

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**KARDİYOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARINDA OKSİDATİF
STRES VE LİPİD PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ECZACI SENA IRMAK

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. AYMELEK GÖNENÇ

ANKARA 2008

Sevgili Eşim Ali Irmak'a

Tezime konu olan çalışmanın gerçekleşmesinde çok büyük emeği olan sayın hocam Aymelek Gnen'e,

Serum rneklerinin toplanmasında verdiği destek için zel Güven Hastanesi'ne ve değerli hocam Uzm. Dr. Mustafa şahingeri'ye,

Çalışmamda olumlu yönlendirmeleri ve destekleri için sayın hocam Yeşim zkan'a,

Homosistein ölçümlerindeki destekleri için ODTÜ Moleküler Biyoloji Ar-Ge Laboratuvarı'na,

İstatistiksel değerlendirmelerdeki özverili destekleri için sevgili Semra Türkan'a,

Tezimin her aşamasında tecrübelerini, bilgilerini, zamanlarını benden esirgemeyen değerli arkadaşlarım Esra Katırcıoğlu'na, Gamze Ağlamış'a, Selçuk Taşkın'a ,Tuba alık Durmaz'a ve sevgili ağabeyim Emre Durmaz'a,

Teşekkürler....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
II.1. KALP	5
II.1.1. Kalbin Anatomisi	5
II.2. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARI	10
II.2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği	10
II.2.2. Kardiyomiyopati	11
II.2.3. Kapak Hastalıkları	12
II.2.4. Ritim Bozuklukları	14
II.2.5. İskemik Kalp Hastalıkları	15
II.2.5.1. Anjino Pektoris	16
II.2.5.2. Miyokard İnfaktüs	17
II.2.6. Koroner Arter Hastalığı	18
II.2.7. Ateroskleroz	19
II.3. KARDİYOYASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ	20
II.3.1. Hipertansiyon	20
II.3.2. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları	22
II.3.3. Diyabet	25
II.3.4. Yaş	28
II.3.5. Aile Öyküsü	29
II.3.6. Cinsiyet	30
II.3.7. Sigara	30

II.3.8. Obezite	32
II.3.9. Diyet	33
II.3.10. Fiziksel İnaktivite	35
II.3.11. Alkol	36
II.3.12. Psikososyal Etkenler	37
II.4. SERBEST RADİKALLER	38
II.4.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	42
Süperoksit Radikali	42
Hidrojen Peroksit	43
Hidroksil Radikali	44
Singlet Oksijen	45
Nitrik Oksit	46
II.4.2. Serbest Radikallerin Hasara Uğrattığı Hücresel Komponentler	48
a. Membran Lipidleri	48
b. Proteinler	49
c. DNA	49
II.4.3. Homosistein	50
II.4.4. Oksidatif Stres	54
II.5. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	54
II.5.1. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	56
II.5.1.1. Süperoksit Dismutaz	56
II.5.1.2. Katalaz	56
II.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz	57

II.5.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	58
II.5.2.1. Glutasyon	58
II.5.2.2. C Vitamini	59
II.5.2.3. E Vitamini	59
II.5.2.4. β -Karoten	60
II.5.2.5. Ürik Asit	61
II.5.2.6. Bilirubin	62
III. MATERYAL ve YÖNTEM	63
III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	63
III.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	64
III.3. Kullanılan Cam Malzemelerin Temizliği	66
III.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri	66
III.5. Kan Örneklerinin Toplanması	70
III.6. Kullanılan Yöntemler	70
III.6.1. Serumda Malondialdehit (MDA) Tayin Yöntemi	70
III.6.1.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi	71
III.6.1.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	72
III.6.1.3. Serum MDA Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği	74
III.6.1.4. Serum MDA Tayin Yönteminin Verimliliği	75
III.6.2. Serumda TAC Tayin Yöntemi	76
III.6.2.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi	76
III.6.2.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	77
III.6.2.3. Serum TAC Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği	79

III.6.2.4. Serum TAC Tayin Yönteminin Verimliliği	80
III.6.3. Serumda Nitrit+nitrat Tayin Yöntemi	81
III.6.3.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi	82
III.6.4. Serumda Homosistein Tayin Yöntemi	83
III.6.4.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi	84
III.6.4.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması	85
III.6.5. Diğer Parametrelerin Tayini	88
III.6.6. Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemleri	88
IV. BULGULAR	89
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	127
VI. ÖZET	146
VII. SUMMARY	151
VIII. KAYNAKLAR	155
IX. ÖZGEÇMİŞ	19

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Serbest radikaller, yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içerdiği için yüksek oranda reaktif aynı zamanda dayanıksız kimyasal türlerdir¹. Biyolojik sistemlerde, serbest radikallerin başlıca kaynağı organik moleküllerin temel yapısında ve aerobik canlıların enerji metabolizmasında yer alan moleküler oksijen olduğu için bu türler reaktif oksijen türleri olarak adlandırılırlar. Canlıların oksijeni kullanabilmeleri için oksijene elektron transferi yapmaları gerektiğinden, oksijen radikalleri aerobik organizmalar için yaşamsal bir öneme sahiptir². Elektron transferi, enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Bahsi geçen bu transferler sırasında zincir reaksiyonları kontrolsüz davranış gösterirlerse hücrede ciddi hasar riski ortaya çıkmaktadır. Radikaller reaktif yapıları nedeniyle yapısal proteinlere, enzimlere, membran lipidlerine ve nükleik asitlere atak yapabilirler^{3,4}. Serbest radikallerin potansiyel kaynakları arasında endojen kaynaklar olan mitokondrideki enerji üretimi yanı sıra, oksidaz enzimleri, prostaglandin biyosentezi, redoks döngüleri ve eksojen kaynaklar olan ışınlar, kimyasal oksitleyiciler bulunmaktadır⁵.

