptoms, *No shinkei geka Neurological surgery*, 42(9), 829-835.
- [8]. Sazonova, M. A., Sinyov, V. V., Ryzhkova, A. I., Galitsyna, E. V., Khasanova, Z. B., Postnov, A. Y., ... & Sobenin, I. A, 2017 , Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.
- [9]. Chol, M., Lebon, S., Benit, P., Chretien, D., De Lonlay, P., Goldenberg, A., ... & Rustin, P. ,2003, The mitochondrial DNA G13513A MELAS mutation in the NADH dehydrogenase 5 gene is a frequent cause of Leigh-like syndrome with isolated complex I deficiency, *Journal of medical genetics*, 40(3), 188-191.
- [10]. Jeppesen, T. D., Schwartz, M., Hansen, K., Danielsen, E. R., Wibrand, F., & Vissing, J. ,2003, Late onset of stroke-like episode associated with a 3256C→T point mutation of mitochondrial DNA, *Journal of the neurological sciences*, 214(1-2), 17-20.

-
- [11]. Shin, W. S., Tanaka, M., Suzuki, J. I., Hemmi, C., & Toyo-oka, T., 2000, A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy, *The American Journal of Human Genetics*, 67(6), 1617-1620.
- [12]. Corral-Debrinski, M., Stepien, G., Shoffner, J. M., Lott, M. T., Kanter, K., & Wallace, D. C. ,1991, Hypoxemia is associated with mitochondrial DNA damage and gene induction: implications for cardiac disease. *Jama*, 266(13), 1812-1816.
- [13]. Corral-Debrinski, M., Shoffner, J. M., Lott, M. T., & Wallace, D. C. ,1992, Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease, *Mutation Research/DNAging*, 275(3-6), 169-180.
- [14] Cheng, C., Tempel, D., Van Haperen, R., Van Der Baan, A., Grosveld, F., Daemen, M. J., ... & de Crom, R. ,2006, Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress, *Circulation*, 113(23), 2744-2753.
- [15] Lehoux, S., Castier, Y., & Tedgui, A. ,2006, Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *Journal of internal medicine*, 259(4), 381-392.
- [16]. A Chistiakov, D., A Sobenin, I., N Orekhov, A., & V Bobryshev, Y.,2015, Dendritic cells: a double-edge sword in atherosclerotic inflammation, *Current pharmaceutical design*, 21(9), 1118-1123.
- [17]. Beyazpınar, D. S. ,2014, Pompa destekli atan kalpte yapılan koroner bypass ameliyatlarının, akut böbrek hasarı gelişmesi açısından, konvansiyonel yöntemle yapılan koroner bypass ameliyatları ile karşılaştırılması.
- [18]. Livesay, J. J. ,2000, Landmarks In Cardiac Surgery, *Texas Heart Institute Journal*, 27(2), 222.
- [19]. Langer, L. ,1880, Die foramina Thebesii im herzen des menschen, *Wien: Sitz-Bericht. Wien, Math-Nat Akad, Wissensch.*
- [20]. Diodato, M., & Chedrawy, E. G. ,2014, Coronary artery bypass graft surgery: the past, present, and future of myocardial revascularisation, *Surgery research and practice*, 2014.
- [21]. Shrager, J. B. ,1994, The Vineberg procedure: the immediate forerunner of coronary artery bypass grafting, *The Annals of thoracic surgery*, 57(5), 1354-1364.
- [22]. Goetz, R. H., Rohman, M., Haller, J. D., Dee, R., & Rosenak, S. S. ,1961, Internal mammary-coronary artery anastomosis: A nonsuture method employing tantalum rings, *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 41(3), 378-386.
- [23]. Konstantinov, I. E. ,2000, Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation, *The Annals of thoracic surgery*, 69(6), 1966-1972.

-
- [24]. Captur, G. ,2004, Memento for René Favaloro, *Texas Heart Institute Journal*, 31(1), 47.
- [25]. Gulielmos, V., Kappert, U., Eller, M., Sahre, H., Alexiou, K., Georgi, C., & Nicolai, J. ,2004, Surgical technique for off-pump coronary artery bypass grafting, In *Beating Heart Bypass Surgery and Minimally Invasive Conduit Harvesting* (pp. 105-114). Steinkopff, Heidelberg.
- [26]. <https://www.sabah.com.tr/saglik/2017/01/12/ateroskleroz-damar-sertligi-nedir-belirtileri-tedavisi>, [Ziyaret tarihi: 22 Mart 2020].
- [27]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Ateroskleroz>, [Ziyaret tarihi: 1 Mart 2020].
- [28]. Güleç, S. ,2009, Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler, *Türk Kardiyol Dern. Arş*, 37, 3-5.
- [29]. Reddy, K. S. ,2002, Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action, *Public health nutrition*, 5(1a), 231-237.
- [30]. Gersh, B. J., Sliwa, K., Mayosi, B. M., & Yusuf, S. ,2010, Novel therapeutic concepts the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications, *European heart journal*, 31(6), 642-648.
- [31]. Pulliero, A., Godschalk, R., Andreassi, M. G., Curfs, D., Van Schooten, F. J., & Izzotti, A. ,2015, Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis, *International journal of hygiene and environmental health*, 218(3), 293-312.
- [32]. Kruth, H. S. ,2001, Lipoprotein cholesterol and atherosclerosis, *Current molecular medicine*, 1(6), 633-653.
- [33]. Sobenin, I. A., Sazonova, M. A., Postnov, A. Y., Bobryshev, Y. V., & Orekhov, A. N. ,2013, Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease, *Atherosclerosis*, 227(2), 283-288.
- [34]. Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D., & Virmani, R., 2013, Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression, *Heart, Lung and Circulation*, 22(6), 399-411.
- [35]. Papakonstantinou, N. A., Stamou, M. I., Baikoussis, N. G., Goudevenos, J., & Apostolakis, E. ,2013, Sex differentiation with regard to coronary artery disease, *Journal of cardiology*, 62(1), 4-11.

