

Akut Miyokard İnfarktüsü Tedavi Sürecinde Rutin Biyokimya Parametreleri, Çöpçü Reseptörler ve Apoptotik Proteinler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Exploration of the Relationship Between Routine Biochemistry Parameters, Scavenger Receptors, and Apoptotic Proteins During the Treatment Process of Acute Myocardial Infarction

Sema TAHTALIOĞLU¹, Abdulkadir ÇAKMAK², Gökhan KESKİN³, Burak YAZGAN^{4*}

ÖZ

Bu çalışmada miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü reseptörler ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla koroner anjiyografide koroner tıkaçıcı lezyonu olmayanlar kontrol grubuna ve koroner anjiyografide belirgin koroner tıkaçıcı lezyonu ile birlikte miyokard infarktüsü klinik tablosu bulunan hastalar infarktüs grubuna alınmıştır. Serum örneklerinden rutin biyokimya ve kardiyak belirteçler biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Kontrol grubu ve Miyokard infarktüsü geçiren hastalardan (0. gün, 3. gün ve 30. gün) kan örnekleri alınmış ve PBMC'ler ficoll solüsyonuyla izole edilmiştir. PBMC'lerde LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyonları qPCR yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca serum örneklerindeki BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde rutin biyokimya değerlerinden trigliserid, kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. HDL kolesterol Mİ gruplarında daha düşük bulunmuştur. Glukoz ise Mİ grubunda daha yüksek bulunmuştur. Mİ grubunda kardiyak belirteçler olan troponin, CK-MB ve kreatin kinaz değerleri anlamlı bir artış göstermiştir. Ancak hem kontrol grubu ile Mİ grubu arasında hem de Mİ grubunda zamana bağlı (0. gün, 3. gün ve 30. gün) PBMC'lerin LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyonlarında anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Benzer olarak serum BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein ekspresyonlarında da önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Çöpçü reseptör ekspresyonlarında anlamlı bir artışın olmaması muhtemelen gruplar arasındaki benzer lipid profilinin gözlenmesinden kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Miyokard İnfarktüsü, BAX, CD36, Kaspaz 3, LOX-1

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate how the stent treatment process affects scavenger receptors and apoptotic protein levels in patients with myocardial infarction clinical picture. In this context, patients without coronary occlusive lesion on coronary angiography were included in the control group, and patients coronary occlusive lesion on coronary angiography were included in the infarction group. Routine biochemistry and cardiac markers from serum samples were measured with a biochemistry autoanalyzer. Blood samples were collected from the control group and patients with myocardial infarction (day 0, day 3 and day 30) and PBMCs were isolated with ficoll solution. LOX-1, CD36, CD68 and CXCL16 gene expressions in PBMCs were determined via qPCR. In addition, BAX, BCL-2 and Caspase-3 protein levels in serum samples were measured by ELISA method. When the results were evaluated, no significant difference was found between the groups in the routine biochemistry values for triglyceride, cholesterol and LDL. HDL levels were lower in the MI group. Conversely, glucose levels were higher in the MI group. Besides, cardiac markers, including troponin, CK-MB and creatine kinase, showed a significant increase in the MI group. However, there was no significant change in the gene expressions of LOX-1, CD36, CD68, and CXCL16 in PBMCs both between the control group and the MI group and between time-dependent MI groups (day 0, day 3 and day 30). Similarly, no significant changes were observed in the protein expressions of BAX, BCL-2 and Caspase-3. The non-significant difference in the expressions of scavenger receptors may possibly be due to the similarity of the lipid profile observed between the groups.

Keywords: Acute Myocardial Infarction, BAX, Caspase 3, CD36, LOX-1

Çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/05/2021 tarihi ve 2021/64 numarası ile onaylanmıştır. Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 28/06/2021 tarihli ve 62949364-000-7895 sayılı kurum izni alınmıştır. Bu çalışma Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek lisans tezi olarak gerçekleştirilmiştir.

¹ Moleküler Biyolog, Sema TAHTALIOĞLU, Biyoteknoloji, Amasya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 08tahtsema@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5289-3224

² Dr. Öğr. Üyesi, Abdulkadir ÇAKMAK, Kardiyoloji, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, abdulcadir.cakmak@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7427-3368

³ Doç. Dr., Gökhan KESKİN, Kardiyoloji, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, gokhan.keskin@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1695-5624

^{4*} Doç. Dr., Burak YAZGAN, Biyokimya, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, burak_yazgan@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-0717-7768

İletişim / Corresponding Author: Burak YAZGAN

e-posta/e-mail: burak_yazgan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 30.06.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 18.03.2024

GİRİŞ

Miyokard infarktüsü (Mİ) genel olarak epikardiyal koroner arterlerde akut trombotik tıkanma sonucunda gelişen uzamış iskemiyle birlikte geri dönüşü olmayan kalp kası nekrozudur.¹ Mİ, dünya genelinde yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sahiptir.^{2,3} DSÖ'nün açıkladığı 2019 yılı verilerine göre kardiyovasküler hastalıklar (KVH) bütün küresel ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. Bunun yanında yine KVH'ler nedeniyle 2019 yılında yaklaşık olarak 17,9 milyon insan yaşamını kaybetmiştir. Gerçekleşen bu ölümlerin %85'ini felç ve kalp krizi oluşturmaktadır.⁴ Mİ tanısında öykü, EKG bulguları ve kardiyak belirteçlerden yararlanılmaktadır. Özellikle Mİ tanısı için kullanılan biyobelirteçler Troponin, Kreatin Kinaz-MB (CK-MB), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Miyogloblin, Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C ve yeni kardiyak biyobelirteçler olarak sıralanabilir.⁵