Canlı yapılarının aerobik ortamda yaşayabilmeleri için oksijenden kaynaklanan reaktif türleri inaktive edecek koruma mekanizmalarına sahip olması gerekmektedir. Serbest radikallerin zararlı etkisinden korunmak üzere canlılarda özel antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır⁶. Antioksidan savunma sistemleri ile serbest radikal üretimi arasındaki dengenin serbest radikaller lehinde bozulması oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Bu dengesizlik hücrelerin lipid tabakasında hasara, DNA' da mutasyonlara ve kontrolsüz hücre ölümlerine neden olmaktadır. Oluşan bu hasarların ateroskleroz, kanser, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, yaşlanma, diabetes mellitus, şizofreni, alzheimer, parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların, romatoid artrit gibi otoimmün bozuklukların ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir^{7,8,9,10,11,12,13,14}.

Serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonu sonucu lipid radikalleri oluşur. Bu radikaller biraraya gelerek konjuge dienleri oluştururlar. Devam eden oksidasyonla bu dienler parçalanır. Malondialdehit (MDA) bu zincir sırasında bir ara ürün olarak oluşur. Bu nedenle malondialdehit düzeyi oksidatif poliansatüre yağ asitleri (PUFA) hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir^{15,16}.

Kalp ve damar fonksiyonları üzerine önemli bir etkisi olduğu saptanan nitrik oksit (NO[•]), NO sentaz aracılığı ile L-arginin' den endotelde ve endokardda sentezlenip salgılanan bir vazodilatördür. Nitrik oksit üretimi ortamda bulunan oksijen miktarı ile doğru orantılı artarken, oksijen serbest radikallerinin etkileri ile oluşan endotel harabiyeti sonucunda üretimi azalmakta ve doğrudan oksijen serbest radikalleri ile reaksiyona girerek bloke olmaktadır¹⁷.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, total antioksidan kapasite ölçümü oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul görmektedir. Oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi net olarak oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle total antioksidan kapasite seviyesi ölçülmektedir¹⁸.

Klasik risk faktörleri ile açıklanamayan ve genetik faktörlere bağlanan koroner kalp hastalıklarının temelinde yatan önemli nedenlerden birisi de homosisteindir. Homosisteinin endotel hücre hasarı, düz kas

proliferasyonu, LDL oksidasyonu ve protrombotik etkilere yol açması nedeniyle homosistein düzeyleri ölçülmektedir^{19,20,21}.

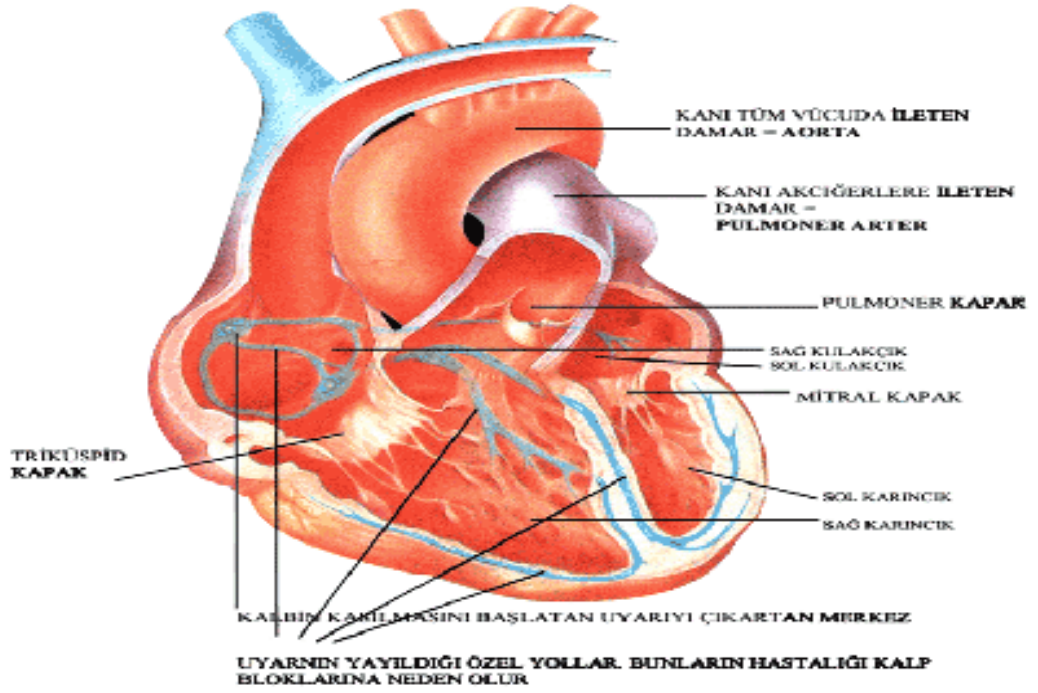
Bu çalışmanın amacı; anjiyografi yapılan kişilerin serumlarında malondialdehit, total antioksidan kapasite, B₉, B₁₂ ve nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitrat düzeylerini ölçmek, oksidatif stresin ve bu parametreler ile kalp-damar hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

II.GENEL BİLGİLER

II.1. KALP

II.1.1.Kalbin Anatomisi

Kalp, göğüs ön duvarı arkasında, iki akciğer arasında yer alan; temel işi kanı pompalamak olan hayati bir organdır. Kas dokusundan oluşmuştur. Sağda ve solda birer kulakçık ve karıncık olmak üzere dört boşluktan oluşur. Sağdaki kulakçık ve karıncığı triküspit kapak; soldaki kulakçık ve karıncığı ise mitral kapak ayırır. Kalbin sol karıncığının bitimi ile kalpten çıkan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarının başlangıcı arasında aort kapağı vardır. Benzer olarak pulmoner kapak sağ karıncık pulmoner damar arasındadır. Kalbin sağ sistemine tüm vücuttan gelen kan toplayan damarlar açılır. Bu kan akciğer atardamarları ile sağ sistemden ayrılır. Akciğerlerden akciğer toplar damarları ile dönen kan sol kulakçık ve sol karıncığı dolaşarak aort damarları ile tüm vücuda pompalanır. Kalbin dış yüzünü çepeçevre bir zar kaplar^{22,23}(Şekil 1).