-
- [36]. Gerasimov, S. S., Davydov, M. I., & Davydov, M. M. ,2018, UP-TO-DATE STRATEGY FOR SURGICAL TREATMENT OF CANCER PATIENTS WITH SEVERE CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES, *Russian Journal of Oncology*, 23(3-6), 120-128.
- [37]. Nichols, M., Townsend, N., Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Scarborough, P., & Rayner, M. ,2012, European cardiovascular disease statistics 2012.
- [38]. Onat A, Can G, Yüksel H ve ark. ,2017, TEKHARF, Tıp dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., İstanbul.
- [39]. Karadeniz, Y., Çakır, H., Şimşek, B., & Can, G. ,2015, TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 43(4), 326-332.
- [40]. Tetik, S. S., & Tanrıverdi, B. ,2017, Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- [41]. Öztürk, H., Özer, Ö., Billur, D., & Türközkan, N. ,2014, Plantago major'un hiperkolesterolemik diyetle ateroskleroz oluşturulan tavşanlarda ateroskleroz ve aterosklerotik risk faktörleri üzerine etkileri.
- [42]. Vallance, P. J., & Webb, D. J. ,2003, *Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology*. CRC Press.
- [43]. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N.,2007, Robbins Basic Pathology: Cell Injury, Cell Death, and Adaptation.
- [44]. Yalın, T. Y. ,2011, Mete k. endotel Disfonksiyonu, *Pamukkale Tıp Derg*, 4, 152-7.
- [45]. Writing Group Members, Lloyd-Jones, D., Adams, R. J., Brown, T. M., Carnethon, M., Dai, S., ... & Wylie-Rosett, J. ,2010, Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, 121(7), e46-e215.
- [46]. da Silva, R. M. F. L. ,2017, Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation, *Current atherosclerosis reports*, 19(1), 1-7.
- [47]. Ross, R. ,1993, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature*, 362(6423), 801-809.
- [48]. Gauthier, T. W., Scalia, R., Murohara, T., Guo, J. P., & Lefer, A. M. ,1995, Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15(10), 1652-1659.
- [49]. Favero, G., Paganelli, C., Buffoli, B., Rodella, L. F., & Rezzani, R. ,2014, Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention, *BioMed research international*, 2014.

-
- [50]. Gimbrone Jr, M. A., & García-Cardena, G.,2013, Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis, *Cardiovascular Pathology*, 22(1), 9-15.
- [51]. Napoli, C., & Ignarro, L. J. ,2001, Nitric oxide and atherosclerosis,*Nitric oxide*, 5(2), 88-97.
- [52]. Weissberg, P. L. ,2000, Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma, *Heart*, 83(2), 247-252.
- [53]. Bonetti, P. O., Lerman, L. O., & Lerman, A. ,2003, Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(2), 168-175.
- [54]. Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. ,2012, Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis, *Cardiovascular journal of Africa*, 23(4), 222-231.
- [55]. Wang, C., Zhang, Y., Yang, Q., Yang, Y., Gu, Y., Wang, M., & Wu, K. ,2007, Sığan aortunun yeni bir kültürlenmiş doku modeli: ateroskleroz ile ilişkili VSMC proliferasyon mekanizması, *Deneysel ve moleküler patoloji* , 83 (3), 453-458.
- [56]. Lacolley, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., & Michel, J. B. ,2012, The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles,*Cardiovascular research*, 95(2), 194-204.
- [57]. Stary, H. C. ,1989,Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults, *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 9(1 Suppl), I19-32.
- [58]. Hansson, G. K., & Nilsson, J. ,2001, Pathogenesis of atherosclerosis, *Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited*, 1, 1.
- [59]. Alwan, A. ,2011, *Global status report on noncommunicable diseases 2010*, World Health Organization.
- [60]. National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, & Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. ,2002, *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)* (No. 2), The Program.
- [61]. Babiak, J., & Rudel, L. L. ,1987, 2 Lipoproteins and atherosclerosis, *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, 1(3), 515-550.

-
- [62]. Krauss R. M. ,1982, Regulation of high density lipoprotein levels, *The Medical clinics of North America*, 66(2), 403–430. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)31427-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)31427-4)
- [63]. Wilhelmsson, C., Vedin, J. A., Elmfeldt, D., Tibblin, G., & Wilhelmsen, L. ,1975, Smoking and myocardial infarction, *Lancet (London, England)*, 1(7904), 415–420. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91488-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91488-9)
- [64]. Eckel, R. H., & Krauss, R. M. ,1998, American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease, AHA Nutrition Committee. *Circulation*, 97(21),2099–2100. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.21.2099>
- [65]. Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., & King, A. C.,1995, Physical activity and public health, A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 273(5), 402–407. <https://doi.org/10.1001/jama.273.5.402>
- [66]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ,2001, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- [67]. Schoeller, D. A., Shay, K., & Kushner, R. F. ,1997, How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women?, *The American journal of clinical nutrition*, 66(3), 551–556. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.3.551>
- [68]. SAMUR, F. ,2006, Kalp damar hastalıklarında beslenme.
- [69]. Hopkins, P. N., & Williams, R. R. ,1989, Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective, *Annual review of nutrition*, 9, 303–345. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.09.070189.001511>
- [70]. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area, *Br Heart J*. 1979 Sep;42(3):294-303.
- [71]. Altan ONAT, Dursun DURSUNOĞLU, Göksel KAHRAMAN, Barış ÖKÇÜN, Kenan DÖNMEZ, İbrahim KELEŞ, Vedat SANSOY. Rates of Death and of Coronary Events in the Turkish Adult Survey: 5-year Follow-up of the Cohort, *Turk Kardiyol Dern Ars*. 1996; 24(1): 8-15.
- [72]. Prasad K. ,1999, Homocysteine, a Risk Factor for Cardiovascular Disease, *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 8(1), 76–86. <https://doi.org/10.1007/BF01616850>