Hiperkolesterolemi plazma total kolesterol değerinin 200 mg/dl'den daha fazla olduğu durumlar olarak tanımlanmıştır. Hiperkolesterolemi başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.^{6,7} Artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri sonucunda LDL'nin oksidasyonu ile okside LDL (oxLDL) miktarıda artmaktadır. Oluşan oxLDL birçok çöpçü reseptör (ÇR) tarafından hücre içine alınır. Çöpçü reseptörler (ÇR) farklı ligandlara bağlanma özellikleriyle yabancı ve atık maddelerin toplanarak alınmasını sağlayan integral membran proteinleridir. ÇR'ler protein yapılarına göre 10 aile olarak sınıflandırılmıştır (ÇR A-J). Bu reseptörler kolesterol esterleri, fosfolipidler, polianiyonik ligandlar, modifiye lipoproteinler, apoptotik hücreler, karbonhidratlar, proteoglikanlar, ferritin, fungal patojenler ve bakteriyel kaynaklı birçok liganda bağlanabilir.⁸ ÇR'ler ateroskleroz, kardiyak yetmezlik, inflamasyon, Alzheimer, immün cevap, patojen enfeksiyonları, obezite, diyabet ve

kanser olmak üzere birçok patofizyolojik olayda rol almaktadır.⁸ Modifiye olmuş LDL'lerden asetillenmiş (acLDL) ve okside olmuş LDL (ox-LDL) özellikle bu ailenin birçok üyesi için önemli bir ligandır. ÇRA1, LOX-1 ve CD68 ox-LDL'ye seçici iken CD36 ve ÇRG'de ox-LDL-acLDL için tanıma bölgeleri bulunmaktadır. ÇRF1 reseptörü ise acLDL, ox-LDL ve karbamilenmiş LDL'yi tanımaktadır. Bu reseptörlerin hücre yüzeyinde artması hücre içine daha fazla modifiye LDL alınmasına ve sonuç olarak apoptozis, köpük hücre oluşumu, oksidatif stres, platelet aktivasyonu/agregasyon, endotelial disfonksiyon, inflamasyon ve anjiyogenez gibi birçok duruma sebep olarak KVH gelişiminde rol oynamaktadır.⁹⁻¹¹

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir. Apoptotik hücre ölümü iç yol (intrinsik) ve dış yol (ekstrinsik) olmak üzere iki yoldan indüklenmektedir. Apoptotik hücre ölümünde mitokondrinin merkezi bir rolü vardır. Özellikle stres ve benzeri durumlarda oluşan sinyaller mitokondriden hücre sitoplazmasına sitokrom c'nin salıverilmesine yol açmaktadır. Bu durum apoptozom formasyonunu gerçekleştirerek kaspaz-9 üzerinden kaspaz-3'ün aktifleşmesini sağlar ve apoptotik ölümün meydana gelmesine neden olur.^{12,13} Apoptotik hücre ölümünde sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya geçmesi BCL-2 ailesi tarafından güçlü bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır. Hücresel stres durumunda proapoptotik BAK ya da BAX proteinlerinin ifadeleri artarak mitokondri üzerinde multimerik kanal oluşumunu sağlamaktadır. Bunun sonucunda sitokrom c'nin sitoplazmaya çıkışı artarak apoptotik hücre ölümüne yol açar.^{14,15} Apoptoz normal miyokarda çok nadir gerçekleşmektedir ve bu oranın yaklaşık %0,001-0,002 civarında olduğu belirtilmiştir.¹⁶ Fakat kronik stresin yükseldiği durumlarda bu orandaki artışlar çeşitli kardiyovasküler hastalıkların gelişimine yol açmaktadır.¹⁷

Mİ tedavisi yaklaşımında perkütan koroner girişim; öncesinde ya da eşzamanlı

trombolitik tedavi verilmeden yapılan anjiyoplasti ve/veya stent işlemi şeklinde tanımlanır. Tecrübeli bir personel tarafından hızla gerçekleştirildiği zaman stent Mİ'de tercih edilen tedavi şeklidir.¹⁸ Sistemik ilaç tedavisinin risk faktörlerinin azaltmasını sağlmasıyla birlikte koroner arter hastalığını önlemede yeterli olmadığı ve hastalarda intoleransa yol açabileceği düşünülmektedir. İlaç tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda, koroner damarları açmada balon anjioplasti ve stent gibi perkütan koroner girişimler uygulanmaktadır.^{19,20}

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü

reseptörler ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç kapsamında koroner anjiyografide koroner tıkaçıcı lezyonu olmayan hastalar kontrol grubu evrenini oluşturmaktadır, infarktüs grubunu ise perkütan koroner stent implantasyonu sonrası koroner anjiyografide belirgin koroner tıkaçıcı lezyonu olan miyokard infarktüsü klinik tablosu olan hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışma yeni bir kardiyak belirteç olabilme ya da tedavi sürecini takip etmede kullanılabilme potansiyeline sahip bu reseptörlerin klinik değerlendirmesi açısından önemlidir.

MATERYAL VE METOT

Araştırmanın Türü

Bu çalışma olgu-kontrol tipte bir araştırmadır.

Kontrol ve Mİ klinik tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması

Çalışmaya akut koroner sendrom tablosu bulunmayan ve koroner anjiyografide tıkaçıcı koroner lezyonu olmayan kontrol grubu ve miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip 18 yaşın üzerindeki erkekler ve kadınlar dahil edilmiştir. Kontrol grubunda, akut koroner sendrom tablosunda olmayan; yapılan koroner anjiyografide koroner tıkaçıcı lezyonu saptanmayan kişilerden kan örnekleri alınmıştır. Perkutan koroner stent uygulanan grupta ise stent uygulanması öncesinde, stent uygulanması sonrasında 72. saatte (taburculuk öncesi) ve hastaya stent uygulanması sonrasında 4. haftada kontrole geldiğinde kan örnekleri alınmıştır. Bu kapsamda her grupta 10 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya başarılı tromboliz, başarısız PCI (işlem sonunda TIMI 0, 1, 2 akım), acil bypass cerrahisi gereksinimi olanlar, 12 saatten uzun süren göğüs ağrısı olanlar, kronik veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü bulunan, kanser tanısı olan, şüpheli veya bilinen immündefrese durumu olan, devam eden immün sistem hastalığı olan veya sistemik antiinflatuvar tedavi kullananlar dahil edilmemiştir.

Hastaların otoanalizör ile ölçülen rutin biyokimya ve kardiyak marker sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında hastalardan belirtilen zamanlarda 2 tüp kan örneği alınmıştır (1 jelli tüp/1 EDTA'lı tüp). Alınan tam kan örneği periferik mononükleer hücrelerin (PBMC) izole edilmesi ve çöpçü reseptör profilinin incelenmesinde kullanılmıştır. Jelli tüpe alınan örneklerden ise serumların ayrılması sonrasında BAX, BCL-2 ve Kaspaz-3 protein seviyeleri ELISA ile ölçülmüştür. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hermler) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüplere ayrılarak -80 °C derin dondurucuya (Thermo) kaldırılmıştır.

