

Mangan süperoksit dismutaz Ala16Val gen polimorfizmlerinin koroner arter olaylarında koruyucu rollerinin araştırılması

Investigation of the preventative roles of manganese superoxide dismutase Ala16Val gene polymorphism in coronary artery events

Hale Atmaca,¹ Meliha Koldemir Gündüz,¹ Penbe Çağatay,² Mehtap Çevik,¹ Belgin Süsleyici Duman¹

¹Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Araştırmamızın amacı, mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) genine ait Ala16Val polimorfizminin koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerdeki genotip sıklıklarını belirlemek ve genotip-kalp damar hastalığı ve genotip-biyokimyasal parametreler ve serum MnSOD aktivitesi ile etkileşimin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntemler: MnSOD geni Ala16Val genotipleri kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile saptandı. Serum MnSOD aktivitesi ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: MnSOD geni Ala16Val polimorfizmi için genotip sıklıkları KAH grubunda C/C (Homozigot yabancıl tip), C/T (Heterozigot), T/T (Homozigot polimorfik tip) genotipler için sırasıyla %20.9, %41.9, %37.2 ve KAH olmayan grupta %15.5, %51.7, %32.8 olarak tespit edildi. Tüm çalışma grubundaki mitokondriyal MnSOD aktiviteleri, MnSOD geni Ala16Val genotiplerine göre karşılaştırıldığında CC genotip taşıyıcılarının en yüksek, TT genotip taşıyıcılarının en düşük MnSOD aktivitesine sahip olduğu belirlendi. Koroner arter hastalığı bulunmayan hastalarda MnSOD Ala16Val polimorfizminin yağsız vücut kütlesi ($p=0.01$) ve yağ kütlesi ($p=0.05$) üzerine anlamlı etkileri olduğu saptandı. Ala16Val polimorfizminin heterozigot genotipe sahip KAH hastalarında yağdan zengin gıdalarla beslenme alışkanlıkları diğer genotiplere kıyasla daha düşük iken, homozigot polimorfik genotipe sahip KAH hastalarının diğer genotiplere kıyasla proteinden fakir beslenme alışkanlıklarını benimsedikleri görüldü.

Sonuç: Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde, MnSOD Ala16Val genotipleri ile beslenme alışkanlıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunurken yağsız vücut kütlesi üzerinde etkili bulunmamıştır.

Anahtar sözcükler: Ala16Val polimorfizmi; koroner arter hastalığı; MnSOD geni.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to determine the genotypic frequencies of manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene Ala16Val polymorphism frequencies and to evaluate the effects of MnSOD Ala16Val variation over coronary artery disease (CAD) in which people, biochemical parameters and MnSOD activity.

Materials and methods: MnSOD gene Ala16Val polymorphisms were determined with quantitative polymerase chain reaction method. MnSOD activity in serum were determined by ELISA method.

Results: The MnSOD gene Ala16Val genotype frequencies were determined respectively as 20.9%, 41.9%, 37.2% for homozygous wild genotype (C/C), heterozygous genotypes (C/T), homozygous polymorphic genotype (T/T) in the CAD patients; whereas 15.5%, 51.7% and 32.8% for the patients without CAD. In total study group, C/C genotype carriers were detected to have the highest, whereas T/T genotype carriers were detected to have the lowest mitochondrial MnSOD activities when compared according to MnSOD gene Ala16Val genotypes. In the patients without CAD, MnSOD Ala16Val polymorphism was found to have significant effects on lean body mass ($p=0.01$) and fat mass ($p=0.05$). In CAD patients with Ala16Val polymorphism heterozygous genotype oil-rich eating habits were lower to that of other genotypes, whereas CAD patients with homozygous polymorphic genotype was detected to prefer protein-poor diet.

Conclusion: When all the study group was evaluated, MnSOD Ala16Val genotypes were not found to have statistically significant relationship with eating habits, but found to be effective only on lean body mass.

Keywords: Ala16Val polymorphism; coronary artery disease; MnSOD gene.

Geliş tarihi: 21 Ağustos 2015 **Kabul tarihi:** 22 Eylül 2015

İletişim adresi: Dr. Belgin Süsleyici Duman. Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 34722 Kadıköy, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0216 - 346 45 53 e-posta: belgin.susleyici@marmara.edu.tr

Genetik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan koroner arter hastalıkları (KAH) damar hastalıklarının da içine alan farklı hastalık gruplarını kapsar. Damar hastalıklarının temelinde yatan en önemli etken aterosklerozdur.^[1] Endoteldeki fonksiyon bozukluğu, lipid birikmesi, monosit ve trombositlerin etkileşmesi ile intima tabakasında yağ, hücre birikmesine neden olup koroner aterosklerotik plak oluşturur.^[2] Kadın ve erkeklerde tüm ölümlerin %33-50'sinin nedeni olan KAH, kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin ise %50-75'inin nedeni olarak saptanmıştır.^[3,4] Oksidatif stres, ateroskleroz ve ilgili kalp hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^[5-7] Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres, DNA mutasyonları oluşturmanın yanı sıra aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli etkiye sahiptir.^[8,9] Reaktif oksijen türevleri (ROT) damar duvarı hücrelerinin işlevini bozmaktadır. Reaktif oksijen türevleri lipid peroksidasyonu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'nin oksidasyonunu sağlayarak aterogenezi uyarır ve damar içi oluşan plakları endotel hücrelerinin apoptozunu uyararak stabilize eder.^[10-13] Oksidatif stres, özellikle LDL-kolesterollerin oksidatif modifikasyonları, KAH'de önemli rol oynayabilir.^[14] Hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler arter endoteli, düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen türevlerinin salınmasına neden olur.^[15] Reaktif oksijen türevleri, adezyon moleküllerinin anlatımları, vasküler düz kas hücre çoğalması ve göçü, endotelde programlı hücre ölümü, lipidlerin oksidasyonu okside-LDL (Ox-LDL), proteolitik matriks metalloproteinaz (MMP)'lerin aktivasyonu ve vazomotor aktivitede değişiklikler gibi aterogenezde rol alan olayları tetikleyebilir. Reaktif oksijen türevlerinin zararlarına karşı vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır.^[16] Serbest radikallerin vereceği zarara karşı koruyucu enzimler arasında ön plana çıkan enzimlerden biri süperoksit dismutaz (SOD)'dir. Oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin varlığı koroner arter örneklerinde SOD gibi antioksidan enzim aktivitelerindeki düşüş ile gösterilmiştir.^[17] Ayrıca hipertansif hastalarda kanda SOD aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Süperoksit dismutazın, *in vitro* olarak endotel disfonksiyonunu düzelttiği ve SOD benzeri maddelerin deney hayvanlarında kan basıncını düşürebildiği bilinmektedir.^[18,19] Süperoksit dismutazların kofaktörleri farklı olmak üzere Cu-ZnSOD (SOD1), mangan süperoksit