Şekil 1. Kalbin anatomik yapısı

Kalp de tıpkı diğer organlarda olduğu gibi hücrelerden oluşur ve oksijenlenmesi gerekir. Her ne kadar kalbin her dört odacığı da kanla dolu olsa da kalp beslenmesini kendi içindeki kanla değil; aort damarından ayrılan sağ ve sol koroner arterlerden beslenir. Sağ koroner atardamar sağ kulakçık, sağ karıncığı ve iki karıncık arası bölmenin arka kısmını besler. Sol ana damar cirkumflex ve sol-ön-inen damar adı verilen iki damara ayrılır. Cirkumflex arter sol kulakçığı, sol karıncığın yan ve arka kısımlarını kanlandırır. Sol-ön-inen arter ise sol karıncığın ön yüzünü ve iki karıncık arası bölmenin ön kısmını besler. Kalbi besleyen koroner arterlerin tıkanması sonucu; o damarın kanı ilettiği bölgelere artık besin maddeleri ve oksijen gidemeyeceği için bu bölgeler ölür ve kasılma düzeni

bozular. Kalp pompa işini yeterince yapamaz. Bir damarın önemi beslediği kalp kası bölgesine bağlıdır. Tıkanan damarın önemine göre kalpte oluşan hasar az ya da çok olur²⁴.

İnsan vücudundaki atardamar, toplardamar ve kılcal damarların toplam uzunluğu yaklaşık 96 000 km uzunluğundadır ve dünyanın çevresini iki defa dönebilecek uzunluktadır. Erişkin insan kalbi her dakika 5 litre, hergün 9 000 litre kanı vücuda pompalamaktadır. Kalp hergün yaklaşık 100 000 defa atmaktadır. Ortalama 70 yıllık bir yaşam süresince 2.5 milyar defa kalp atmaktadır. İnsan kalbinin ağırlığı kadında 250, erkekte 300 gram kadardır. Bir çocuğun kalbi yaklaşık sıkılı bir yumruk kadar, erişkin kalbi iki yumruk kadar büyüklüktedir. Kan yaklaşık 20 saniyede tüm beden yolculuğunu tamamlamaktadır. Kalbin yapısı ilk defa 1706 yılında bir Fransız anatomi profesörü olan Raymond Viessens tarafından tanımlanmıştır.

Bir kalp atımı, kalbin sağ kulakçığında yerleşmiş olan ve sino-atrial düğüm adı verilen özelleşmiş bir hücre demetinden oluşan bölgenin elektriksel bir uyarı çıkarması ile başlar. Bu bölge kalbin doğal pili olarak bilinir. Sinoatrial düğümden çıkan bu uyarı kalbin her iki kulakçığı boyunca yayılarak kalbin elektrik sisteminin bir başka özelleşmiş

bölümüne atrioventriküler düğümüne gelir. Bu uyarı ile kulakçıklar kasılarak içlerindeki kanı karıncıklara gönderirler. Elektrik iletisi A-V düğümde karıncıklara ulaştırılmadan önce kısa bir süre bekletilir. His-Purkinje sistemi adı verilen bir elektriksel ağ ile, uyarı tüm karıncıklara yayılır. Bu uyarı ile her iki karıncık kasılarak kanı akciğer ve vücuda pompalar. Sinoatrial düğüm tekrar başka bir uyarı çıkararak yeni bir döngüyü başlatır. Koroner arterler kısmen daraldığında vücudumuzda kalp kasına giden kan miktarını arttırma özelliği vardır. Diğer komşu damarlar genişleyebilir ve ince damarlar hastalıklı bölgeye daha çok kan getirebilmek için açılabilir. Bunlara kollateral dolaşım denir. Eğer kollateral dolaşım iyi gelişirse anginal ağrılar azalabilir, hatta kaybolabilir. Kalp kasına bu ekstra kan akımı kalp krizini önleyebilir. Eğer kalp krizi olursa daha küçük bir bölge hasar görür ve daha zararsız olabilir^{25,26}.

Türkiye genelinde 20 yaş üstü erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı % 6.7'dir. Bu değer erkeklerde % 6.2 ve kadınlarda % 7.3'dür. Kalp hastalığı türlerinin dağılımı ise şöyledir: Koroner kalp hastalığı % 3.8, hipertansif kalp hastalığı % 2.2; romatizmal kalp hastalığı % 0.5 ve diğer tüm hastalıklar % 0.3' dür. Kalp hastalıklarının yaşa göre görülme yüzdesi % 21.9 ile 60-69 yaş, % 20 ile 70 üzeri yaş, % 13.3 ile 50-59 yaş, % 4.4 ile 40-49 yaş ve % 2.8 ile 30-39 yaş; % 8 ile 20-29 yaş aralığındadır. Kalp hastalıklarının bölgelere göre dağılımı ise şöyledir: En yüksek oran % 8.2