Biyokimya testleri ve kardiyak belirteçlerin ölçülmesi

Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Nüve) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Rutin biyokimya testleri olan glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve total kreatin kinaz ölçümü spektrofotometrik olarak Beckman Coulter AU 5800 biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Kardiyak belirteçler olan Troponin I ve CK-MB ölçümü ise elektrokemilüminesans olarak

Roche Cobas E411 immünoloji otoanalizörü ile ölçülmüştür.

Gen Ekspresyon Analizi

Tam kan örneklerinden periferik mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu ficoll solüsyonu (1077 g/ml, Cytiva) yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen hücrelerden Total RNA'lar GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, Katalog no: K0731) kullanılarak izole edilmiştir. Örneklerin saflık değerleri ve miktar analizi µDrop cihazı (Multiskan Go µDrop, Thermo) yardımıyla ölçülmüştür. 50 ng total RNA kullanılarak cDNA sentezi RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoScientific, Katalog No: K1622) ile gerçekleştirilmiştir. mRNA ekspresyon düzeyleri Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (2x) (ThermoScientific, Katalog No: K0221) kit kullanılarak real time PCR

sistemi (PikoReal™ Real-Time PCR System, Thermo Scientific) ile belirlenmiştir.

Ölçüm sonrasında C_q (Cycle quantification) değerleri kullanılarak Livac yöntemine göre ΔCT, ΔΔCT ve nispi kat değişimleri (fold change) hesaplanmıştır. Bu hesaplama yapılırken referans gen olarak Beta-Aktin geni kullanılmıştır. Bu formülasyona göre;

$$\Delta CT = Ct (\text{Hedef gen}) - Ct (\beta\text{-Aktin geni})$$

$$\Delta\Delta CT = \Delta Ct (\text{Tedavi grubu}) - \Delta Ct (\text{Kontrol grubu})$$

PCR çalışmalarında Aktin, LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 genleri için kullanılan primerler primer-blast programı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) ile tasarlanmış ve hedef genler için spesifikliği doğrulanmıştır. Bu genlere ait primer sekansları aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. PCR çalışmalarında kullanılan primer dizileri

Gen	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')	Ürün uzunluğu
β-Aktin	CTCACCATGGATGATGATATCGC	ATAGGAATCCTTCTGACCCATGC	165 bp
CD36	TCAATTCCTCTGGCAACAAACC	AGTCCTACACTGCAGTCCTCA	142 bp
CD68	CCTAGCTGGACTTTGGGTGAG	TCTCTGTAACCGTGGGTGTC	165 bp
CXCL16	CTCTCCAGATCTGCCGGTTC	GCCTACCATGTTGTCAGGGG	144 bp
LOX-1	AAAGAGCCAAGAGAAGTGCTTG	AGTGGGGCATCAAAGGAGAAC	182 bp

Serumdaki Apoptotik Protein Seviyelerinin ELISA ile Belirlenmesi

Serum örneklerinden BAX (MyBioSource, Katalog No: MBS2513810), BCL-2 (Invitrogen, Katalog No: BMS244-3) ve Kaspaz-3 (Invitrogen, Katalog No: KHO1091) protein düzeylerinin ölçümü ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca apoptozun değerlendirilmesinde kullanılan BAX/BCL2 protein oranı hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar GraphPad Prism 8 programı kullanılarak ANOVA testi ve post hoc test olarak Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. 0,05 ten küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/05/2021 tarihi ve 2021/64 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca çalışma için gerekli örneklerin toplanması için Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 28/06/2021

tarihli ve 62949364-000-7895 sayılı kurum izni alınmıştır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

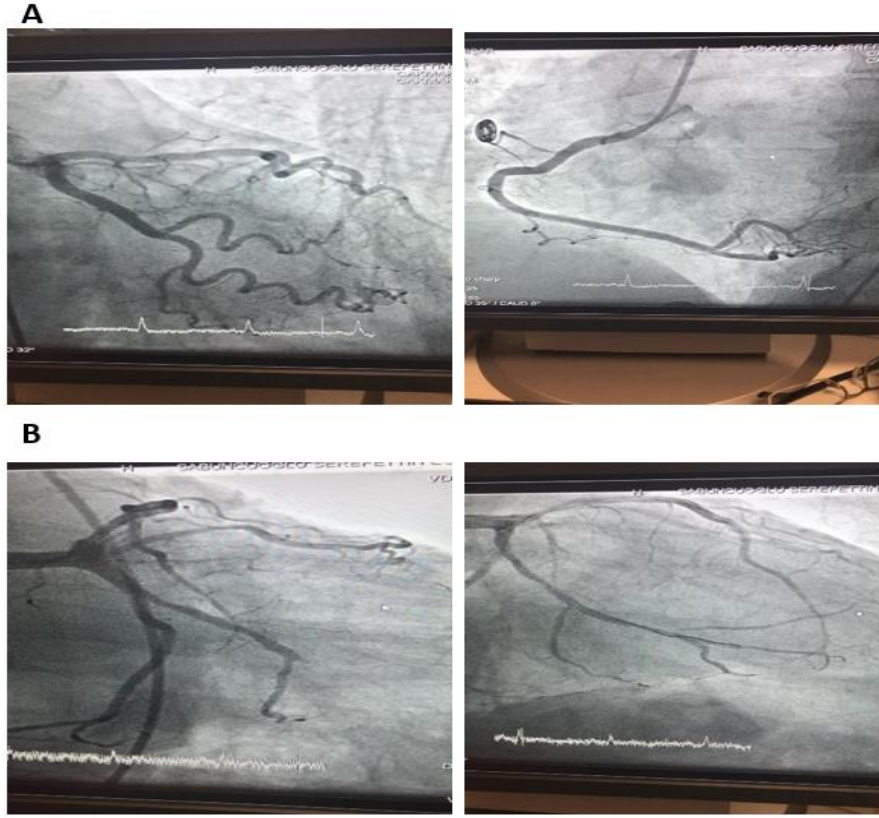
Çalışmamız küçük bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ancak daha doğru sonuçlar elde edebilmek adına örneklem grubunun büyütülerek daha geniş kitlelerde çalışılması gerekmektedir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Mİ, akut ve kalıcı iskemik hipoksiye bağlı olarak koroner arterlerde meydana gelen miyokard nekrozu ile karakterize bir hastalıktır. Mİ, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir.^{2,3} DSÖ'nün açıklamış olduğu 2019 yılı verilerine göre KVH bütün küresel ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. Bunun yanında yine 2019 yılında yaklaşık olarak 17,9 milyon insan KVH'ler nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu ölümlerin %85'ini felç ve kalp krizi oluşturmaktadır.⁴ AMİ tanısında; öykü, EKG bulguları ve kardiyak belirteçlerden yararlanılmaktadır. Özellikle Mİ tanısı için kullanılan biyobelirteçler Troponin, CK-MB, Miyogloblin, LDH, Kardiyak miyozin bağlayıcı protein C ve yeni kardiyak biyobelirteçler olarak sıralanabilir.⁵ Yapılan bir çalışmada tanı sonrasında elde edilen verilerde kadınlarda trigliserid, kolesterol ve LDL'nin normal değerlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında troponin