dismutaz (MnSOD) (SOD2) ve ECSOD (SOD3) olarak üç farklı çeşidi bulunur.^[20] İnsan Mn-SOD enzimi homotetramer yapıda olup 22-kD'luk her monomeri aktif bölgesinde bir mangan atomu bulundurmaktadır.^[21] Mangan süperoksit dismutaz sitoplazmada yer alan endojen antioksidatif bir enzim olup transkribe edildikten sonra mitokondriye iletir^[22,23] ve süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve oksijene indirir. Böylelikle mitokondride serbest radikalleri temizleyerek oksidatif strese karşı savunma sağlar.^[24] Mangan süperoksit dismutaz sentezi oksidatif stres, hipoksi, sitokinler [interlökin (IL)-1, IL-4, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)], lipopolisakkarit (LPS) ve alkol ile artırılabilir.^[25,26] Ayrıca MnSOD'un ateroskleroz ve kalp damar hastalıklarında oluşan kırılğan plakların oluşumunu engelleyici rolü bulunduğu da bilinmektedir.^[27] Yapılan çalışmalar, MnSOD'un kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisini, makrofajların okside LDL aracılı apoptozunu engelleyerek,^[28,29] endotel fonksiyon bozukluğunu inhibe ederek^[30] ya da endotel hücreleri tarafından LDL oksidasyonunu önleyerek gerçekleştirdiği öngörülmektedir.^[31]

Mangan süperoksit dismutazın iki adet genetik varyantı fonksiyonların yürütülmesinde etkilidir. Mangan süperoksit dismutazın en dikkat çekici polimorfizmi, mitokondri hedefleyici bölgede yer alan sinyal peptidinin 16. aminoasidini kodlayan Alanin (GCT)-Valin (GTT) değişimi ile sonuçlanan C>T varyasyonundan kaynaklandığı bilinmektedir.^[31] Bu değişim MnSOD'un mitokondriyal hedefleme bölgesinin yapısal özelliğini değiştirerek oksidatif hasara karşı savunmadaki gücünün azalmasına yol açar.^[23,32] Mangan süperoksit dismutaz polimorfizmi ile oksidatif hasara bağlı gelişen kronik hastalığın ilişkili olduğuna dair veriler bulunsa da MnSOD aktivitesindeki değişikliklerin farklı MnSOD genotipleri ile ilişkili olup olmadığı ve genotiplerin patolojik fonksiyonları halen araştırma konusudur.^[23,32,33] Mangan süperoksit dismutaz genine ait pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Mangan süperoksit dismutaz, mitokondriyal sinyal dizi (MSD) gen bölgesinde enzimin çalışmasını etkileyen polimorfik bölgeye sahiptir. Bunlar 3. ekzonda 58. pozisyonda izolösin/treonin (ACA→ATA), 60. pozisyonda lösin/fenilalanin (CTT→TTT) polimorfizmleridir. Enzimin prekürsörünün 16. kodonda genetik dimorfizmi, enzimin MSD'sinde alanin (Ala)/valin (Val) dönüşümüne yol açar.

Aktif enziminin -9. pozisyonunda alanin/valin dönüşümü olduğu için bu polimorfizm A-9V MnSOD polimorfizmi olarak da adlandırılır.^[26] Alanin içeren MSD, α -heliks ikincil yapısına sahiptir ve mitokondri içerisine engelsiz girebilir. Mangan süperoksit dismutaz geninin 2. ekzonunda bir baz çiftinde sitozin yerine timin gelmesi durumunda (GCT→GTT), MSD'nin 16. pozisyonunda Ala yerine Val geçer.^[34] Dolayısıyla, enzimin ikincil yapısı α -heliksten, β -kırmalı tabakaya değişir.^[23,32] Böylelikle, enzimin V izoformu mitokondriye taşınırken iç mitokondriyal membran tarafından durdurulmuş olur ve sonuç olarak aktif enzim miktarında azalma meydana gelir. V-MnSOD prekürsörünün mitokondriye MnSOD aktivitesi değişerek mitokondriyal elektron transport zincirinde üretilen ROT'a karşı etkin mücadele sağlamaz.^[35] Mitokondride MnSOD enziminin yeterli olmamasından dolayı seviyesi artan süperoksit anyonu, nitrik oksit ile reaksiyona girerek nitrojen metabolitlerin oluşmasıyla solunum zincirini inaktive eder.^[36] Nitrik oksitin yanında O²-mitokondrideki demir-sülfür kümeleri ile de reaksiyona girerek demir serbest hale geçer ve bu organel için son derecede önemli olan Fe-S kümeleri etkisiz hale gelir.^[37] Kalp hastalıklarına karşı savunma birkaç aşama gösterir. Birincil savunma, hücre içi antioksidanlarla [SOD, katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon redüktaz (GSH-redüktaz), vb.] sağlanırken ikincil savunma, lipolitik ve proteolitik enzimlerle (proteaz, fosfolipaz, vb.), üçüncül savunma ise oksidatif stres sonucunda artan ROT'larla başa çıkabilmek amacıyla hücre içi antioksidanların üretiminin artırılmasıdır.^[8]

Bu çalışmada MnSOD genine ait Ala16Val polimorfizminin koroner arter hastalığı olan kişilerdeki genotip sıklıkları belirlenmiş olup ve genotip-kalp damar hastalığı ve genotip-biyokimyasal parametreler (kan yağları, yağ kütlesi, vücut kütle indeksi (VKİ), boy, kilo, açlık kan şekeri) ve serum MnSOD aktivitesi ile etkileşimi tespit edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu

Kırk üç koroner arter hastası (hasta grubu) (15 erkek, 28 kadın; ort. yaş 58.8±1.8 yıl; dağılım 33-82 yıl) ve 58 koroner arter hastası olmayan birey (kontrol grubu) (26 erkek, 32 kadın; ort. yaş

54.1±2.0 yıl; dağılım 18-79 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki kişiler arasında akrabalık ilişkisi bulunmamasına dikkat edildi. Hasta ve kontroller yaş, cinsiyet, vücut yağı ve VKİ değerleri açısından eşleştirilerek seçildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler çalışmanın amacı konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Hastaların yaş, boy, kilo, sigara, içki, alışkanlıkları soru cevap tarzında kaydedildi. Glisemik yükler hasta grubundaki bireylere ait beslenme alışkanlıklarına göre "International table of glyceic index and glyceic load" kriterlerine uygun şekilde^[38] hesaplandı. Böylece araştırmaya katılan bireylerin, glisemik yük değerleri, besin yoluyla alınan karbohidratların kalite ve miktarları belirlendi. Hesaplanan her bir glisemik yük ünitesi glikozdan elde edilen 1 gr karbonhidrata eşdeğer kabul edildi. Ayrıca hastaların, kendilerinde ve ailelerinde diyabet, kalp hastalığı, anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı bilgisi kaydedildi. Çalışmanın etik kurul izni Marmara Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Biyokimyasal analizler

Hasta ve kontrollere ait örneklerin total-kolesterol, LDL-kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri için biyokimyasal analizleri yapıldı. Şişmanlığı değerlendirmede, VKİ Quatelet's [ağırlık (kg) / uzunluk x 2 (m²)] formülü kullanıldı. Vücut kütle indeksi 25 ve üzeri olan kişiler şişman olarak değerlendirildi.

DNA izolasyonu ve genotipleme

Hasta ve kontrol grubuna ait kişilerden K3-EDTA'lı tüplere alınan ve kullanımlarına kadar -20 °C'de saklanan venöz kan örneklerinden "High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche" protokolü^[39] ile ve yüksek tuz konsantrasyonları^[40] yöntemleri kullanılarak genomik DNA'lar izole edildi. Daha sonra LightCycler nano (Roche Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPZR) cihazına uygun LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ve Simple prob (TibMol-Biol, Berlin, Germany) kullanılarak MnSOD geni Ala16Val genotipleri belirlendi. Genotipler erime eğrisi (Melting curve) analizi kullanılarak, uygun erime sıcaklıklarının incelenmesiyle belirlendi. Erime eğrileri homozigot yabancı tip Ala16Val DNA'sı için 68.36 °C; polimorfik Ala16Val DNA'sı için

ise 60.44 °C olarak belirlendi. Mangan süperoksit dismutaz Ala16Val genotiplerinin belirlenmesindeki tüm uygulamalarda LightCycler® Nano SW 1.0 yazılımı kullanıldı. Heterozigot kontrol DNA bilinmeyen örnekler ile doğru bir karşılaştırma yapmak için kullanıldı. Her bir PZR çalışması bir negatif kontrol içeriyordu. On dakika 95 °C'de denatürasyon sonrası amplifikasyon 95 °C'de 10 saniye, 60 °C'de 10 saniye; 72 °C 15 saniye şeklinde 45 siklus olarak gerçekleştirildi. Erime programı üç adım içermektedir: 30 saniye süreyle 95 °C'de denatüre etme, iki dakika süreyle 40 °C'de renature etme ve daha sonra sıcaklığın bir fonksiyonu olarak, hibritlerin erimesi ile oluşan floresan düşüşünün izlenmesine olanak verecek şekilde sıcaklık 75 °C'ye yükseltildi. Daha sonra takip eden soğutma aşaması 30 saniye süreyle 40 °C'de gerçekleştirildi. Erime eğrileri genotiplerinin değerlendirilmesini sağlayan Light-Cycler Nano SW 1.0 Instrument analysis yazılımı ile otomatik olarak floresan piklerine dönüştürüldü. Sonuçlar homozigot yaygın genotipin sonuçlarını doğruladı ve heterozigot numuneler için iki kez tekrarlandı.

MnSOD aktivitesinin ELİSA ile belirlenmesi

Serum mitokondriyal MnSOD aktivitesi sandviç ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile saptandı.

İstatistiksel analizler

Elde ettiğimiz veriler Windows için PASW 17.0 versiyon yazılım programı ile analiz edildi (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Tanımlayıcı değerler ortalama \pm standart hata (SH) ve medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normalde uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Gruplar (koroner arter hastası ve koroner arter hastası olmayan) arasındaki karşılaştırmada normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile yapıldı [homozigot polimorfik tip (T/T) için %35, heterozigot (T/C) için %55 ve homozigot yabanil tip (C/C) için %20]. Değişkenler normal dağılım göstermediği için karşılaştırmasında Kruskal

Wallis test, ikili karşılaştırmalarında ise bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U test kullanıldı (anlamlılık düzeyi $p < 0.016$ olarak kabul edildi). Mangan süperoksit dismutaz geni Ala16Val polimorfizminin KAH'deki etkileri ve oluşumunu öngörmeye belirleyici olabilecek değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda MnSOD Ala16Val geni polimorfizmi için genotip sıklıkları C/C, C/T, T/T genotipler için hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %20.9, %41.9, %37.2 ve %15.5, %51.7, %32.8 olarak tespit edildi. Mangan süperoksit dismutaz Ala16Val genotip sıklıkları çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmadı ($\chi^2 = 0.741$, $p = 0.493$). Hasta ve kontrol grupları içerisinde en sık gözlenen genotip heterozigot (C/T) tip olarak bulundu.

Koroner arter hastası olan ve olmayan kişilerde şişmanlık, tip 2 diyabet, hipertansiyon ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Kilo, yağsız vücut kütlesi, trigliserid ve HDL ölçümleri hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Bel çevresi ($p < 0.001$), VKİ ($p < 0.001$), yağ kütlesi ($p < 0.001$), LDL ($p < 0.001$), sistolik kan basıncı ($p < 0.001$), diyastolik kan basıncı ($p < 0.001$) ve total kolesterol ($p < 0.01$) ölçümleri hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayan kişilerden oluşan tüm çalışma grubumuzda MnSOD Ala16Val genotipleri arasında mitokondriyal MnSOD aktiviteleri incelendiğinde; genotiplerin arasında anlamlı bir farklılık bulunduğu ($p = 0.001$) ve homozigot yabanil tipte en yüksek, homozigot polimorfik tipte ise en düşük MnSOD aktiviteleri saptandı (Tablo 2).