ile Karadeniz bölgesidir, bunu % 7.6 ile Marmara bölgesi, % 6.6 ile Doğu Anadolu bölgesi, % 5.9 ile Güneydoğu Anadolu bölgesi, % 5.6 ile Ege bölgesi, % 5.3 ile İç Anadolu bölgesi ve % 4.6 ile Akdeniz Bölgesi izlemektedir. Toplumumuza her yıl 12 bine yakın doğuştan kalp hastası bebek katılmaktadır. Ülkemizde yaklaşık 150 bin kadar romatizmal kalp hastası bulunmaktadır. 1.6 milyon koroner kalp hastası bulunduğu ve yılda 130 bin kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Koroner kalp hastalığı için her iki cinste hipertansiyon, kan kolesterol yüksekliği, sigara içimi, hareketsizlik, kadınlarda obezite ve şeker hastalığı hastalığa neden olan etkenler olarak saptanmıştır. Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığına bağlı ölümler en yüksek seviyededir. Koroner kalp hastalığına bağlı ölüm oranının her yıl %5 yükseldiği tahmin edilmektedir. Hipertansiyonda sistolik kan basıncındaki her 10 mm'lik yükselme koroner kalp hastalığı riskini 522 arttırmaktadır. Ülkemizde halen 5 milyon erkekte ve 6 milyon kadında hipertansiyon bulunduğu tahmin edilmektedir. Sigara koroner ölüm riskini 1.8 kat arttırmaktadır. Kolesterol için 200 mg'ın üzerindeki her 50 mg'lık artış koroner kalp hastalığı riskini %36 arttırmaktadır. HDL batı popülasyonuna göre toplumumuzda %20 daha düşüktür. Her iki cinste de HDL kolesterolün 35 mg'ın altında olması koroner riski 1.54 oranında arttırmaktadır. Diyabet toplumumuzda kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek hızla artmaktadır. İnsüline bağlı olmayan diyabetli erişkin sayısı 8 yılda 1 milyondan 1.66 milyona çıkmıştır. Nüfus artışı obezite nüfus yaşlanması ve hareketsizlik bu artış için en önemli etkenlerdir. Erkeklerin

%14'ünün, kadınların %30'unun vücut kütle indeksi 30 kg/m² ve üzerindedir. Her bir birim artışı kadınlarda koroner hastalık riskini %11 arttırmaktadır^{27,28}.

II.2. KARDİOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARI

II.2.1. Konjestif Kalp Yetmezliği

Kalbin, organların ve dokuların metabolik gereksinmelerini karşılamak amacıyla yeterince kan akımı sağlayamaması ya da çok yüksek bir doluş basıncı elde ederek sağlayabilmesi durumunda konjestif kalp yetmezliği (KKY) meydana gelir²⁹. Konjestif kalp yetmezliği'nin vücutta oluşmasından sonra kalp krizi, hipertansiyon, kapakçık hastalıkları ve kardiomiopati genellikle ortaya çıkan kalp hastalıklarıdır. Framingham ve arkadaşları; KKY hastaları üzerinde yaptıkları bir araştırmalarda; 1950'lerden 1990'lara kadar KKY hastası olan kadın sayısının 3 kat arttığını bildirmektedir³⁰. Araştırmaya katılan kadın hastalarda 1979' lardan 2000' lere doğru KKY'den kaynaklanan ölüm oranı %148 oranında artmış göstermiştir³¹. Özellikle ilerleyen yaşlardaki kadınlarda KKY'den ölüm oranında artış olmasına karşın, bu durum ilerleyen yaşlardaki erkeklerin KKY'den ölüm oranı ile karşılaştırıldığında kadınların daha düşük risk taşıdıkları tespit edilmiştir³².

II.2.2. Kardiyomiyopati

Kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon olmaksızın kalp kasında kasılma veya gevşeme bozukluğu ile gözlenen kalp kası hastalığıdır. Etiyolojilerine göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılırlar: Primer kardiyomiyopatiler etiyolojisi bilinmeyen, koroner kalp hastalığı, kapak hastalığı, hipertansiyon veya pulmoner hipertansiyon, enfeksiyon, toksisite, konjenital kalp-damar defektleri ve perikard hastalıkları olmaksızın oluşan miyokard hastalıklarına denir³³. Sekonder kardiyomiyopatiler ise belli bir etiyolojisi olanlardır. Sınıflandırma yapısal ve işlevsel değişikliklere göre yapılır. Gruplar arasında kesin bir ayırım zor olmakla beraber belli başlı 4 tipi vardır :

- Hipertrofik kardiyomiyopati : İdiyopatik hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikülde hipertrofi karakteristiktir. Olguların %50'ye yakınında aile öyküsünün olduğu bildirilmiştir. Ailesel, otozomal dominant, inkomplet geçişli, sarkomerik kontraktıl protein genlerinde mutasyonların sorumlu olduğu bir hastalıktır³⁴.
- Dilate kardiyomiyopati: Sol ventrikülün veya her iki ventrikülün birlikte genişlemesi ve kontraktılitesinin azalmasıyla karakterizedir. Enddiastolik volüm artmış, ejeksiyon fraksiyonu azalmış ve kalp debisi azalmıştır. En sık görülen primer kardiyomiyopati tipidir. Olguların %10-15'inde aile öyküsü olabileceği bildirilmiştir³⁵.

- Restriktif kardiyomiyopati: Sol ventrikül veya her iki ventrikülün birarada sistolik fonksiyonları normal veya normale yakınken, diastolik dolumunun bozulması ve diastol sonu volümünün azalmasıyla karakterize bir hastalıktır³⁶.
- Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati: Nadir görülen, çoğunlukla ailesel ve otozomal dominant, inkomplet geçişli bir hastalıktır. Resesif geçişli formunun da olduğu bildirilmiştir. Hastalar çoğunlukla gençtir. Klinikte genellikle aritmiler ve bunlara bağlı semptomlar nedeniyle görülür. Ani ölüm riski vardır³⁷.

II.2.3. Kapak Hastalıkları

Kalpte bulunan 4 kapak, kalbin kasılma ve gevşeme periyotlarında kanın uygun istikamete gitmesini sağlar. Akut eklem romatizması gibi nedenlerle kapak fonksiyonlarında oluşan bozukluklar kalbin daha fazla yük altında kalmasına neden olur. Kalp kapağı doğumsal olarak hasta olabilir veya romatizmal, bakteriyel, kireçlenme gibi nedenlerle sonradan hastalanabilir. Kapaklar normal yaşlanma seyrinde de yapısal veya işlevsel olarak bozulabilirler³⁸.