-
- [73]. Celermajer, D. S., Sorensen, K., Ryalls, M., Robinson, J., Thomas, O., Leonard, J. V., & Deanfield, J. E. ,1993, Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents, *Journal of the American College of Cardiology*, 22(3), 854–858. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90203-d](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90203-d)
- [74]. Refsum, H., Ueland, P. M., Nygård, O., & Vollset, S. E. ,1998, Homocysteine and cardiovascular disease, *Annual review of medicine*, 49(1), 31-62.
- [75]. Rosenson, R. S., & Koenig, W. ,2003, Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease, *The American journal of cardiology*, 92(1), 10-18.
- [76]. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., & Hennekens, C. H. ,1997, Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men, *The New England journal of medicine*, 336(14), 973–979. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>
- [77]. Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., & Rifai, N. ,2000, C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women, *The New England journal of medicine*, 342(12), 836–843. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>
- [78]. Sun, Z., Lin, C., Davidson, R., Dong, C., & Liao, Y. ,2008, Diagnostic value of 64-slice CT angiography in coronary artery disease: a systematic review, *European journal of radiology*, 67(1), 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.07.014>
- [79]. KALKAN, D. A. K., & BÜYÜKÖNER, D. D. E. E. KORONER ARTERLERDEKİ BİFURKASYON LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYAR TOMOGRAFİ İLE KONVANSİYONEL KORONER ANJİYOGRAFİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.
- [80]. <https://kayserisehir.saglik.gov.tr/TR,417187/anjiyo-unitesi.html>, [Ziyaret tarihi: 30 Kasım 2021].
- [81]. Ravenel, J. G., & McAdams, H. P. ,2003, Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax, *Radiologic clinics of North America*, 41(3), 475–489. [https://doi.org/10.1016/s0033-8389\(03\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0033-8389(03)00032-0)
- [82]. Bardo, D. M., & Brown, P. ,2008, Cardiac multidetector computed tomography: basic physics of image acquisition and clinical applications, *Current cardiology reviews*, 4(3), 231–243. <https://doi.org/10.2174/157340308785160615>
- [83]. <https://www.ankaraumuthastanesi.com.tr/cok-kesitli-bilgisayarli-tomografi-bt-1535-5> [Ziyaret tarihi: 30 Kasım 2021].

-
- [84]. Edelman R. R. ,2014, The history of MR imaging as seen through the pages of radiology, *Radiology*, 273(2Suppl),S181–S200.
<https://doi.org/10.1148/radiol.14140706>
- [85]. Edelman, R. R., Hesselink, J. R., & Zlatkin, M. B. ,1996, *Clinical magnetic resonance imaging*, Saunders,.
- [86]. Ahlström, H., Feltelius, N., Nyman, R., & Hällgren, R. ,1990, Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation, *Arthritis and rheumatism*, 33(12), 1763–1769. <https://doi.org/10.1002/art.1780331202>
- [87]. <https://www.bilimseldunya.com/mr-manyetik-rezonans/>, [Ziyaret tarihi: 3 Aralık2021].
- [88]. Farwell, M. D., Pryma, D. A., & Mankoff, D. A. ,2014, PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions, *Cancer*, 120(22), 3433–3445. <https://doi.org/10.1002/cncr.28860>
- [89]. Yanık, F. ,2012, Opere edilen intratorasik malignitelerde pozitron emisyon tomografisinin değeri.
- [90]. Nurili, F., Vural, G. U., & Aras, O. ,2015, Molecular Imaging Methods in Theranostic Platform/Teranostik Platformlarda Molekuler Goruntuleme Yontemleri, In *Nuclear Medicine Seminars* (Vol. 1, No. 2, pp. 120-128). Galenos Yayınevi Tic. Ltd..
- [91]. Matsumoto, K., Kitamura, K., Mizuta, T., Tanaka, K., Yamamoto, S., Sakamoto, S., Nakamoto, Y., Amano, M., Murase, K., & Senda, M. ,2006, Performance characteristics of a new 3-dimensional continuous-emission and spiral-transmission high-sensitivity and high-resolution PET camera evaluated with the NEMA NU 2-2001 standard, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(1), 83–90.
- [92]. <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/magnetic-resonance-imaging/mr-pet-scanner/biograph-mmr> , [Ziyaret tarihi: 3 Aralık2021].
- [93]. Taggart, M. P., Tarn, M. D., Esfahani, M. M., Schofield, D. M., Brown, N. J., Archibald, S. J., Deakin, T., Pamme, N., & Thompson, L. F. ,2016, Development of radiodetection systems towards miniaturised quality control of PET and SPECT radiopharmaceuticals, *Lab on a chip*, 16(9), 1605–1616. <https://doi.org/10.1039/c6lc00099a>
- [94]. Osman, H. ,2015, *Birleşik bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/CT) ile birleşik pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT) sistemlerinde tomografik görüntülere sistem yazılım parametrelerinin etkisinin incelenmesi* ,Master's thesis, Nükleer Bilimler Enstitüsü.