Karbonhidratlı beslenme sonucu oluşan glisemik yük, hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunda glisemik yük değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.504$).

Yağ ($p = 0.581$) ve protein ($p = 0.044$) kullanımları, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 1. Tüm çalışma grubunda şişmanlık, tip 2 diyabet, hipertansiyon ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler

	Hasta grubu (n=43)			Kontrol grubu (n=58)			p
	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.	
Kilo (kg)	80.86±2.28	82	56-99	68.51±1.82	66.50	41-110	0.735
Yaş (yıl)	58.83±1.83	58	33-82	54.10±2.01	58	18-79	0.365
Boy (m)	1.61±0.01	1.60	1.40-1.80	1.62±0.01	1.60	1.40-1.85	0.735
Bel çevresi (cm)	100.43±2.61	101.05	72-125	82.32±3.06	77.50	67-113	0.0001**
VKİ (kg/m ²)	31.10±0.98	31.16	21.33-42.29	25.97±0.67	23.93	17.74-42.06	0.0001**
YVK (kg)	50.34±1.11	50.97	40.83-63.73	47.51±0.90	46.91	32.50-69.32	-
YK (kg)	30.51±1.62	30.69	12.19-45.68	21.00±1.16	18.04	7.17-46.47	0.0001**
T-Kol (mg/dL)	211.96±7.78	210.63	124-295	181.29±9.95	180	104.00-336.81	0.006*
TG (mg/dL)	135.83±12.26	120	55.79-383	120.05±8.78	111.59	70-250	0.176
HDL-Kol (mg/dL)	47.23±2.46	48.16	30-76.95	51.09±2.50	49.87	33.50-69.58	0.189
LDL-Kol (mg/dL)	117.83±10.17	122.50	30.15-221	65.22±7.34	47.16	27.74-125	0.0001**
SKB (mmHg)	148.89±4.22	140	100-190	128.54±5.43	120	100-220	0.0001**
DKB (mmHg)	85.89±2.12	85	60-110	75.00±1.99	70	60-100	0.0001**

Ort.±SH: Ortalama ± standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; VKİ: Vücut kütle indeksi; YVK: Yağsız vücut kütlesi; YK: Yağ kütlesi; T-Kol: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; * p<0.01; **p<0.001.

Hasta grubunda en sık rastlanan hastalık hipertansiyon (%92.9), şişmanlık (%85.7), metabolik sendrom (%78.6), tip 2 diyabet (%67.9), karın bölgesinde şişmanlık (%67.9), dislipidemi (%50.0) olarak saptanırken; kontrol grubunda hipertansiyon (%20.8), şişmanlık (%33.3), metabolik sendrom (%12.5), tip 2 diyabet (%16.7), karın bölgesinde şişmanlık (%26.1), dislipidemi (%29.2) olarak belirlendi (Tablo 4).

Mangan süperoksit dismutaz genotiplerinin ANOVA ile yağsız vücut kütlesi üzerine anlamlı etkisi saptandı (p=0.018). Genotipler Mann-Whitney U testi ile ikili olarak parametrelere etkileri açısından karşılaştırıldığında Heterozigot bireylerdeki yağsız VKİ'nin homozigot yabancı tip genotipteki kişilere oranla daha düşük olduğu tespit edildi (p=0.013) (Tablo 5).

Kontrol grubunda MnSOD Ala16Val genotiplerinin yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi üzerine etkisi saptandı. Heterozigot genotipe sahip koroner arter hastası olmayan bireylerdeki yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesi değerleri yabancı tip genotipe sahip olanlara kıyasla daha düşük olarak belirlendi (p<0.05) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Çalışmamızda MnSOD geni Ala16Val polimorfizmlerinden heterozigot genotiplerin sıklığı, homozigot yabancı tip ve homozigot polimorfik tipteki genotiplerin sıklığından yüksek olarak saptandı. Chen ve ark.^[41] 168 bireyden oluşan Çin popülasyonunda yapmış oldukları çalışmada, MnSOD geni Ala16Val, glutatyon peroksidaz-1 geni Pro198Leu ve katalaz geni -262C/T polimorfizmlerinin tip 2 diyabetli koroner arter hastası ve tip 2 diyabetli koroner arter hastası olmayan kontrol gruplarında genotip etkilerini araştırmışlar ve Ala16Val polimorfizmine ait genotip sıklıklarını hasta grupta, T/T için %79.5, T/C için %20.5 ve C/C için %0; kontrol grubunda ise T/T için %76.5, T/C için %21.2 ve C/C için %2.3 olarak saptamışlardır. Sonuç olarak KAH olan ve KAH olmayan çalışma gruplarında Ala16Val genotip sıklıklarını istatistiksel olarak farklı bulmamışlardır. Yang ve ark.^[42] 2008 yılında Çin popülasyonunda yapmış oldukları 147 koroner arter hastası ve 108 koroner arter hastası olmayan bireylerden oluşan bir çalışmada, MnSOD geni Ala16Val polimorfizminin koroner arter

Tablo 2. Tüm çalışma grubunda MnSOD Ala16Val polimorfizminin mitokondriyal MnSOD aktivitesi üzerine etkileri

	MnSOD Ala16Val genotip sıklıkları		
	Homozigot yabancı tip (C/C), (n=18)	Heterozigot (C/T), (n=48)	Homozigot polimorfik tip (T/T), (n=35)
	Ort.±SH	Ort.±SH	Ort.±SH
MnSOD aktivitesi (U/mg protein)	534.2±70.4	289.4±92.34	28.5±61.7

MnSOD: Mangan süperoksit dismutaz; Ort.±SH: Ortalama ± standart hata.