Kapak hastalıklarının iki ana tipi vardır:

Darlık, kapak tam olarak açılmaz ve kan dar bir açıklıktan geçmek zorundadır. **Yetmezlik**, kapak tam olarak kapanamaz ve kan kapaktan geriye doğru da akar.

Mitral kapak darlığı ve mitral kapak yetmezliği ile aort kapak darlığı ve aort kapak yetmezliği en çok karşılaşılan kalp-kapak hastalıklarıdır. Ülkemizde en sık sebep ateşli eklem romatizması, çocukluk çağında boğazda yerleşen, üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan özel bir tipteki mikroplara karşı vücutta oluşan savunma mekanizmasının yanlış bir yola girerek başta kalp, böbrekler, beyin ve eklemler olmak üzere vücudun kendi organlarına zarar vermesi ile oluşmaktadır³⁹. Çeşitli nedenlerle kapak fonksiyonlarında oluşan bozukluklar sonucu kalp daha fazla çalışır, vücuda yeterli miktarda kan pompalayamaz. Bu aşırı çalışma sonucunda kalp gücü zayıflayabilir, kalpte büyüme olur. Dünyada tüm ölümlerin %1-2 'sinin sorumlusu olan hastalığın kalp üzerindeki olumsuz etkileri genellikle hastalığın kalbi tahrip etmesinin ardından ortaya çıkmaktadır. Hastada aşağıdaki belirtiler oluşur: Çarpıntı atakları, özellikle efor sarfetme ile ortaya çıkan nefes darlığı, göğüs ağrısı, bacaklarda şişlik, çabuk yorulma, baş dönmesi, halsizlik⁴⁰.

II.2.4. Ritim Bozuklukları

Normal bir kalp sağ kulakçıkta yer alan sinüs düğümünden çıkan bir elektrik uyarısının, önce her iki kulakçığa yayılarak kulakçıkların kasılmasına neden olur. Kasılan kulakçıklar içlerindeki kanı karıncıklara boşaltırlar. Bu arada oluşan elektrik dalgası karıncıklara geçmeden, kulakçıkların kasılmasına zaman tanımak için başka bir düğüm olan atrioventriküler düğümde bekletilmektedir. Uyarının karıncıklara yayılması ile de karıncıklar kasılır. Kalpte bu elektrik uyarısının izlediği yol kalbin elektrik kaydı demek olan elektrokardigrafi ile izlenebilmektedir. Normal bir kalp, istirahatde dakikada 60-100 arasında bir hızla çalışmaktadır. 60'ın altındaki hızlara bradikardi, 100'ün üzerindeki hızlara taşikardi denmektedir^{41,42}.

Bradikardik ritm bozuklukları kalp elektrik sisteminin herhangi bir yerindeki duraklamadan kaynaklanabilir. Taşikardik ritm bozuklukları karıncıkların normalde olmaması gereken bir uyarıyı çıkarması ile veya kulakçıkların kendi başına bir ritim oluşturması ile oluşabilir⁴³.

II.2.5. İskemik Kalp Hastalığı

İskemik kalp hastalığı (İKH) ya da koroner kalp hastalığı, kalbin oksijenlenmiş kan ihtiyacının karşılanamaması sonucu gelişen birbiriyle ilişkili sendromlar grubuna verilen genel bir isimdir⁴⁴. İKH'in sosyal önemi küçümsenemez; hastalık tek başına, ABD'deki tüm ölümlerin 1/3' üne yol açmaktadır. İskeminin gelişme oranına ve sonuçtaki ciddiyetine bağlı olarak şu dört sendromdan biri izlenebilir; Angina pectoris (AP), Miyokard infarktüsü (MI), İskemik kardiyomiyopati, bu üç durumdan biri sonucunda gelişebilecek olan ani kardiyak ölümdür⁴⁵.

Framingham ve arkadaşlarının iskemik kalp hastalarında yaptıkları çalışmalarda yer alan verilere göre, 55 yaş altı kadınlarda akut kalp iskemisi; 55 yaş altı erkeklere göre 6.7 kat daha az semptomla seyretmektedir⁴⁶.

II.2.5.1. Anjino Pectoris

Anjino pektoris; substernal veya prekordial göğüs ağrısı atakları ya da infarktüse yol açmayan miyokard iskemisinin neden olduğu rahatsızlıkla karakterizedir. İskemiye tetikleyen mekanizmalar; koroner kan akımının azalması, miyokardın oksijen tüketiminin artmasıdır⁴⁷.

Birbiri ile içiçe geçmiş üç anjino pektoris varyantı vardır:

- Stabil angina, genellikle egzersiz ve taşikardi sonucu gelişir.
- Prinzmetal angina, tipik olarak dinlenme esnasında gelişir.
- Stabil olmayan angina, en ciddi formudur, burada izlenen en yoğun ve en uzun ağrı miyokard infarktüse yol açacak ağır bir iskeminin habercisidir^{48,49}.

Framingham çalışmalarından alınan veriler angina pektoriste ani kalp ölümlerinin kadınlarda erkeklere göre klinik semptomların daha yaygın olduğunu göstermektedir^{50,51}. Cinsiyet farklılıklarına rağmen klasik göğüs ağrıları kadınlardaki anjino pektoris belirtilerinin en yaygınıdır⁵².

II.2.5.2.Miyokard İnfarktüsü

Miyokard infarktüsü, bir dokuyu besleyen damarın tıkanması sonucu dokuda gelişen durumdur. Akut miyokard infarktüsü (AMI), ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken yaş grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara bağlı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çeşitli nedenlerle önemli bir toplum sağlığı sorunudur⁵³.