-
- [95]. BARIŞ, N., SİPAHİ, İ., & Tuzcu, E. M. ,2006, Koroner Aterosklerozun Görüntülenmesinde İnvasküler Ultrasonografi Beklentilerimizin Ne Kadarını Karşılıyor, *Fırat Tıp Dergisi*, 11(1), 1-5.
- [96]. Akdeniz, C., & Sezer, M., KORONER İÇİ ULTRASON (IVUS).
- [97]. Nicholls, S. J., Tuzcu, E. M., Crowe, T., Sipahi, I., Schoenhagen, P., Kapadia, S., ... & Nissen, S. E. ,2006, Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound, *Journal of the American College of Cardiology*, 47(10), 1967-1975.
- [98]. Isner, J. M., Kishel, J. O. A. N., Kent, K. M., Ronan Jr, J. A., Ross, A. M., & Roberts, W. C. ,1981, Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing, Angiographic--histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation*, 63(5), 1056-1064.
- [99]. White, C. W., Wright, C. B., Doty, D. B., Hiratza, L. F., Eastham, C. L., Harrison, D. G., & Marcus, M. L.,1984, Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis,*New England Journal of Medicine*, 310(13), 819-824.
- [100]. Ziada, K. M., Kapadia, S. R., Tuzcu, E. M., & Nissen, S. E. ,1999, The current status of intravascular ultrasound imaging, *Current problems in cardiology*, 24(9), 541-616.
- [101]. Scheffler, I. E. ,2001, A century of mitochondrial research: achievements and perspectives, *Mitochondrion*, 1(1), 3-31.
- [102]. Wallace, D. C. ,2008, Mitochondria as chi, *Genetics*, 179(2), 727-735.
- [103]. David C. Logan, The mitochondrial compartment, *Journal of Experimental Botany*, Volume 57, Issue 6, March 2006, Pages 1225–1243, <https://doi.org/10.1093/jxb/erj151>
- [104]. Attardi, G., & Schatz, G. ,1988, Biogenesis of mitochondria, *Annual review of cell biology*, 4(1), 289-331.
- [105]. Nass, M. M., & Nass, S. ,1963, Intramitochondrial fibers with DNA characteristics I. Fixation and electron staining reactions, *Journal of Cell Biology*, 19(3), 593-611.
- [106]. Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H., Coulson, A. R., Drouin, J., ... & Young, I. G. ,1981, Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, 290(5806), 457-465.
- [107]. Scheffler, I. E. ,2001, Mitochondria make a come back, *Advanced drug delivery reviews*, 49(1-2), 3-26.
- [108]. <https://www.mitomap.org/MITOMAP>, [Ziyaret tarihi: 25 Aralık 2021].

-
- [109]. Shadel, G. S., & Clayton, D. A. ,1997, Mitochondrial DNA maintenance in vertebrates, *Annual review of biochemistry*, 66(1), 409-435.
- [110]. Taanman, J. W. ,1999, The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1410(2), 103-123.
- [111]. Gershoni, M., Templeton, A. R., & Mishmar, D. ,2009, Mitochondrial bioenergetics as a major motive force of speciation, *Bioessays*, 31(6), 642-650.
- [112]. Zong, N. C., Li, H., Li, H., Lam, M. P., Jimenez, R. C., Kim, C. S., Deng, N., Kim, A. K., Choi, J. H., Zelaya, I., Liem, D., Meyer, D., Odeberg, J., Fang, C., Lu, H. J., Xu, T., Weiss, J., Duan, H., Uhlen, M., Yates, J. R., 3rd, ... Ping, P. ,2013, Integration of cardiac proteome biology and medicine by a specialized knowledgebase, *Circulation research*, 113(9), 1043–1053. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301151>
- [113]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4512> [Ziyaret tarihi: 30 Aralık 2021].
- [114]. Çolak, R. Marmara Bölgesi ve Kuzey Anadolu’da Yayılış Gösteren Mus Linneaus, 1758 (Mammalia: Rodentia) Cinsi Türlerinde Mitokondriyal DNA Sitokrom Oksidaz Alt Ünitesi 1 (CO1) ve Nükleer DNA Apolipoprotein B (APOB) Gen Bölgelerinin Analizi.
- [115]. Tsukihara, T., Aoyama, H., Yamashita, E., Tomizaki, T., Yamaguchi, H., Shinzawa-Itoh, K., Nakashima, R., Yaono, R., & Yoshikawa, S. ,1996, The whole structure of the 13-subunit oxidized cytochrome c oxidase at 2.8 Å, *Science (New York, N.Y.)*, 272(5265), 1136–1144. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1136>
- [116]. Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H., Coulson, A. R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., Schreier, P. H., Smith, A. J., Staden, R., & Young, I. G. ,1981, Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, 290(5806), 457–465. <https://doi.org/10.1038/290457a0>
- [117]. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MT-ND4> [Ziyaret tarihi: 5 Ocak 2022].
- [118]. Kadenbach, B., Münscher, C., Frank, V., Müller-Höcker, J., & Napiwotzki, J. ,1995, Human aging is associated with stochastic somatic mutations of mitochondrial DNA, *Mutation Research/DNAging*, 338(1-6), 161-172.
- [119]. Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. ,2005, Mitochondrial DNA mutations in human disease, *Nature Reviews Genetics*, 6(5), 389-402.
- [120]. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M. P., ... & Matsudaira, P. ,2008, *Molecular cell biology*, Macmillan.