seviyelerinin 72 saat boyunca önemli ölçüde artmaya devam ettiği ve CK-MB'nin Mİ sırasında önemli derecede arttığı ancak 72. saatte ise Mİ başlangıcındaki miktarın 1/3'üne düştüğü gösterilmektedir.²¹

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda; miyokard infarktüsü klinik tablosuna sahip hastalarda stent tedavi sürecinin çöpçü reseptörler ve apoptotik protein düzeylerine nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubu ve Mİ grubuna alınacak hastalar EKG ve/veya anjiyografik görüntüler değerlendirilerek profillemıştır. Bazı hastaların anjiyografik görüntüleri Resim 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna alınan bireylerin yaş ortalamaları 63,18±10,96 iken Mİ grubuna alınan bireylerin yaş ortalamaları 69,45±8,56 olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,1655).



Resim 1. A: Kontrol hastası koroner sistem anjiyografik görüntüsü (sol-sağ) B: Mİ hastası koroner sistem anjiyografik görüntüsü (sol koroner damar girişim öncesi-girişim sonrası)

Yapmış olduğumuz çalışmada rutin biyokimya değerlerinde kontrol ve Mİ grupları arasında trigliserid ($p=0,6613$), total kolesterol ($p=0,6169$) ve LDL kolesterol ($p=0,3529$) değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Mİ grubu ve kontrol grubunun HDL düzeyleri karşılaştırıldığında ise Mİ grubunun HDL düzeylerinin anlamlı derecede ($p=0,0003$) daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Kan glukoz düzeylerine bakıldığında Mİ grubunun glukoz düzeylerinin önemli derecede ($p=0,0073$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak Mİ 0.Gün ile hem 3.Gün ($p=0,9885$) hem de Mİ 30.Gün ($p=0,0716$) arasında anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Ayrıca Mİ 0.Gün ile Mİ 30.Gün ($p=0,0814$) arasında da önemli bir fark bulunamamıştır. Kardiyak belirteçlere bakıldığında Mİ grubunda troponin ($p=0,0393$), total kreatin kinaz ($p=0,0007$) ve CK-MB ($p=0,0280$)

değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Troponin değerlerinde Mİ 0.Gün ile Mİ 3.Gün ($p=0,4631$) arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak hem Mİ 0.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,0331$) hem de Mİ 3.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,0027$) önemli bir azalış gözlenmiştir. Benzer olarak total kreatin kinaz değerlerinde de Mİ 0.Gün ile Mİ 3.Gün ($p=0,1823$) arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak hem Mİ 0.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,0080$) hem de Mİ 3.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,0378$) anlamlı bir azalış gözlenmiştir. CK-MB değerlerinde de hem Mİ 0.Gün ile Mİ 3.Gün arasında ($p=0,0022$) hem de Mİ 0.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,0027$) tedavi süreci ile birlikte anlamlı bir azalış gözlenmiştir. Ancak Mİ 3.Gün ile Mİ 30.Gün arasında ($p=0,1292$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol Grubu ve Mİ Hastalarında Rutin Biyokimya ve Kardiyak Belirteç Düzeyleri

	KONTROL	Mİ 0. GÜN	Mİ 3. GÜN	Mİ 30. GÜN
GLUKOZ (mg/dL)	110,63±26,2	190,25±98,65**	185,63±93,46	122±17,8
TRİGLİSERİD (mg/dL)	139,6±57,25	148,63±56,63		
KOLESTEROL (mg/ dL)	169,18±42,6	174,72±33,39		
HDL KOLESTEROL (mg/dL)	46,3±7,48	35,81±4,93***		
LDL KOLESTEROL (mg /dL)	112,76±34,77	125±30,07		
KREATİN KİNAZ (IU/L)	87,4±41,7	963,8±794,12***	505,44±451,32	95,5±61,98 ^{+,#}
TROPONİN I (ng/mL)	0,36±0,35	11855,5±12562*	6909,72±11622	0,48±0,74 ^{+,##}
KÜTLE CK-MB (ng/mL)	3,03±1,69	46,87±37,6*	6,09±5,33 ⁺⁺	2,8±1,16 ⁺⁺

Kontrol grubu ile Mİ 0. gün grubu kıyaslandığında ***p<0,001, **p<0,01 ve *p<0,05. Mİ 0 grubu ile Mİ 3.gün grubu ve Mİ 30. gün grubu kıyaslandığında ++p<0,01 ve +p<0,05. Mİ 3. gün grubu ile Mİ 30. gün grubu karşılaştırıldığında ##p<0,01 ve #p<0,05, ortalama ± standart sapma.