Tablo 3. MnSOD gen polimorfizminin belirlenmesinde beslenme yoluyla alınan yağ ve protein kullanımına etkisi

	MnSOD Ala16Val genotip sıklıkları				p
	Hasta grubu		Kontrol grubu		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yağ kullanım derecesi					
1	13	43.3	6	8.5	0.581
2	8	26.7	13	18.3	
3	6	20.0	3	2.8	
4	-	-	-	-	
5	-	-	-	-	
6	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	
8	-	-	-	-	
9	-	-	-	-	
10	-	-	-	-	
Protein kullanım derecesi					
1	4	13.3	4	5.6	0.044*
2	8	26.7	10	14.1	
3	3	10.0	5	7	
4	5	16.7	-	-	
5	2	6.7	2	2.8	
6	3	10.0	-	-	
7	-	-	-	-	
8	-	-	-	-	
9	-	-	-	-	
10	-	-	-	-	

MnSOD: Mangan süperoksit dismutaz; * p<0.05.

hastalıklarına etkisini araştırmışlardır. Ala16Val polimorfizmine ait genotip sıklıklarını hasta grubunda, T/T için %80.9, T/C için %4.7 ve C/C için %14.2; kontrol grubunda T/T için %50, T/C için %33.3 ve C/C için %16.7 olarak saptamışlardır. Çalışma sonucunda Ala16Val genotip sıklıklarını KAH olan ve KAH olmayan çalışma gruplarında Ala16Val genotip sıklıklarını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (p=0.01). Tian ve ark.^[43] Çin popülasyonunda yapmış oldukları 269 erken KAH, 278 geç başlayan KAH ve 299 KAH olmayan bireyden oluşan çalışmalarında, SOD2 geninde C47T polimorfizminin KAH ile

ilişkisini araştırmışlar ve Ala16Val polimorfizmine ait genotip sıklıklarını erken KAH grubunda T/T için %76.8, T/C için %22.7 ve C/C için %0.5; geç başlayan KAH grubunda T/T için %67.6, T/C için %32 ve C/C için %0.4; KAH olmayan kontrol grubunda T/T için %66.2, T/C için %32.1 ve C/C için %1.7 olarak saptamışlardır (p=0.111). Kontrol grubunda karşılaştırıldığında mutant genotipini (CC+TC) erken KAH grubundan anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır (p=0.01). Ancak geç başlayan KAH grubunda aynı sonuca ulaşamamışlardır (p=0.72). Elde ettikleri verilere göre CC+TC genotipinin KAH riskini azaltabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca Ala16Val genotip sıklıklarını çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Gottlieb ve ark.^[44] Güney Brezilya popülasyonunda yapmış oldukları çalışmada ise, MnSOD geni Ala16Val polimorfizmi ve okside LDL düzeyleri ile KAH risk faktörleri arasındaki ilişkiyi 54-85 yaş arası, 70 erkek ve 182 kadın toplam 252 kişiden oluşan bir çalışma grubunda incelemişler. Ox-LDL ≥ 0.5 nmol/mg apoprotein olan bireyleri üst düzey grubu olarak; (HLG, n=82) ve Ox-LDL < 0.5 nmol/mg apoprotein olan bireyleri de beklenen düzeyde grubu olarak kabul etmişlerdir (ELG, n=170). Ala16Val polimorfizmine ait genotip sıklıklarını HLG grubunda T/T için %32.4, T/C için %59.5 ve C/C için %8.1; ELG grupta T/T için %26.2, T/C için %49.2 ve C/C için %24.6 olarak saptamışlardır.^[44] Kırk üç KAH ve 58 KAH olmayan kişide yaptığımız çalışmamızda, literatürde yer alan çoğu çalışmada olduğu gibi MnSOD geni Ala16Val genotip sıklıklarının dağılımı KAH ve KAH olmayan gruplarda istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmadı.

Landmeser ve ark.^[45] KAH'li bireylerde MnSOD aktivitesini ölçtükleri çalışmalarında, KAH hastalarındaki aktivite ile sağlıklı kontroller arasında

Tablo 4. Tüm çalışma grubuna ait hastalık profilleri

	Çalışma grupları				p	χ^2
	Hasta grubu		Kontrol grubu			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
Hipertansiyon	26	92.9	5	20.8	0.0001**	27.845
Şişmanlık	24	85.7	8	33.3	0.0001**	14.981
Tip 2 diyabet	19	67.9	4	16.7	0.0001**	13.729
Dislipidemi	14	50.0	7	29.2	0.162	2.330
Metabolik sendrom	22	78.6	3	12.5	0.0001**	22.599
Abdominal şişmanlık	19	67.9	6	26.1	0.005*	8.816

* p<0.01; ** p<0.001; Çalışma gruplarında gözlenen hastalıkların sıklıkları ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 5. Tüm çalışma grubunda MnSOD Ala16Val genotiplerinin şişmanlık, tip 2 diyabet, hipertansiyon ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkili parametreler üzerine etkileri

	MnSOD Ala16Val genotip sıklıkları						p			
	Homozigot yabamlı tip (C/C), (n=18)		Heterozigot (C/T), (n=48)		Homozigot polimorfik tip (T/T), (n=35)					
	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.				
Kilo (kg)	75.66±3.63	75	56-99	69.88±2.24	69	42-90	75.51±2.59	73	54-110	0.214
Yaş (yıl)	59.19±3.75	62.50	24-82	54.87±2.13	56	18-77	54.86±2.53	59.50	23-78	0.542
Boy (m)	1.66±0.02	1.64	1.52-1.84	1.59±0.01	1.58	1.4-1.8	1.64±0.01	1.65	1.44-1.85	-
Bel çevresi (cm)	93.57±6.17	100	72-111	92.03±3.46	95	67-125	92.79±3.47	91	72-108	0.928
VKİ (kg/m ²)	27.51±1.54	26.25	21.33-42.29	27.50±0.94	25.20	17.74-40.81	28.06±0.87	27.68	22.49-42.06	0.722
YVK (kg)	51.06±1.56	49.46	43.80-63.73	46.52±0.92	45.53	32.50-61.01*	50.23±1.34	49.47	40-69.32	0.018*
YK (kg)	24.60±2.62	22.58	12.19-44.14	23.35±1.61	20.57	7.17-45.68	25.28±1.57	24.93	13.56-46.47	0.606
T-Kol (mg/dL)	200.76±12.58	195.5	170-247	195.09±9.55	192.50	104-336.8	200.9±11.29	193	115-295	0.842
TG (mg/dL)	128.24±9.95	123.5	94-160	138.32±12.17	115.20	77-383	110.03±9.00	109	55.79-194.92	0.258
HDL-Kol (mg/dL)	51.60±5.58	52	33.64-74	48.55±2.19	48.66	32-69.58	48.94±3.56	46	30-76.95	0.893
LDL-Kol (mg/dL)	107.25±12.35	108.5	59.53-147	84.80±9.86	67.76	24.74-177	103.05±14.73	105	30.15-221	0.420
SKB (mmHg)	148.57±7.69	140	120-180	138.67±4.67	130	100-190	136.93±7.82	130	100-220	0.367
DKB (mmHg)	87.14±2.64	85	80-100	79.67±2.11	80	60-100	80.33±3.53	80	60-110	0.168