-
- [121]. Carew, J. S., & Huang, P. ,2002, Mitochondrial defects in cancer, *Molecular cancer*, 1, 9. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-1-9>
- [122]. Aral, C., & Özer, A. ,2007, Mitochondrial DNA and cancer, *Marmara Medical Journal*, 20(2), 127-136.
- [123]. Chinnery, P. F., & Turnbull, D. M. ,2000, Mitochondrial DNA mutations in the pathogenesis of human disease, *Molecular medicine today*, 6(11), 425-432.
- [124]. HARMAN D. ,1956, Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *Journal of gerontology*, 11(3), 298–300. <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>
- [125]. Alexeyev, M. F. ,2009, Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species?, *The FEBS journal*, 276(20), 5768-5787.
- [126]. Srivastava, S. ,2017, The mitochondrial basis of aging and age-related disorders, *Genes*, 8(12), 398.
- [127]. Kazachkova, N., Ramos, A., Santos, C., & Lima, M. ,2013, Mitochondrial DNA damage patterns and aging: revising the evidences for humans and mice, *Aging and disease*, 4(6), 337–350. <https://doi.org/10.14336/AD.2013.0400337>
- [128]. Mecocci, P., MacGarvey, U., Kaufman, A. E., Koontz, D., Shoffner, J. M., Wallace, D. C., & Beal, M. F. ,1993, Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain, *Annals of neurology*, 34(4), 609–616. <https://doi.org/10.1002/ana.410340416>
- [129]. Farinati, F., Cardin, R., Degan, P., Rugge, M., Mario, F. D., Bonvicini, P., & Naccarato, R. ,1998, Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis, *Gut*, 42(3), 351–356. <https://doi.org/10.1136/gut.42.3.351>
- [130]. Davies, J., Cillard, J., Friguier, B., Cadenas, E., Cadet, J., Cayce, R., Fishmann, A., Liao, D., Bulteau, A. L., Derbré, F., Rébillard, A., Burstein, S., Hirsch, E., Kloner, R. A., Jakowec, M., Petzinger, G., Sauce, D., Sennlaub, F., Limon, I., Ursini, F., ... Davies, K. ,2017, The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases, *GeroScience*, 39(5-6), 499–550. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-0002-y>
- [131]. Naik, E., & Dixit, V. M. ,2011, Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production, *The Journal of experimental medicine*, 208(3), 417–420. <https://doi.org/10.1084/jem.20110367>
- [132]. Yu, E., Reinhold, J., Yu, H., Starks, L., Uryga, A. K., Foote, K., Finigan, A., Figg, N., Pung, Y. F., Logan, A., Murphy, M. P., & Bennett, M. ,2017, Mitochondrial Respiration Is Reduced in Atherosclerosis, Promoting Necrotic Core Formation and Reducing Relative Fibrous Cap Thickness, *Arteriosclerosis, thrombosis, and*

- [133]. Jacinto, TA, Meireles, GS, Dias, AT, Aires, R., Porto, ML, Gava, AL, Vasquez, EC, Pereira, T., Campagnaro, BP ve Meyrelles, SS ,2018, Monositlerde artan ROS üretimi ve DNA hasarı, yaşlanma ve aterosklerozun biyolojik belirteçleridir, *Biyolojik araştırma*, 51 (1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-018-0182-7>
- [134]. El-Kenawi, A., & Ruffell, B. ,2017, Inflammation, ROS, and Mutagenesis, *Cancer cell*, 32(6), 727–729. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.015>
- [135]. Colón, E., Strand, M. L., Carlsson-Skwirut, C., Wahlgren, A., Svechnikov, K. V., Cohen, P., & Söder, O. ,2006, Anti-apoptotic factor humanin is expressed in the testis and prevents cell-death in leydig cells during the first wave of spermatogenesis, *Journal of cellular physiology*, 208(2), 373–385. <https://doi.org/10.1002/jcp.20672>
- [136]. Niikura, T., Tajima, H., & Kita, Y. ,2006, Neuronal cell death in Alzheimer's disease and a neuroprotective factor, humanin, *Current neuropharmacology*, 4(2), 139–147. <https://doi.org/10.2174/157015906776359577>
- [137]. Muzumdar, R. H., Huffman, D. M., Calvert, J. W., Jha, S., Weinberg, Y., Cui, L., Nemkal, A., Atzmon, G., Klein, L., Gundewar, S., Ji, S. Y., Lavu, M., Predmore, B. L., & Lefer, D. J. ,2010, Acute humanin therapy attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in mice, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(10), 1940–1948. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.205997>
- [138]. Zheng, W., Zhang, C., Li, Y., Pearce, R., Bell, E. W., & Zhang, Y. ,2021, Folding non-homologous proteins by coupling deep-learning contact maps with I-TASSER assembly simulations, *Cell reports methods*, 1(3), 100014.
- [139]. Yang, J., Yan, R., Roy, A., Xu, D., Poisson, J., & Zhang, Y. ,2015, The I-TASSER Suite: protein structure and function prediction, *Nature methods*, 12(1), 7-8.
- [140]. Yang, J., & Zhang, Y. ,2015, I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions, *Nucleic acids research*, 43(W1), W174-W181.
- [141]. Kelley, L. A., Mezulis, S., Yates, C. M., Wass, M. N., & Sternberg, M. J. ,2015, The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis. *Nature protocols*, 10(6), 845-858.
- [142]. Cannings, C., & Edwards, A. W. ,1968, Natural selection and the de Finetti diagram, *Annals of human genetics*, 31(4), 421-428.
- [143]. Elston, R. C., & Forthofer, R. ,1977, Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in small samples, *Biometrics*, 536-542.

-
- [144]. Mendell, N. R., & Simon, G. A. ,1984, A general expression for the variance–covariance matrix of estimates of gene frequency: the effects of departures from Hardy–Weinberg equilibrium, *Annals of human genetics*, 48(3), 283-286.
- [145]. Sasieni, P. D. ,1997, From genotypes to genes: doubling the sample size, *Biometrics*, 1253-1261.
- [146]. Smith, C. A. ,1970, A note on testing the Hardy-Weinberg law. *Ann, Human Genetics*, 33, 377-383.
- [147]. Weir, B. S. ,1996, Methods for discrete population genetic data, *Genetic Data Analysis II*.
- [148]. https://www.ebi.ac.uk/Tools/st/emboss_transeq/ , [Ziyaret tarihi: 30 Aralık 2021].
- [149]. <https://zhanggroup.org/I-TASSER/>, [Ziyaret tarihi: 30 Aralık 2021].
- [150]. Ergeç, D.,2009, Mitokondriyal Dna mutasyonlarının Mesanenin yüzeyel Transizyonel hücreli Karsinomu Ile ilişkisinin araştırılması (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi.
- [151]. Salnikova, D., Orekhova, V., Grechko, A., Starodubova, A., Bezsonov, E., Popkova, T., & Orekhov, A. ,2021, Mitochondrial dysfunction in vascular wall cells and its role in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8990.
- [152]. Poznyak, A. V., Ivanova, E. A., Sobenin, I. A., Yet, S. F., & Orekhov, A. N. (2020). The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology*, 9(6), 137.
- [153]. Zakirov, F. H., Zhang, D., Grechko, A. V., Wu, W. K., Poznyak, A. V., & Orekhov, A. N.,2020, Lipid-based gene delivery to macrophage mitochondria for atherosclerosis therapy. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8(2), e00584.
- [154]. Wei, M., Gonzalez, C., Haffner, S. M., O'Leary, D. H., & Stern, M. P. ,1996, Ultrasonographically assessed maximum carotid artery wall thickness in Mexico City residents and Mexican Americans living in San Antonio, Texas: association with diabetes and cardiovascular risk factors, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(11), 1388-1392.
- [155]. Sobenin, I. A., Chistiakov, D. A., Sazonova, M. A., Ivanova, M. M., Bobryshev, Y. V., Orekhov, A. N., & Postnov, A. Y. ,2013, Association of the level of heteroplasmy of the 15059G>A mutation in the MT-CYB mitochondrial gene with essential hypertension, *World journal of cardiology*, 5(5), 132–140. <https://doi.org/10.4330/wjc.v5.i5.132>
- [156]. Zhu, Y., You, J., Xu, C., & Gu, X. ,2020, Mitokondriyal DNA 3777-4679 bölge mutasyonlarının Çin'de anneden kalıtılan temel hipertansif deneklerle