Lektin benzeri oxLDL reseptörü olan LOX-1 oxLDL, fosfatidilserin ve bakteriler de dahil olmak üzere çeşitli ligandları bağlayabilmesinin yanı sıra, ısı şoku proteinlerinden HSP70'e bağlanarak dendritik hücrelerin antijen sunmasını sağlar.²² Yapılan çalışmalara bakıldığında insanlarda LOX-1 gen polimorfizminin serebral ateroskleroz riskini artırdığı bildirilmiştir.²³ Bir başka çalışmada ise kalıcı koroner arter ligasyonu tarafından indüklenen miyokard hasarı ve fonksiyonun modülasyonu incelenmiştir. LOX-1 gen delesyonunun miyokardiyal hasarı azalttığı ve kalp fonksiyonlarını iyileştirerek farelerin sağkalımını artırdığı gösterilmiştir.²⁴

Çalışmamızda LOX-1 gen ekspresyonu sonuçları değerlendirildiğinde, Mİ 0. Gün grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında LOX-1 gen ekspresyonunun 2 katına çıktığı gözlenmiştir (p≥0,9999). Bunun yanında LOX-1 gen ekspresyonunun Mİ 3. Gün

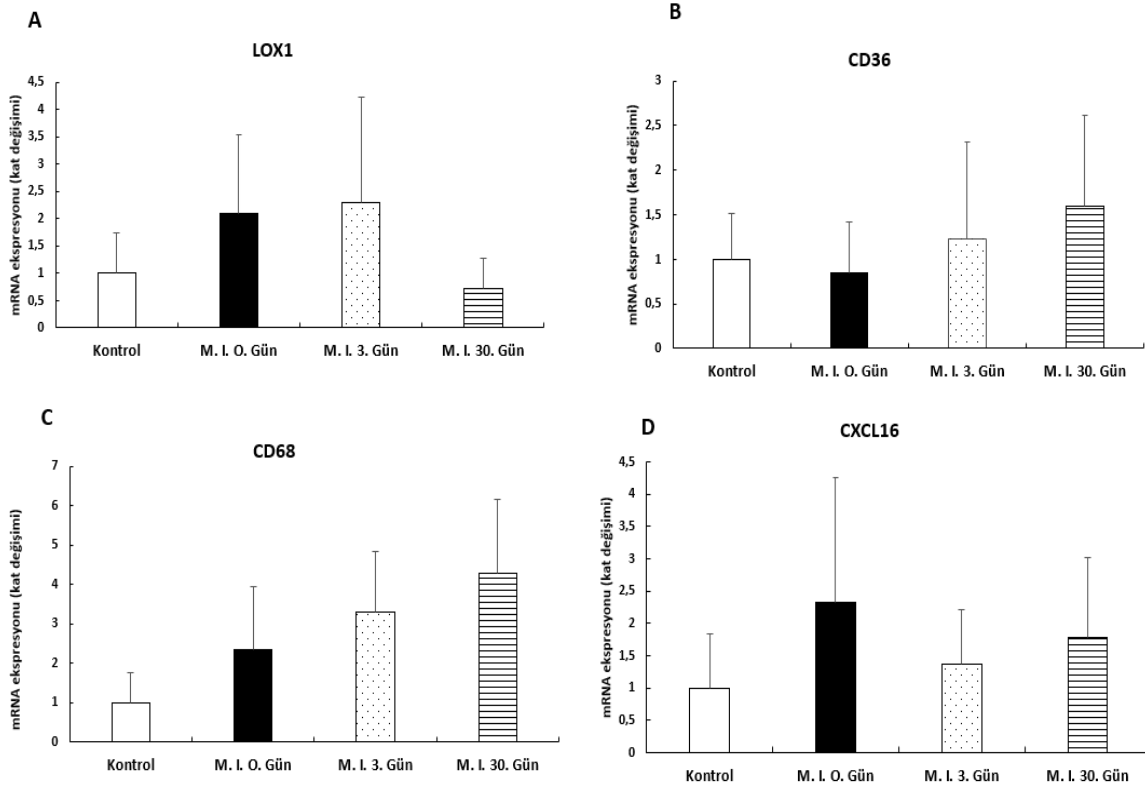
grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla 0,1 kat arttığı gözlenmiştir (p=0,9603). Mİ 0. Gün grubu ile Mİ 30. Gün grubu karşılaştırıldığında ise LOX-1 mRNA ekspresyonunun Mİ 30. Gün grubunda %60 oranında azaldığı gözlenmiştir (p=0,0732). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla LOX-1 ekspresyonunun %70 oranında azaldığı bulunmuştur (p=0,1535) (Şekil 1A).

CD36 ilk olarak trombospondin reseptörü olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bunun yanında ox-LDL, uzun zincirli yağ asitleri, acLDL, amiloid proteinler, anyonik ve okside fosfolipitler, ileri oksidasyon protein ürünleri, ileri glikasyon son ürünleri, integrinler, apoptotik hücreler, plasmodium falciparum ile enfekte olmuş kırmızı kan hücreleri, stafilokok ve mikobakterilerin hücre duvarı bileşenleri gibi birçok farklı liganda bağlanarak bu yapıların ortadan kaldırılmasını sağladığı bildirilmiştir.²⁵

Literatüre bakıldığında tavşanlarda yapılan hiperkolesterolemi modelinde CD36'nın hem aortta hem de periferik mononükleer kan hücrelerinde arttığı gösterilmiştir.²⁶ Yapılan bir başka çalışmada ise insan karotis aterosklerotik dokusundaki makrofajlarda CD36 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.²⁷

Çalışmamızda kontrol ve Mİ 0. Gün grubu karşılaştırıldığında CD36 mRNA ekspresyonunun Mİ 0. Gün grubunda %15 oranında azaldığı gözlenmiştir (p=0,1786).

Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun 1,5 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,7922). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubu değerlendirildiğinde de Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD36 mRNA ekspresyonunun yaklaşık 2 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,084). Ayrıca Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla CD36 ekspresyonunun 1,5 katına çıktığı bulunmuştur (p=0,4318) (Şekil 1B)



Şekil 1. Mİ klinik tablosu olan hastalarda stent tedavi sürecinin LOX-1, CD36, CD68 ve CXCL16 gen ekspresyon düzeylerine etkisi.

CD68 ox-LDL, lektinler ve selektinleri ligand olarak bağlayabilmekte, ayrıca fagositoz ve kemik rezorpsiyonuna aracılık edebilmektedir.²⁸ ApoE (-/-) knockout farelerle yapılan bir çalışmada çözünür rekombinant ÇR-D1 verilmesinin köpük hücre insidansı ve abdominal aort plak gelişimini azalttığı gösterilmiştir.²⁹

Çalışmamızda Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CD68

mRNA ekspresyonunun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,6095). Benzer olarak Mİ 3. Gün grubunda Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonunun yaklaşık olarak 0,4 kat kadar arttığı gözlenmiştir (p=0,3939). Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında ise Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CD68 mRNA ekspresyonunun yaklaşık olarak 1,8 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,0727). Ayrıca Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla

CD68 gen ekspresyonunun 1,3 katına çıktığı bulunmuştur (p=0,3262) (Şekil 1C).