MnSOD: Mangan süperoksit dismutaz; Ort.±SH: Ortalama ± standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; VKİ: Vücut kitle indeksi; YVK: Yağsız vücut kütlesi; YK: Yağ kütlesi; T-Kol: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; * p<0.05.

Tablo 6. Koroner arter hastası olmayan çalışma grubunda MnSOD Ala16Val genotiplerinin şişmanlık, tip 2 diyabet, hipertansiyon ile ilişkili göstergeler ve demografik özellikler ile ilişkili parametreler üzerine etkileri

	MnSOD Ala16Val genotip sıklıkları						p			
	Homozigot yabamlı tip (C/C), (n=9)		Heterozigot (C/T), (n=30)		Homozigot polimorfik tip (T/T), (n=19)					
	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.	Ort.±SH	Medyan	Min.-Maks.				
Boy (m)	1.69±0.02	1.69	1.60-1.82	1.60±0.01	1.58	1.40-1.80	1.63±0.02	1.62	1.45-1.85	0.029*
Bel çevresi (cm)	93.57±6.17	100	72-111	92.03±3.46	95	67-125	92.79±3.47	91	72-108	0.083
VKİ (kg/m ²)	26.03±1.30	24.91	21.79-33.98	25.07±0.99	23.45	17.74-40.81	27.47±1.15	27.44	22.49-42.06	0.158
YVK (kg)	51.06±1.56	49.46	43.80-63.73	46.52±0.92	45.53	32.50-61.01	50.23±1.34	49.47	40-69.32	0.010*
YK (kg)	22.94±2.73	21.53	13.86-37.53	18.73±1.54	15.56	7.17-37.53	23.93±2.14	22.31	13.56-46.47	0.05*
T-Kol (mg/dL)	Veri yok	Veri yok	179.57±13.55	179.57±13.55	180	104-336.8	182.89±16.37	175.17	115-258	0.805
TG (mg/dL)	Veri yok	Veri yok	125.96±11.14	125.96±11.14	112.48	89-250	111.12±16.31	94.76	70-194.5	0.290
HDL-Kol (mg/dL)	Veri yok	Veri yok	50.82±3.19	50.82±3.19	49	33.5-69.58	50.96±4.90	56	35-66.88	0.972
LDL-Kol (mg/dL)	Veri yok	Veri yok	56.30±8.58	56.30±8.58	39.81	24.74-125	75.95±12.29	81	30.15-112	0.169
SKB (mmHg)	Veri yok	Veri yok	121.87±4.25	121.87±4.25	115	100-160	137.85±14.55	130	100-220	0.180
DKB (mmHg)	Veri yok	Veri yok	72.81±1.88	72.81±1.88	70	60-90	77.85±4.86	70	65-100	0.599
Glisemik yük	Veri yok	Veri yok	77.47±1.37	77.47±1.37	75	69-87	77.83±2.89	77.5	68-88	0.907
Yağ (beslenme ile alınan)	Veri yok	Veri yok	1.93±0.15	1.93±0.15	2	1-3	1.5±0.22	1.5	1-2	0.135
Protein (beslenme ile alınan)	Veri yok	Veri yok	2.60±0.28	2.60±0.28	2.60	1-5	1.67±0.33	1.50	1-3	0.061

MnSOD: Mangan süperoksit dismutaz; Ort.±SH: Ortalama ± standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; VKİ: Vücut kitle indeksi; YVK: Yağsız vücut kütlesi; YK: Yağ kütlesi; T-Kol: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL-Kol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-Kol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; * p<0.05.

anlamli bir farklılık bildirmemişlerdir. Fujimoto ve ark.^[46] ise mitokondriyal MnSOD Ala16Val genotiplerinin SOD aktivitesi üzerine etkilerini araştırmışlar ve homozigot yabancı ve heterozigot genotipteki kişilerin SOD aktivitelerinin homozigot polimorfik genotipli kişilere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0.0001$). İşbir ve ark.^[47] açık kalp ameliyatına yanıt olarak MnSOD Ala16Val polimorfizmine bağlı antioksidatif kapasite değişimlerini araştırdıkları çalışmalarında, homozigot yabancı tipteki koroner arter baypas greft ameliyatı geçiren hastalarından homozigot yabancı tipte genotip ierenlerdeki MnSOD seviyelerini en yüksek seviyede, homozigot polimorfik genotiptekilerin ise en dűşük seviyede olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da Fujimoto ve ark.^[46] ile İşbir ve ark.^[47] sonuçlarına benzer şekilde homozigot yabancı tipteki genotiplerde homozigot polimorfik tipteki genotiplerin taşıdığı MnSOD seviyelerinden daha yüksek düzeylerde MnSOD aktiviteleri tespit edildi. Bu veriler homozigot polimorfik genotip taşıyıcılarındaki antioksidatif kapasitenin diğer genotiplere kıyasla belirgin olarak azaldığını göstermektedir.