ilişkileri, *BMC medikal genetik* , 21 (1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01045-7>

- [157]. Sazonova, MA, Sinyov, VV, Ryzhkova, AI, Sazonova, MD, Khasanova, ZB, Shkurat, TP, Karagodin, VP, Orekhov, AN ve Sobenin, IA ,2019, Ateroskleroz ile ilişkili m.12315G>A ve m.1555G>A mtDNA Mutasyonları İçeren Sibirid Kültürlerin Oluşturulması, *Biyomoleküller* , 9 (9), 499. <https://doi.org/10.3390/biom9090499>
- [158]. Piao, L., Han, Y. ve Li, D. ,2014, Diyabet ve karotis aterosklerozu olan hastalarda adiponektin geni SNP45 ve uzun süreli oksidatif stres üzerine korelasyon çalışması, *Deneyisel ve tedavi edici tıp* , 8 (3), 707-712. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1808>
- [159]. DeBarmore, B., Longchamps, R. J., Zhang, Y., Kalyani, R. R., Guallar, E., Arking, D. E., & Young, J. H.,2020, Mitochondrial DNA copy number and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001204.)
- [160]. Risley, P., Jerrard-Dunne, P., Sitzer, M., Buehler, A., von Kegler, S., & Markus, H. S. ,2003, Promoter polymorphism in the endotoxin receptor (CD14) is associated with increased carotid atherosclerosis only in smokers: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS), *Stroke*, 34(3), 600-604.
- [161]. Uryga, A. K., & Bennett, M. R., 2016, Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *The Journal of physiology*, 594(8), 2115–2124. <https://doi.org/10.1113/JP270923>

EKLER

Ek 1. Hasta Grup ile Görüşme Formu Soruları

HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Adı Soyadı	
Doğum tarihi	
Cinsiyeti	
İzleyen hekim ve branş	
Ön tanı	
Kesin tanı	
Boy	
Kilo	
Alerji (gıda, ilaç ,plastik vs)	
Kan grubu	
Kronik hastalık	
Sürekli kullanılan ilaç	
Sigara	
Alkol	
Geçirdiği ameliyat öyküsü	
Hastane geliş sebebi	
Önceden yapılmış anjio öyküsü	
İlk belirtilerin başladığı tarih	
Anjio ile Teşhis tarihi	
Önemli tıbbi geçmiş öyküsü var mı ?	
Tıkalı bypas damar sayısı	
Alınan 2 ml kan Numune sayısı	



Ek 2. Gönüllü Grup İle Görüşme Formu Soruları

GÖNÜLLÜ TAKİP FORMU

Tarih:

Adı Soyadı	
Doğum tarihi	
Cinsiyeti	
Boy	
Kilo	
Alerji (gıda, ilaç ,plastik vs)	
Kan grubu	
Kronik hastalık	
Sürekli kullanılan ilaç	
Sigara	
Alkol	
Geçirdiği ameliyat öyküsü	
Önceden yapılmış anjio öyküsü	
Önemli tıbbi geçmiş öyküsü var mı ?	
Alınan 2 ml kan Numune sayısı	

Ek 3 Hasta Grubu Bilgilendirilmiş Onam Formu

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

SBÜ KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ TEZ VEYA TEZ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN
“BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU”

(Hasta Grubu)

Koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda aterosklerozun mitokondriyal DNA gen mutasyonu ile ilişkisinin araştırılması

Kayseri Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde koroner by-pass olan hastalarımızın kalp dokularında tıkanıklığa sebep olan ateroskleroz yapılar ile DNA gen değişimleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktayız. Atardamarların iç duvarında kolesterol ve plakların oluşması ile gelişen tıkanma ve sertleşme ateroskleroz olarak tanımlanmaktadır. Halk arasında damar sertliği olarak bilinen bu problem zamanla göğüs ağrısı ve kalp krizine neden olabilmektedir genetik ve edimsel faktörler sonucunda arterler içerisinde yağ dokusu birikmesi, arter iç duvarının deformasyona uğraması ve bunların sonucunda da tıkanıklık ve sertleşme problemleri açığa çıkması damar sertliği problemine yol açmaktadır. Damarlardaki kan yaşanan bu problemler nedeniyle ihtiyaç duyulan organlara gerekli zaman içerisinde ve ihtiyaç duyulan miktarda ulaştırılmaz. Özellikle kalp krizi ve beyin kanaması gibi en çok ölüme neden olan hastalıkların pek çoğunun altında yatan temel neden damar sertliğidir. Yaptığımız araştırmada ameliyatınız ile ilgili tedavi edici etki göstermeyecektir. Ameliyat hazırlığı aşamasında damarınıza takılacak branül ile 2 ml kan örneği alınacaktır. Aldığımız örnekler gerekli tedbirler çerçevesinde laboratuvar ortamımıza transfer edilecektir. Laboratuvarımızda kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıp tıkanıklığa sebep olan genetik bölgeler incelenecektir.