CXCL16 özellikle oxLDL ve fosfatidilserin gibi ligandların tanınmasında görev almaktadır. Bunun yanında bakteriyel antijenlerin tanınmasını da sağlamaktadır.³⁰,³¹ Yapılan bir çalışmada serebral infarktüsülü hastalarda serum CXCL16 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek oranda eksprese edildiği ve hastalık şiddeti ile arttığı belirtilmiştir.³²

Çalışmamızda Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla CXCL16 mRNA ekspresyonunun 2,3 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,7302). Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında ise Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 gen ekspresyonunun yaklaşık olarak %40 oranında azaldığı gözlenmiştir (p=0,5873). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında da Mİ 0. Gün grubuna kıyasla CXCL16 ekspresyonunun %20 oranında azaldığı bulunmuştur (p=0,6151). Ayrıca Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla CXCL16 mRNA ekspresyonunun 1,3 katına çıktığı bulunmuştur (p=0,7679) (Şekil 1D).

Besin, oksijen ve yaşam etkenlerinin eksik olması halinde meydana gelen iskemi/reperfüzyon uzun süreli olması durumunda nekrozun artmasına sebep olurken kısa süreli olması durumunda ise apoptozun artmasına sebep olmaktadır. Literatüre bakıldığında ratlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada %2 kolesterol içeren diyetle beslenme sonucunda kontrol grubuna kıyasla kalbin sol ventrikülünde apoptotik proteinlerin ekspresyonlarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.³³ Ayrıca yukatan domuzlarıyla yapılan bir başka çalışmada ise hiperkolesteroleminin kontrol grubuna kıyasla kalp dokusunda kaspaz 3, Bnip-3 ve PARP gibi proapoptotik molekülleri artırdığı buna karşın BCL-2 antiapoptotik proteinini düşürerek apoptotik hücre ölümünü tetiklediği belirtilmiştir. Bu durumun Mİ alanlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir.³⁴

Çalışmamızda Kontrol ve Mİ 0. Gün grubu karşılaştırıldığında Mİ 0. Gün grubundaki BAX protein miktarı yaklaşık

olarak %10 oranında bir azalma göstermiştir (p=0,6607). Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında ise Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,7 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,7802). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının yaklaşık olarak 1,6 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,1823). Ancak Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarında bir değişim bulunmamıştır (p=0,6305) (Şekil 2A).

Çalışmamızda Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında kontrol grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının yaklaşık olarak %15 oranında azaldığı gözlenmiştir (p=0,5116). Aksine Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının yaklaşık olarak 0,1 kat artış gösterdiği bulunmuştur (p=0,6994). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubuna bakıldığında da Mİ 0. Gün grubuna kıyasla BCL-2 protein miktarının 0,25 kat arttığı gözlenmiştir (p=0,6047). Ayrıca Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla BAX protein miktarının 0,2 kat arttığı bulunmuştur (p=0,8094) (Şekil 2B).

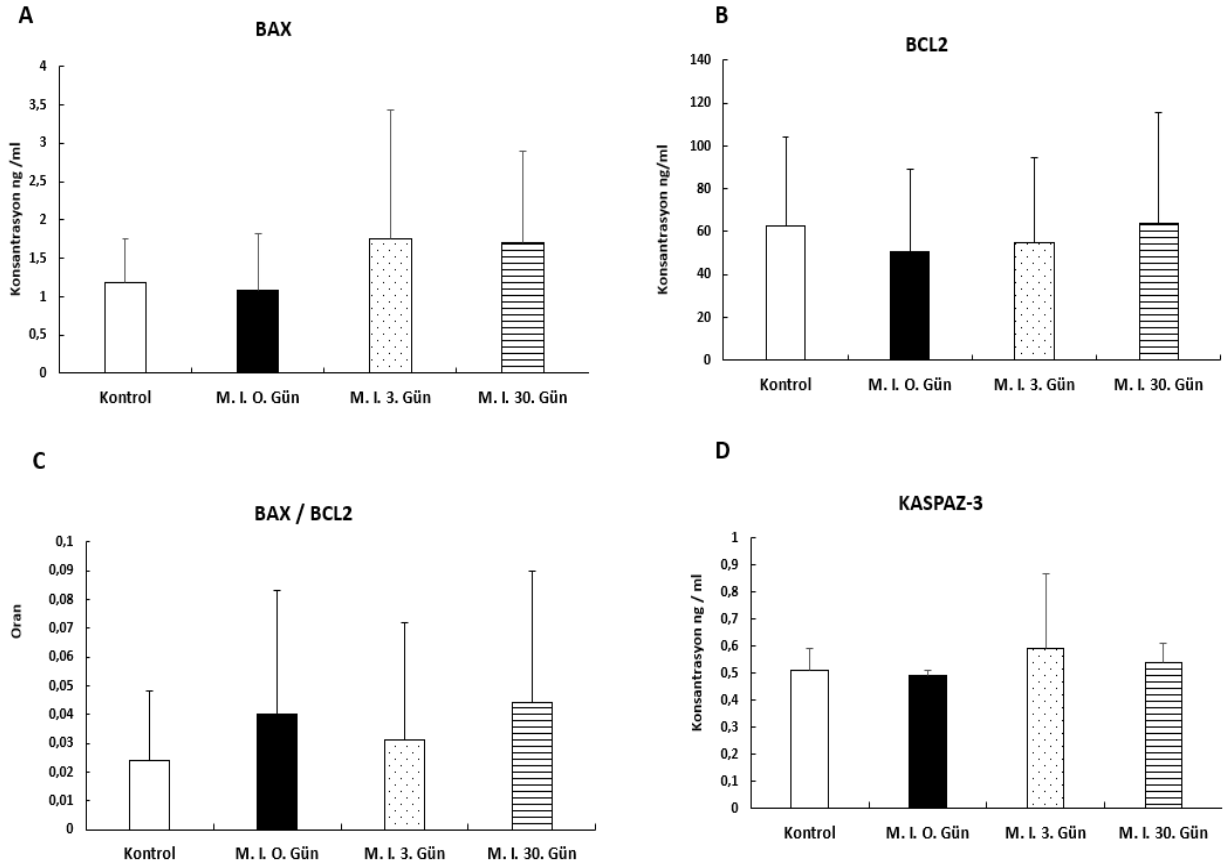
Apoptozun belirlenmesinde önemli bir oran olan BAX/BCL2 sonuçları değerlendirildiğinde Mİ 0. Gün grubuna bakıldığında BAX/BCL-2 oranının kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 2 katına çıktığı bulunmuştur (p=0,5457). Aksine Mİ 3. Gün grubunda BAX/BCL-2 oranı Mİ 0. Gün grubuna göre yaklaşık olarak %25 oranında bir azalma göstermiştir (p=0,6058). Ayrıca Mİ 30. Gün grubundaki BAX/BCL-2 oranının Mİ 0. Gün grubuna göre 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir (p=0,9314) Ayrıca Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla BAX/BCL-2 oranının 0,3 kat arttığı bulunmuştur (p=0,2359) (Şekil 2C).