Chen ve ark.^[41] tip 2 diyabetli KAH hastası ve tip 2 diyabetli KAH olmayan kontrol grubunda MnSOD geni Ala16Val genotip sıklıklarını belirledikleri çalışmada Ala16Val genotiplerinin biyokimyasal parametreler (açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol) üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit etmemişlerdir. Tian ve ark.^[43] KAH hastası ve KAH olmayan kontrol grubunda SOD2 geninde C47T genotip sıklıklarını belirledikleri bir çalışmada Ala16Val genotiplerinin biyokimyasal parametreler (VKİ, total-kolesterol, total trigliserid) üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve total trigliserid düzeyini; geç başlıayan KAH grubunda anlamlı derecede dűşük bulmuşlardır ($p = 0.002$). Vűcut kűtle indeksini ise erken başlıayan KAH grubunda ($p = 0.045$) ve geç başlıayan KAH grubunda ($p = 0.286$) kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Möllsten ve ark.^[48] diyabetik nefropati ve tip 1 diyabetli hastalarda KAH'nin MnSOD geni Ala16Val genotip sıklıklarını belirledikleri bir çalışmada Ala16Val genotiplerinin total kolesterol, sistolik kan basıncı gibi biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit edememişlerdir. Çalışmalarında cinsiyet ($p = 0.218$), sigara kullanımı ($p = 0.022$), sistolik kan basıncı ($p < 0.001$), koles-

terol ($p = 0.002$) ve nefropati varlığının ($p = 0.114$) kardiyovaskűler hastalık riskini artırdığını tespit etmişlerdir (95% GA 1.0-2.5).^[48] Gottlieb ve ark.^[44] MnSOD geni Ala16Val polimorfizmi ve okside LDL düzeyleri ile KAH risk faktörleri arasında ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada Ala16Val genotiplerinin biyokimyasal parametreler (kan şekeri, total-kolesterol, HDL-kolesterol) üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit etmemişlerdir. Vűcut yaė kűtlesi ve bel çevresi düzeylerini Ox-LDL'si yüksek olan kişilerde daha yüksek gözlemlemişlerdir. Fujimoto ve ark.^[46] MnSOD geni Ala16Val polimorfizminin Ox-LDL ile makrofaj apoptozisi ve KAH üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada Ala16Val genotiplerinin biyokimyasal parametreler (VKİ, kan şekeri, total kolesterol, HDL-kolesterol) üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu tespit etmemişlerdir. Montano ve ark.^[49] MnSOD gen polimorfizmlerinin obezite ve beslenme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında heterozigot genotiplerde proteince zengin diyeti tercih edenlerin homozigot yabancı ve homozigot polimorfik genotiplere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında elde ettikleri verilerde lipidden zengin beslenmenin, homozigot yabancı genotipte heterozigot genotip ve homozigot polimorfik genotipteki kişilere oranla daha çok tercih edildiğini bildirmişlerdir.^[49] Bizim çalışmamızda da Montano ve ark.^[49] sonuçlarına benzer şekilde proteinden zengin beslenmeyi tercih edenlerin sıklığının, heterozigot tipteki kişilerde, homozigot yabancı tipteki genotipler ve homozigot polimorfik genotiptekilerden daha yüksek olduğu tespit edildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Montano ve ark.^[49] farklılık gösterecek şekilde yağca zengin beslenme tercihlerinin homozigot polimorfik genotipteki kişilerde, heterozigot tip genotip ve homozigot yabancı tip genotiptekilere kıyasla daha yüksek tespit edildi.

Çalışmamızda VKİ, yaėsız vűcut kűtlesi, yaė kűtlesi, total-kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, bel çevresi, boy, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı parametreler açısından deėerlendirdiğimizde incelenen klinik ve biyokimyasal verilerden KAH olan grupta MnSOD genotiplerinin yaė kűtle miktarı üzerine etkili olduğu saptandı. Literatűr taramalarımızda MnSOD Ala16Val genotiplerinin yaė kűtlesine olan etkilerini arařtıran bir başka çalışma

bulunmadığından, elde edilen sonuç literatüre bu konuda katkı sağlayacaktır.

Tüm çalışma grubumuzdaki mitokondriyal MnSOD aktiviteleri, MnSOD geni Ala16Val genotiplerine göre karşılaştırıldığında homozigot yabancı tip genotip taşıyıcılarının en yüksek, homozigot polimorfik genotip taşıyıcılarının en düşük MnSOD aktivitesine sahip olduğu belirlendi. Koroner arter hastalığı bulunmayan çalışma grubunda MnSOD geni Ala16Val polimorfizminin yağsız vücut kütlesi ($p=0.01$) ve yağ kütlesi ($p=0.05$) üzerine anlamlı etkileri olduğu saptandı. Heterozigot genotipe sahip (C/T) KAH bulunmayan kişilerdeki yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesi değerlerinin homozigot yabancı genotipteki (C/C) kişilere oranla daha düşük olduğu gözlemlendi. Tüm çalışma grubunda ise sadece yağsız vücut kütlesi değerlerinin MnSOD genotipleri tarafından etkilendiği ve heterozigot genotipteki bireylerin homozigot yabancı ve homozigot polimorfik genotipteki bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirlendi. Koroner arter hastalığı bulunmayan kişilerde MnSOD geni Ala16Val polimorfizminin kan yağları, hipertansif göstergeler (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı), glisemik yük ve beslenme alışkanlıkları üzerine herhangi bir etkisine rastlanmadı. Koroner arter hastalığı bulunan çalışma grubunda ise beslenme alışkanlıkları haricindeki hiçbir parametre için [kan yağları, hipertansif belirteçler, glisemik yük, şişmanlık ile ilgili göstergeler (VKİ, yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, bel çevresi)] MnSOD Ala16Val polimorfizmi ile etkili bulunmadı. Koroner arter hastalığı grubunda MnSOD geni Ala16Val polimorfizminin beslenme alışkanlıklarına etkileri belirlendi. Heterozigot genotipe sahip KAH hastalarında yağdan zengin gıdalarla beslenme alışkanlıkları diğer genotiplere kıyasla daha düşük seviyelerde görülürken, homozigot polimorfik genotipe sahip KAH hastalarının proteinden fakir beslenme alışkanlıklarını benimsedikleri görüldü. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde ise MnSOD Ala16Val genotiplerinin beslenme alışkanlıkları ile anlamlı bir etkileşim göstermediği ve sadece yağsız vücut kütlesi üzerinde etkisinin varlığı saptandı.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz verilere göre VKİ, yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, total-kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, bel çevresi, boy, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı parametreler açısından değerlendirildiğinde

hasta grubunda MnSOD genotiplerinin yağ kütlesi miktarı üzerine etkili olduğu söylenebilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: FEN-C-YLP-040112-0003).