Bununla ilgili olarak size araştırmamıza dahil etmek için izninizi rica ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestiniz. Kararınızdan önce araştırmamız hakkında size bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Çalışmada bakılacak kan değerlerinin değerlendirilmesi Ahi Evran Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında gerçekleştirilecektir. İzin verdiğiniz takdirde size/hastanıza ait kayıtlar ismi gizli tutularak değerlendirilecek ve bir rapor hazırlanacaktır. Test sonuçları ile ilgili bilgiler yalnızca proje yürütücüsü Ali İhsan TEKİN'in kayıtlarında saklanacak ve bu şekilde size ait bilgiler tamamen gizli tutulacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tıbbi dergilerde yayımlansa dahi hasta isimlerine yer verilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılmanız için size ödeme de yapılmayacaktır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası riskler:

Girişimsel işleme bağlı damarlarınıza branül takılması ile ağrı, senkop, hematoma, ödem, enfeksiyon, flebit, periferik sinir hasarı ve alerji görülme olasılığı vardır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası yararlar:

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

Katılımcısı olduğunuz araştırmada plak dokularının genetik aktarım sonucu olup olmadığı belirlenecektir. Bir sonraki kuşaklara gen aktarımında gen mutasyonlarına maruz kalmanın önüne geçilebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Hastanın Beyanı)

“Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formundaki yukarıda belirtilen tüm açıklamaları okudum. Bu bilgilerden sonra Ali İhsan TEKİN ve Emre EBEM tarafından böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, Ali İhsan TEKİN ve Emre EBEM tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zordurumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.



İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanırsa annedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırıcıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Doktorun Adı:

İş Tel: Cep Tel:

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın Beyanı

Katılımcı

Adı/Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı/Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tarihi ve Saati: Hasta İle

Görüşen Hekim:

Adı/Soyadı:

Unvanı:



Klinik:

Tel:

İmza:

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

Ek 4 Gönüllü Grubu Bilgilendirilmiş Onam Formu

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

SBÜ KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ TEZ VEYA TEZ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN “BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU”

(Gönüllü Grubu)



‘Koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda aterosklerozun mitokondriyal DNA gen mutasyonu ile ilişkisinin araştırılması’

Kayseri Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniği olarak kalp dokularında tıkanıklığa sebep olan ateroskleroz yapılar ile DNA gen değişimleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktayız. Atardamarların iç duvarında kolesterol ve plakların oluşması ile gelişen tıkanma ve sertleşme ateroskleroz olarak tanımlanmaktadır.Halk arasında damar sertliği olarak bilinen bu problem zamanla göğüs ağrısı ve kalp krizine neden olabilmektedir.Genetik ve edimsel faktörler sonucunda arterler içerisinde yağ dokusu birikmesi,arter iç duvarının deformasyona uğraması ve bunların sonucunda da tıkanıklığı ve sertleşme problemlerine yol açmaktadır.Damarlardaki kan yaşanan bu problemler nedeniyle ihtiyaç duyulan organlara gerekli zaman içerisinde ve ihtiyaç duyulan miktarda ulaştırılmaz.Özellikle kalp krizi ve beyin kanaması gibi en çok ölüme neden olan hastalıkların pek çoğunun altında yatan temel neden damar sertliğidir.Yaptığımız araştırmada ateroskleroz durumunuz olsa bile tedavi edici etki göstermeyecektir.Araştırmamıza katmanız durumunda kolunuza turnike işlemi uygulanarak damarınıza enjektör yardımı ile girilip 2 ml kan örneği alınacaktır.Aldığımız örnekler gerekli tedbirler çerçevesinde laboratuvar ortamımıza transfer edilecektir.Laboratuvarımızda kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıp tıkanıklığa sebep olan genetik bölgeler incelenecektir.

Bununla ilgili olarak size araştırmamıza dahil etmek için izninizi rica ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestiniz. Kararınızdan önce araştırmamız hakkında size bilgilendirmek istiyoruz.Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.Çalışmada bakılacak kan değerlerinin değerlendirilmesi Ahi Evran Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında gerçekleştirilecektir. İzin verdiğiniz taktirde size/çocuğunuza ait kayıtlar ismi gizli tutularak değerlendirilecek ve bir rapor hazırlanacaktır.Test sonuçları ile ilgili bilgiler yalnızca proje yürütücüsü Ali İhsan TEKİN ve Emre EBEM kayıtlarında saklanacak ve bu şekilde size ait bilgiler tamamen gizli tutulacaktır.Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tıbbi dergilerde yayımlansa dahi hasta isimlerine yer verilmeyecektir.Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.Çalışmaya katılmanız için size ödeme de yapılmayacaktır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası riskler:

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

Girişimsel işleme bağlı damarlarınıza brantül takılması ile ağrı, senkop, hematoma, ödem, enfeksiyon, flebit, periferik sinir hasarı, alerji görülme olasılığı vardır.

Yapılacak araştırmanın getirebileceği olası yararlar:

Katılımcısı olduğunuz araştırmada plak dokularının genetik aktarım sonucu olup olmadığı belirlenecektir. Bir sonraki kuşaklara gen aktarımında gen mutasyonlarına maruz kalmanın önüne geçilebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Gönüllünün Beyanı)

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki yukarıda belirtilen tüm açıklamaları okudum. Bu bilgilerden sonra Ali İhsan TEKİN ve Emre EBEM tarafından böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Ali İhsan TEKİN ve Emre EBEM tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.



Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile armada kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zordurumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İsterdoğrudan, isterdolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

	<p style="text-align: center;">KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU</p>	
---	--	---

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda;herhangi bir saatte, hangi araştırıcıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Doktorun Adı:

İş Tel: Cep Tel:

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim.Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım.Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde Kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın Beyanı

Katılımcı

Adı/Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı/Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tarihi Ve Saati: Gönüllü

İle Görüşen Hekim:

Adı/Soyadı:

Unvanı:

Klinik:

Tel:

İmza:

KAEK-137-11-Tarih: Ocak 2020

Ek 5. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun onay evrağı



T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Kayseri Şehir Hastanesi

KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ - KAYSERİ ŞH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU I
26.11.2020 10:52 - 76397871 - 799 - E.309
00129708221

Sayı : 76397871/
Konu: Bilimsel Çalışma Yapma Talebi

Sayın: Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan TEKİN
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğı Uzmanı

Yardımcı araştırmacı, Emre EBEM ile yapmayı planladığımız “Kalp damar cerrahisinde yapılan ameliyatlarda ateroskleroz ile mitokondriyal DNA mutasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması” isimli çalışmanızı bütçesiz olarak yapmanız Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 13.11.2020 tarihli ve 44 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

Prof. Dr. İlhami ÇELİK
Başhekim

Ek: TUEK Kararı

Adres : Ş
Telefon :

Bilgi için:
e-Posta: ral

Evrakın elektronik imzalı suretine
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

u ile erişebilirsiniz.

Ek 6. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Karar Numarası

T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Kayseri Şehir Hastanesi

TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU TOPLANTISI

KARAR NO : 44
KARAR TARİHİ : 13.11.2020

23. Hastanemiz Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan TEKİN'in yardımcı araştırmacı Emre EBEM ile yapmayı planladığı "Kalp damar cerrahisinde yapılan ameliyatlarda ateroskleroz ile mitokondriyal DNA mutasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması" isimli çalışmasını bütçesiz olarak yapmasına;

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://>
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

kodu ile erişebilirsiniz.

Ek 7. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Katılımcı Listesi

Prof. Dr. Mustafa ATASOY
Eğitim Koordinatörü

Prof. Dr. Mustafa ATASOY
Eğitim Koordinatörü

Doç. Dr. Cem ARTAN
Tıp Eğitim Görevlisi

Doç. Dr. Emin SİLAY
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. Seyhan
Nükleer Tıp Kliniği

Dr. Öğr. Üye: Dr. Öğr. Üye:
Acil Tıp Kliniği

Uz. Dr. Öğr. Üye:
Çocuk Hastalıkları Kliniği Başasistanı

Evrakın elektronik imzalı suretine ilişkin bilgilerin
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

bilirsiniz.

Ek 8. Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurulunca Araştırma Başlığının Değiştirilmesinin Onay Evrağı



T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Kayseri Şehir Hastanesi



Sayı : 76397871/
Konu: İsim Değişikliği

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan TEKİN
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği Hekimi

13.11.2020 tarihli ve 44 nolu TUEK kararı ile uygun görülen “ Kalp damar cerrahisinde yapılan ameliyatlarda ateroskleroz ile mitokondriyal DNA mutasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması ” isimli çalışmanızın isminin Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurul Kararı doğrultusunda “ Koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda aterosklerozun mitokondriyal DNA gen mutasyonu ile ilişkisinin araştırılması “ olarak değiştirilmesi talebiniz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 08.01.2021 tarihli ve 46 nolu kararı ile uygun görülmüştür.

Prof. Dr. İlhami ÇELİK
Başhekim

Ek: TUEK Kararı

Adres : Şek
Telefon : (0

Bilgi için: Ç
e-Posta: c v.tr

Belge Doğrulama Kodu:
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

j-ebys

Ek 9. Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurulunca Başlık Değiştirilmesinin Karar Numarası

T.C.
KAYSERİ VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Kayseri Şehir Hastanesi

TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU TOPLANTISI

KARAR NO : 46
KARAR TARİHİ : 08.01.2021

8. Hastanemiz Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde görev yapmakta olan Dr. Öğrt. Üyesi Ali İhsan TEKİN, 13.11.2020 tarihli ve 44 nolu TUEK kararı ile uygun görülen "Kalp damar cerrahisinde yapılan ameliyatlarda ateroskleroz ile mitokondriyal DNA mutasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması" isimli çalışmasının isminin Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurul kararı doğrultusunda " Koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda aterosklerozun mitokondriyal DNA gen mutasyonu ile ilişkisinin araştırılması" olarak değiştirilmesine;

Ek 11. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Aterosklerozun Mitokondriyal DNA Gen Mutasyonu ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Kayseri Şehir Hastanesi
	AÇIK ADRESİ	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ali İhsan TEKİN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp Damar Cerrahisi Uzmanı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kayseri Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel İlaç Çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç Dışı Klinik Araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurulu Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Seyhan K.
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 12. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Yazısı ve Katılımcı Listesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Aterosklerozun Mitokondriyal DNA Gen Mutasyonu ile İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	ARAŞTIRMA BROŐURU		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI		Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLE Rİ	Karar No: 234	10.12.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Seyhan KARAÇAVUŐ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Seyhan KARAÇAVUŐ	Nükleer Tıp	Kayseri Şehir Hast.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Cem ARTAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem ÖZSOY	Göğüs Cerrahisi	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ali İhsan Günal	İç Hast./Nefroloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Serdal KORKMAZ	İç Hast./Hematoloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Emin SİLAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Mustafa ARGUN	Çocuk Sağlığı Kardiyoloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Mehmet KARA	Farmakoloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Mustafa Soner YILMAZ	Halk Sağlığı	Kayseri İl Sağ. MÜd.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Saliha KARAGÖZ EREN	Genel Cerrahi	Kayseri Şehir Hast.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Samet KARAHAHAN	İç Hast./Romatoloji	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
MÜ. Emre SAVA	Biyomedikal MÜh.	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Av. Özlem UĞUR	Avukat	Kayseri İl Sağ. MÜd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Mehmet KESTİROĞLU	Sivil Üye	Kayseri Şehir Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		

Etik Kurulu Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr
İmza:

İÇAVUŐ

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.