Literatürde farelerle yapılan bir çalışmada doksorubisin verilmesi ile oluşan kardiyotoksisite gelişimiyle birlikte BNIP3 ve kaspaz-3 proteinlerinin arttığı bildirilmiştir.³⁵

Çalışmamızda Mİ 0. Gün grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kaspaz-3 protein miktarında bir değişiklik

gözlenmemiştir ($p=0,8226$). Mİ 3. Gün grubuna bakıldığında ise kaspaz-3 seviyesinin Mİ 0. Gün grubuna göre 1,2 katına çıktığı gözlenmiştir ($p=0,1202$). Benzer olarak Mİ 30. Gün grubunda da Mİ 0. Gün grubuna göre kaspaz-3 protein

seviyesinin 1,1 katına çıktığı gözlenmiştir ($p=0,0846$). Ancak Mİ 30. Gün grubunda Mİ 3. Gün grubuna kıyasla kaspaz-3'ün %10 oranında azaldığı bulunmuştur ($p=0,6401$). (Şekil 2D).



Şekil 2. Mİ klinik tablosu olan hastalarda serum BAX, BCL-2, BAX/BCL-2 ve Kaspaz-3 ekspresyon düzeyleri

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar çöpü reseptörlerin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski açısından önemli olduğunu göstermektedir.²⁶ Yaptığımız çalışmada ulaşılmış olduğumuz sonuçlar doğrultusunda; Mİ sırasında ÇR ekspresyonlarının değişiminde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bunun sebebi muhtemelen hastalarda kan kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığından dolayı ÇR ekspresyonlarının da paralel şekilde değişmediğini düşündürmektedir. Bunun yanında apoptotik protein ekspresyonlarının da Mİ ile