KAYNAKLAR

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, editor. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 1105-25.
2. Ramos KS, Partridge CR, Teneng I. Genetic and molecular mechanisms of chemical atherogenesis. Mutat Res 2007;621:18-30.
3. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular diseases in the United States. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors. Hurst's the Heart. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 3-17.
4. American Heart Association. Heart diseases and stroke statistics-2004 update. Dallas: American Heart association; 2004.
5. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. Cell 2001;104:503-16.
6. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91:7-11.
7. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:689-95.
8. Aral H, Türkmen S. Oksidatif stres ve hastalıklarla ilişkisi. Folia 2002;4:1-5.
9. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol 2001;54:176-86.
10. Steinberg D. At last, direct evidence that lipoxygenases play a role in atherogenesis. J Clin Invest 1999;103:1487-8.
11. Hardwick SJ, Hegyi L, Clare K, Law NS, Carpenter KL, Mitchinson MJ, et al. Apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidized low density lipoprotein. J Pathol 1996;179:294-302.
12. Rössig L, Dimmeler S, Zeiher AM. Apoptosis in the vascular wall and atherosclerosis. Basic Res Cardiol 2001;96:11-22.
13. Björkerud S, Björkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and

- plaque instability. *Am J Pathol* 1996;149:367-80.
14. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1815-26.
 15. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7-11.
 16. Gurr M, Saris T, Jequier E, Zock P, Diplock A, Asp N, et al. Healthy lifestyles: Nutrition and physical activity. Washington, DC: International Life Science Institute, (ILSI Europe concise monograph series). 1998. p. 59.
 17. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:189-94.
 18. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10045-8.
 19. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension* 1998;32:59-64.
 20. Qin Z, Reszka KJ, Fukai T, Weintraub NL. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. *Transl Res* 2008;151:68-78.
 21. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Johnson MJ, Boissinot M, Hallewell RA, et al. Human mitochondrial manganese superoxide dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface. *Biochemistry* 1996;35:4287-97.
 22. Wispé JR, Clark JC, Burhans MS, Kropp KE, Korfhagen TR, Whitsett JA. Synthesis and processing of the precursor for human manganese-superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta* 1989;994:30-6.
 23. Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:561-5.
 24. Barra D, Schinina ME, Simmaco M, Bannister JV, Bannister WH, Rotilio G, et al. The primary structure of human liver manganese superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1984;259:12595-601.
 25. Elsakka NE, Webster NR, Galley HF. Polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene. *Free Radic Res* 2007;41:770-8.
 26. St Clair D. Manganese superoxide dismutase: genetic variation and regulation. *J Nutr* 2004;134:3190-3191.
 27. Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Wetherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 2295-300.
 28. Kinscherf R, Claus R, Wagner M, Gehrke C, Kamencic H, Hou D, et al. Apoptosis caused by oxidized LDL is manganese superoxide dismutase and p53 dependent. *FASEB J* 1998;12:461-7.
 29. Shatrov VA, Brüne B. Induced expression of manganese superoxide dismutase by non-toxic concentrations of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) protects against oxLDL-mediated cytotoxicity. *Biochem J* 2003;374:505-11.
 30. Ohashi M, Runge MS, Faraci FM, Heistad DD. MnSOD deficiency increases endothelial dysfunction in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2331-6.
 31. Fang X, Weintraub NL, Rios CD, Chappell DA, Zwacka RM, Engelhardt JF, et al. Overexpression of human superoxide dismutase inhibits oxidation of low-density lipoprotein by endothelial cells. *Circ Res* 1998;82:1289-97.
 32. Rosenblum JS, Gilula NB, Lerner RA. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4471-3.
 33. Hiroi S, Harada H, Nishi H, Satoh M, Nagai R, Kimura A. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:332-9.
 34. Zejnilić J. Akciğer kanserli hastalarda mangan süperoksit dismutaz (MNSOD) gen polimorfizminin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
 35. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med* 2009;47:344-56.
 36. Riobó NA, Clementi E, Melani M, Boveris A, Cadenas E, Moncada S, et al. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH: ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochemical Journal* 2001;359:139-45.
 37. Gardner PR, Nguyen DD, White CW. Aconitase is a sensitive and critical target of oxygen poisoning in cultured mammalian cells and in rat lungs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:12248-52.
 38. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76:5-56.
 39. High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche protokolü. Available from: <http://www.roche-applied-science.com>
 40. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
 41. Chen H, Yu M, Li M, Zhao R, Zhu Q, Zhou W, et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD), glutathione peroxidase-1 (GPX1), and catalase (CAT) contribute to elevated plasma triglyceride levels in Chinese patients with type 2 diabetes or diabetic cardiovascular disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2012;363:85-91.

42. Yang MP, Ye LX, Qiu H, Deng MD, Wang Q, Li QL, et al. Association between manganese superoxide dismutase 9Ala/Val genetic polymorphism and coronary heart disease. *Wu Han Da Xue Xue Bao* 2008;29:775-9.
43. Tian C, Liu T, Fang S, Du X, Jia C. Association of C47T polymorphism in SOD2 gene with coronary artery disease: a case-control study and a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:5269-76.
44. Gottlieb MG, Schwanke CH, Santos AF, Jobim PF, Müssel DP, da Cruz IB. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genet Mol Res* 2005;4:691-703.
45. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2000;101:2264-70.
46. Fujimoto H, Taguchi J, Imai Y, Ayabe S, Hashimoto H, Kobayashi H, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:1267-74.
47. Isbir S, Ergen A, Yilmaz H, Tekeli A, Arsan S. Effect of Ala16Val genetic polymorphism of MnSOD on antioxidant capacity and inflammatory response in open heart surgery. *In Vivo* 2008;22:147-51.
48. Möllsten A, Jorsal A, Lajer M, Vionnet N, Tarnow L. The V16A polymorphism in SOD2 is associated with increased risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2590-3.
49. Montano MA, Barrio Lera JP, Gottlieb MG, Schwanke CH, da Rocha MI, Manica-Cattani MF, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity. *Mol Cell Biochem* 2009;328:33-40.