değişmediği gözlenmiştir. Bu durumda apoptotik hücre ölümünden ziyade nekrotik hücre ölümünün baskın olduğunu göstermektedir. Ancak daha doğru sonuçlar elde edebilmek adına örneklem grubunun büyütülerek daha geniş kitlelerde çalışılması gerekmektedir. Geniş hasta profillerinde kan lipidleri ile bu reseptörler arasındaki yapılacak korelasyonlar muhtemelen ileride kalp krizi için bu moleküllerin biyobelirteçler olup olmadığı hakkında daha net bilgiler verebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Thygesen, K, Alpert, J.S. and White, H.D. (2007). "Universal Definition of Myocardial Infarction". *Circulation*, 116 (22), 2634-2653.
2. Anderson, J.L. and Morrow, D.A. (2017). "Acute Myocardial Infarction". *The New England Journal of Medicine*, 376 (21), 2053-2064.
3. Mozaffarian, D, Benjamin, E.J, Go, A.S, Arnett, D.K, Blaha, M.J, Cushman, M. and American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2015). "Heart disease and stroke statistics-2015 update: a Report from the American Heart Association". *Circulation*, 131 (4), 29-322.
4. WHO. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Erişim tarihi: 24.05.2022).
5. Bostan, M.M, Stătescu, C, Anghel, L, Şerban, I.L, Cojocaru, E. and Sascău, R. (2020). "Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers-The Key Link between Pathophysiology and Clinic". *Biomolecules*, 10 (11), 1-22.
6. Kon, V, Yang, H. and Fazio, S. (2015). "Residual cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of high-density lipoprotein". *Archives of Medical Research*, 46 (5), 379-391.
7. Stapleton, P.A, Goodwill, A.G, James, M.E, Brock, R.W. and Frisbee, J.C. (2010). "Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies". *Journal of Inflammation*, 7, 1-10.
8. Zani, I.A, Stephen, S.L, Mughal, N.A, Russell, D, Homer-Vanniasinkam, S, and Wheatcroft, S.B. (2015). "Scavenger Receptor Structure and Function in Health and Disease". *Cells*, 4 (2), 178-201.
9. Kennedy, D.J, Chen, Y, Huang, W, Viterna, J, Liu, J. and Westfall, K. (2013). "CD36 and Na/K-ATPase- α 1 form a Proinflammatory Signaling Loop in Kidney". *Hypertension*, 61 (1), 216-224.
10. Eom, M, Hudkins, K.L. and Alpers, C. E. (2015). "Foam Cells and the Pathogenesis of Kidney Disease". *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24 (3), 245-251.
11. Meier, S.M, Wulsch, A, Hollaus, M, Ammann, M, Pumberger, E. and Liebscher, F. (2015). "Effect of chronic kidney disease on macrophage cholesterol efflux". *Life Sciences*, 136, 1-6.
12. Gupta, S, Kass, G.E, Szegezdi, E. and Joseph, B. (2009). "The Mitochondrial Death Pathway: A Promising Therapeutic Target in Diseases". *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13 (6), 1004-1033.
13. Brunelle, J.K. and Letai, A. (2009). "Control of Mitochondrial Apoptosis by the Bcl-2 Family". *Journal of Cell Science*, 122 (4), 437-441.
14. Hochman, A, Sternin, H, Gorodin, S, Korsmeyer, S, Ziv, I. and Melamed, E. (1998). "Enhanced Oxidative Stress and Altered Antioxidants in Brains of Bcl-2-deficient Mice". *Journal of Neurochemistry*, 71 (2), 741-748.
15. Kubli, D.A, Quinsay, M.N, Huang, C, Lee, Y. and Gustafsson, A.B. (2008). "Bnip3 functions as a mitochondrial sensor of oxidative stress during myocardial ischemia and reperfusion". *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295 (5), 2025-2031.
16. Favaloro, B, Allocati, N, Graziano, V, Di Ilio, C. and De Laurenzi, V. (2012). "Role of Apoptosis in Disease". *Aging (Albany NY)*, 4 (5), 330-349.
17. Kültürsay, H. ve Kayıkçıoğlu, M. (2002). "Apoptozis ve Kardiyovasküler Hastalıklar". *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 4, 323-329.
18. Van de Werf, F, Bax, J, Betriu, A, Blomstrom-Lundqvist, C, Crea, F. and Falk, V. (2008). "Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with Persistent ST-segment Elevation: The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology". *European Heart Journal*, 29 (23), 2909-2945.
19. Gollapudi, R.R, Teirstein, P.S, Stevenson, D.D. and Simon, R.A. (2004). "Aspirin Sensitivity: Implications for Patients with Coronary Artery Disease". *Journal of the American Medical Association*, 292 (24), 3017-3023.
20. Madhavan, M.V, Redfors, B, Ali, Z.A, Prasad, M, Shahim, B. and Smits, P.C. (2020). "Long-Term Outcomes After Revascularization for Stable Ischemic Heart Disease: An Individual Patient-Level Pooled Analysis of 19 Randomized Coronary Stent Trials". *Circulation*. *Cardiovascular Interventions*, 13 (4), 1-8.
21. Aydin, S, Ugur, K, Aydin, S, Sahin, İ. and Yardim, M. (2019). "Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives." *Vascular Health and Risk Management*, 15, 1-10.
22. Mehta, J.L, Sanada, N, Hu, C.P, Chen, J, Dandapat, A. and Sugawara, F. (2007). "Deletion of LOX-1 Reduces Atherogenesis in LDLR Knockout Mice Fed High Cholesterol Diet". *Circulation Research*, 100 (11), 1634-1642.
23. Guo, X, Xiang, Y, Yang, H, Yu, L, Peng, X. and Guo, R. (2017). "Association of the LOX-1 rs1050283 Polymorphism with Risk for Atherosclerotic Cerebral Infarction and its Effect on sLOX-1 and LOX-1 Expression in a Chinese Population". *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24 (6), 572-582.
24. Lu, J, Wang, X, Wang, W, Muniyappa, H, Hu, C. and Mitra, S. (2012). "LOX-1 Abrogation Reduces Cardiac Hypertrophy and Collagen Accumulation Following Chronic Ischemia in the Mouse". *Gene Therapy*, 19 (5), 522-531.
25. Wang, J. and Li, Y. (2019). "CD36 Tango in Cancer: Signaling Pathways and Functions". *Theranostics*, 9 (17), 4893-4908.
26. Yazgan, B, Sozen, E, Karademir, B, Ustunsoy, S, Ince, U. and Zarkovic, N. (2018). "CD36 Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells Reflects the onset of Atherosclerosis". *BioFactors (Oxford, England)*, 44 (6), 588-596.
27. Ackers, I, Szymanski, C, Duckett, K.J, Consitt, L.A, Silver, M.J. and Malgor, R. (2018). "Blocking Wnt5a Signaling Decreases CD36 Expression and foam Cell Formation in Atherosclerosis". *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 34, 1-8.
28. Song, L, Lee, C. and Schindler, C. (2011). "Deletion of the Murine Scavenger Receptor CD68". *Journal of Lipid Research*, 52 (8), 1542-1550.
29. Zeibig, S, Li, Z, Wagner, S, Holthoff, H.P, Ungerer, M. and Bültmann, A. (2011). "Effect of the oxLDL Binding Protein Fc-CD68 on Plaque Extension and Vulnerability in Atherosclerosis". *Circulation Research*, 108 (6), 695-703.
30. Gursel, M, Gursel, I, Mostowski, H.S. and Klinman, D.M. (2006). "CXCL16 Influences the Nature and Specificity of CpG-induced Immune Activation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 177 (3), 1575-1580.
31. Sheikine, Y. and Sirsjö, A. (2008). "CXCL16/SR-PSOX-a Friend or a Foe in Atherosclerosis". *Atherosclerosis*, 197 (2), 487-495.
32. Liu, X. (2021). "Changes and Significance of Serum CXCL-16, GDF-15, PLA-2 Levels in Patients with Cerebral Infarction". *American Journal of Translational Research*, 13 (5), 5617-5622.

33. Cheng, Y.C., Chang, M., Tsai, C.C., Chen, T.S., Fan, C.C. and Lin, C. (2013). "Garlic Oil Attenuates the Cardiac Apoptosis in Hamster-fed with Hypercholesterol Diet". *Food Chemistry*, 136 (3-4), 1296–1302.
34. Osipov R.M., Bianchi, C., Feng, J., Clements, R.T., Liu, Y. and Robich, M.P. (2009). "Effect of Hypercholesterolemia on Myocardial Necrosis and Apoptosis in the Setting of Ischemia-Reperfusion". *Circulation*, 120 (11), 22-30.
35. Zheng, X., Zhong, T., Ma, Y., Wan, X., Qin, A. and Yao, B. (2020). "Bnip3 Mediates Doxorubicin-induced Cardiomyocyte Pyroptosis Via Caspase-3/GSDME". *Life Sciences*, 242, 1-9.
36. Yazgan, B., Ustunsoy, S., Karademir, B. and Kartal Ozer, N. (2014). "CD36 as a biomarker of atherosclerosis." *Free Radical Biology and Medicine*, 75, 10.
37. Zhang, J., Ding, W., Liu, J., Wan, J. and Wang, M. (2023). "Scavenger Receptors in Myocardial Infarction and Ischemia/Reperfusion Injury: The Potential for Disease Evaluation and Therapy." *Journal of the American Heart Association*, 12 (2), 1-16.
38. Sozen, E., Yazgan, B., Sahin, A., Ince, U. and Kartal Ozer, N. (2018). "High cholesterol diet-induced changes in oxysterol and scavenger receptor levels in heart tissue." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1-13.