Olguların %90'ında altta yatan ana neden aterosklerozdur. Başka bir deyişle; olguların %90'ından fazlası ilerlemiş aterosklerozlu hastalar olup, rüptüre olmuş veya üzerindeki endotelde fonksiyon bozukluğu gelişmiş aterosklerotik plağa yerleşmiş ve koroner damarda tam tıkanmaya neden olmuş bir trombozis olayının yol açtığı miyokardiyal iskemik nekroz söz konusudur⁵⁴.

ABD'de yılda yaklaşık 900 bin 1 milyon kişi, Almanya'da ise yılda 300-350 bin kişi infarktüs geçirmektedir. Bu insanların yaklaşık 1/3 ile 1/4 kadarı daha hastaneye varamadan şikayetleri başladıktan sonraki ilk 1 saat içinde ölmektedir. Hastaneye ulaşabilen olgularda mortalite %15'e,

trombolitik tedavi veya acil revaskülarizasyon yapılabilen olgularda ise %5'e kadar düşmektedir⁵⁵.

II.2.6. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arterler kalbin etrafını çevreleyen ve kalp kasını besleyen atardamarlardır. Üç ana koroner arter sistemi vardır. Koroner arterler kalpten çıkan atardamar olan aortadan beslenirler. Koroner arter hastalığı (KAH), kalbin etrafını çevreleyerek kalp kasını besleyen koroner arterlerin tıkanıklığına veya daralmasına verilen isimdir. Nedeni koroner arterlerin aterosklerozudur⁵⁶. Koroner arter hastalığı sıklıkla 40 yaş sonrasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha sık görülür. Kadınlarda bulunan östrojen hormonu koruyucu etkiye sahiptir. Bu nedenle kadınlarda görülme sıklığı bu hormonun azaldığı menapoz sonrası dönemde artış gösterir. Erkeklerde en sık 50-60 yaşları arasında, kadınlarda ise 60-70 yaşları arasında görülür. Koroner arter hastalığına yakalanmış 1.2 milyon Türk erişkininin var olduğu tahmin edilmektedir⁵⁷. Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asyada ise artmaktadır⁵⁸.

II.2.7. Ateroskleroz

Ateroskleroz , kan kolesterol düzeyi yüksekliğine bağılı damar iç duvarında lipid parçacıkların birikimi ile oluşan ve damarların lümenini tıkayarak normal kan akımını engelleyen patolojik bir süreçtir. Oluşan darlık sonucu kalp kasına sunulan oksijen miktarı azalır ve iskemik kalp hastalığı denilen tablo ortaya çıkar. Orta boy ve büyük arterlerde görülen "aterom" veya "plak" olarak adlandırılan yapısal bozukluklar oluşur⁵⁹. Aterom, damarın yüzey tabakası kalınlaşmış büyük bir alanının ortasında bulunan, yumru gibi, yumuşak sarımsı bir birikimdir. Arter lümenine yakın noktalarda makrofajlardan oluşur. Bunun altında bazen kolesterol kristalleri ve ilerlemiş lezyonların tabanında kireçlenme (kalsifikasyon), hatta bazen kemikleşme de olabilir. Ateroskleroz, ateromların içi yumuşak, dışı sert yapısından dolayı Yunanca athero- (lapa) ve -sclerosis (sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir⁶⁰.

Ateroskleroz iki patolojik sorun oluşturur. Birincisi, aterom zaman içinde yırtılabilir ve içinden çıkan parçalar akıntıyla gidip daha dar damarları tıkayabilir. İkincisi, aterom yırtılmasa da büyümesi sonucunda damarın daralmasına yol açabilir. Her iki durumda da damar tarafından beslenen organa yetersiz kan gitmiş olur^{61,62,63}.

II.3. KARDİOVASKÜLER RISK FAKTÖRLERİ

200'den fazla olduğu bilinen KVC risk faktörü vardır ve bu rakam gittikçe artmaktadır. Kadın ve erkeklerde tespit edilmiş olan en önemli risk sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve aterojenik beslenme tarzıdır⁶⁴. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma stratejilerinin temeli, hastalığa yol açan yaşam tarzını ve çevresel faktörleri değiştirmek ve yüksek riskli bireyleri belirleyip bu bireylerde özel önlemler almaktır. Koroner kalp hastalığı çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır. Bu şekilde, kümelenmiş risk faktörlerinin katlamalı etkisi göz önüne alınmış ve bireyin gerçek riski belirlenmiş olur. Tedavi planlanırken amaç bütün risk faktörlerini birlikte düzeltmeye çalışmak olmalıdır⁶⁵.

II.3.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur⁶⁶. Özellikle hiperlipidemi hastalarda, plazmadaki lipidin arterlerin intima hücrelerine filtrasyonunu artırır. İntima zedelenmesi, bu bölgelerde platelet birikmesine ve düz kas hücrelerinin

proliferasiyonuna neden olabilir. Böylece aterosklerotik risk artar. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır^{67,68}. Hipertansiyon, kadın ve erkekte akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme re-infarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır⁶⁹. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler riski sadece kan basıncı düzeyi belirlemez. Birlikte bulunan diğer kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları ve klinik kardiyovasküler hastalıklar da kişinin riski üzerinde etkili olur. Bu nedenle, kan basıncı düzeyi dışında birlikte bulunan risk faktörlerinin ve klinik kardiyovasküler hastalıkların araştırılması gereklidir. Hipertansiyonda koroner kalp hastalığı riskinin arttığını gösteren etkenler: nabız basıncında artış: (≥ 63 mmHg olması), mikroalbüminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliğidir^{70,71}.

II.3.2. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları

Hiperlipidemi, lipoprotein yapımında artış veya lipoprotein uzaklaştırılmasında azalma sonucu ortaya çıkar. Yani, hiperlipidemi plazma lipoproteinlerinin konsantrasyon artışına bağlıdır. Artmış yapım veya dolaşıma salınım ya da azalmış klerens veya dolaşımdan uzaklaştırılma nedeniyle bir veya daha fazla lipoprotein sınıfı kanda birikebilir. Bu nedenle, serum lipidleri klinik olarak önemlidir^{72,73}.

Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Fizyolojik olarak ve klinik tanıda önemli olan 4 ana lipoprotein tanımlanmıştır:

- I. Şilomikronlar: Triaçilgliserollerin barsak absorpsiyonundan türemişlerdir. En büyük molekülü lipoproteinlerdir. Besin kaynaklı trigliseritleri taşır ve trigliserit/kolesterol oranı 10/1 'dir. Büyük molekülü oldukları için damar intimasından geçemezler ve bu nedenle aterojenik değildirler. Diaçilgliserol transferaz enzimi tarafından barsaklarda endoplazmik retikulumda sentezlenirler. Duktus torasikus yoluyla genel dolaşıma katılırlar. Damar endotelinde lipoprotein lipaz enzimi tarafından yıkılırlar⁷⁴.

- II. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL veya pre- β -lipoproteinler): Triasilgliserollerin karaciğer dışına verilmesi için türemişlerdir. Şilomikronlardan daha yoğundur. Karaciğerde sentezlenirler ve endojen trigliseridleri taşırlar. Fazla karbonhidrat alımı ile yapımları artar. Periferik dokularda özellikle kas ve yağ dokusunda, VLDL triasilgliserollerini lipoprotein lipaz tarafından sindirilirler⁷⁵.
- III. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL veya β -lipoproteinler): plazmada kolesterolün en önemli taşıyıcılarıdır. VLDL katabolizmasının son basamağını temsil ederler. Yüksek oranda kolesterol içerirler. Bu nedenle köken aldığı IDL'den daha yoğunlardır. Ateroskleroz riskini artırır. LDL çeşitli hücrelerdeki LDL reseptörleriyle reaksiyona girerek endositozla hücre içine alınır ve lizozomal enzimlerle sindirilirler^{76,77}.
- IV. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL veya α -lipoproteinler): HDL'ler plazmadan trigliseridlerin ve kolesterolün temizlenmesinde, kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. Kandaki miktarını alkol alımı ve hareket yükseltirken, sigara, şeker hastalığı, obezite ve hareketsizlik azaltmaktadır⁷⁸.

Lipid taşınmasını etkileyen patolojik durumların birçoğu, lipoproteinlerin apoprotein kısmı, anahtar enzimler veya lipoprotein reseptörlerinin kalıtsal sentez bozuklukları ile ilgilidir.

Hiperlipidemi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde primer ve sekonder korumada değiştirilebilir majör risk faktörlerindendir⁷⁹. Batı toplumlarında erişkinlerde kolesterolün 240 mg/dL, trigliseridin 200 mg/dL'nin üzerinde olması genel kabul görmüştür. Plazma lipid konsantrasyonları yaşla arttığı için çocuklarda hiperlipidemi sınır değerleri daha düşüktür (kolesterol için 200 mg/dL, trigliserid için 140 mg/dL), 130 mg/dL'den düşük kolesterol düzeyleri ise hipolipidemik olarak kabul edilebilir^{80,81}.

Klinik çalışmalar açıkça göstermektedir ki, total serum kolesterolü azaldıkça kronik kalp hastalığı tanımlanmış hastalarda kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi düşürmektedir. Çünkü kolesterolün çoğu LDL'de bulunur ve LDL aterojeniktir. LDL düzeyleri arttığında arterlerin subendotelyal alanlarındaki makrofajlar bu partikülleri alırlar. Bu durum makrofajların köpük hücrelerine dönüşmesine neden olur. Bu hücreler birbiri ile kaynaşarak ateroskleroz oluşumunun öncül lezyonları olan yağlı çizgilere yol açarlar. Makrofajlar normal LDL'yi bağlayan reseptörlere sahip değildir. LDL'nin makrofajlarca alınması ya

özgün olmayan bir bağlanma sonucu ya da bir şekilde değişime uğramış LDL'yi bağlayan reseptör aracılığıyla olur. LDL partiküllerinin makrofajlarca alımı partiküllerin oksidasyonla değişime uğraması halinde artar.

HDL kolesterol ve KKY arasında ters bir ilişki bulunmaktadır.

Bu yüzden HDL ateroskleroza karşı koruyucudur. Yüksek serum trigliserid düzeyleri birçok çalışmada KKY ile ilişkili bulunmuştur⁸².

II.3.3. Diyabet

Toplumumuzda prevalansı kaygı verici biçimde artma eğiliminde olan bir risk faktörüdür. Diyabetik olgularda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta görülmektedir. Özellikle kadınlarda yaş ve menapozdan bağımsız olarak koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetik erkeklerde diyabetik olmayan erkeklere göre 2, diyabetik kadınlarda diyabetik olmayan kadınlara göre 4 kat daha fazladır. Miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olgularda hastane içi mortalitenin diyabeti olmayanlara göre %50 daha fazla ve 2 yıllık mortalitenin 2 kat fazla olduğu saptanmıştır^{83,84}.

Diyabetik olgulardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışında koroner arter hastalığının yaygınlığı, koagülasyon ve fibrinoliz bozuklukları ve trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemi, glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini arttırarak doğrudan toksik etki göstermekte ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır.

Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre açlık kan şekerinin >126 mg/dL olması diyabet, 110-126 mg/dL bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanmaktadır. Bozulmuş açlık glukozu olan hastaların bir çoğunda oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri >200 mg/dL'dir ve bu durum artmış koroner arter hastalığı riski ile yakın ilişkilidir. Her ne kadar tip 2 diyabetik hastalarda hipergliseminin kontrolünün aterosklerotik vasküler komplikasyonları azaltabileceği henüz açık olarak gösterilememişse de, mikrovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlar üzerinde olumlu etkileri vardır. Amerikan Diyabet Derneği'nin önerilerine uygun olarak açlık kan şekerinin 120 mg/dL ve HbA1c %7'nin altında tutulmasında yarar vardır. HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir^{85,86}. Diyabetik hastalarda uzun dönemde koroner arter hastalığı riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obezite, hipertansiyon ve

dislipidemi söz konusudur. Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyonun varlığı 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir⁸⁷. Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mm Hg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir^{88,89}. İyi kontrol altında olmayan diyabette tipik olarak trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü bulunur. Trigliserid yüksekliği LDL kolesterol metabolizmasını etkileyerek aterojenik olan, daha küçük ve yoğun LDL partiküllerinin oluşmasına yol açar. Diyabetik dislipidemide insülin direnci rol oynar. Koroner kalp hastalığı gelişme riskinin yüksek olmasından dolayı diyabetik hastalarda kan lipid düzeylerinin kontrolünde koroner kalp hastalarına benzer tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. LDL-K yüksekliğinin olduğu durumlarda HMG-coA redüktaz inhibitörleri ilk seçenek ilaç olmakla beraber, diyabetiklerde sıklıkla görülen trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünde fibratlar ilk seçenek olabilir. Diyabeti olan hastalarda fibrat kullanımı ile koroner arter hastalığında anjiyografik ilerlemenin azaldığı gösterilmiştir⁹⁰. HDL-kolesterolün 60 mg/dL üzerinde olması hastalık riskini azaltmakta ve risk hesaplamalarında bir risk faktörünün düşülmesini sağlamaktadır. HDL-kolesterol düşüklüğü bulunan bireylerde, özellikle aterojen artık lipoproteinleri yansıtabilen ılımlı trigliserid yüksekliği (150-200 mg/dL) eşlik

ediyorsa, total kolesterolün hedeflenen seviyesi 200 mg / dL ' nin altında olmalıdır⁹¹.

II.3.4. Yaş

Klinik çalışmalar gösteriyor, yaş arttıkça kalp hastalıkları riskinin arttığını göstermektedir. Majör risk faktörü olmamakla beraber, erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üzerinde kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Kadınlar yaşlandıkça azalan östrojen düzeyi ile birlikte kalp hastalıkları ve inmeye karşı olan direnç azalmaktadır. Altmış yaşına kadar 5 erkekten biri bir koroner kalp hastalığı ile karşılaşırken bu oran kadınlar için 1/17 olarak saptanmıştır. Altmış yaş üzerinde ise hastalığın görülme riski her iki cins için eşitlenmektedir. Menopoz sonrası dönemde koroner arter hastalığı kadınlar için önemli bir sağlık sorunudur. Araştırmacılar, kadınların vücutlarında meydana gelen değişmelerin, yaşlanma, kilo alma ve düşük östrojen hormonu düzeylerini içeren, menopoza bağlı etkilerden kaynaklanabileceğini düşünmektedirler⁹².

II.3.5. Aile Öyküsü

Koroner arter hastalığı gelişiminde en güçlü etmenlerden biri aile öyküsüdür. Aile öyküsü olan kişilerde erken KAH riski 12 kat artar. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilmektedir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık polijenik bozukluklar sayılabilir. Bilinen risk faktörlerinin kalıtımla geçiş özellikleri dışında, bazı ailesel faktörlerdende söz edilebilir. Bunlar arasında aynı çevreyi ve olumsuz yaşam alışkanlıklarını paylaşmak sayılabileceği gibi, henüz tanımlanmamış genetik faktörler de söz konusu olabilir⁹³.

Birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce kalp damar hastalığı öyküsü olması, yüksek kolesterol ve düşük kolesterolün 200 mg/dL'nin, LDL-kolesterolünün 130 mg/dL'nin altına düşmesi HDL-kolesterolün ise 60 mg/dL'nin üstünde seyretmesi vücutta bir problem olduğunun göstergesidir⁹⁴.

II.3.6. Cinsiyet

ABD 'de kalp hastalığı nedeniyle toplam ölüm hızının son 20-30 yılda azalmış olmasına karşın, bu azalma erkeklere göre kadınlarda daha yavaştır. Yeni araştırmalar, erkeklere göre kadınların ilk kalp krizinden sonra daha olumsuz bir durumda olduklarını göstermektedir. JAMA'da yer alan bir çalışmada, ilk kalp krizini izleyen 1 ay içinde ölüm riskinin, 6 ay içinde de ölüm riski ve yeniden hastaneye yatma gereksiniminin erkeklere göre kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, ilk kalp krizinden sonra kadınlarda ölüm riskinin erkeklere göre %70 daha fazla olmasının, hastalığın daha ağır seyretmesinden ve kalp kriziyle ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanabileceğini saptamışlardır⁹⁵.

II.3.7. Sigara

En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı ülkemizdeki yaygın kullanımı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile risk doğrusal olarak artmaktadır⁹⁶. Sigaranın pulmoner kalp ve vasküler hastalıklara neden olduğu iyi bilinmektedir. 50 yaşından genç bayanlarda bu risk daha fazladır⁹⁷. Sigara

içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur⁹⁸. Kadın ve erkek içiciler arasındaki sigara kullanımından oluşan kardiovasküler hastalık riski çok benzerdir. Sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınların tromboz ve kardiyovasküler hastalık şikayetlerinin arttığı gözlenmiştir^{99,100}.

Çevresel sigara dumanına maruz kalan pasif sigara içicilerde kalp hastalığı riski artmaktadır. Miyokard infarktüsü geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda re-infarktüs ve ani ölüm riski yüksektir. Oysa miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir¹⁰¹.

Sigara içimi HDL - kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL-K'nın oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir¹⁰².

II.3.8. Obezite

Morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olan obezite artık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve nöroendokrin değişiklikler söz konusudur. Tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Obezite ölçütü olarak kullanılan beden kitle indeksi (BMI) ölçütüyle Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından yapılan sınıflamada BMI:18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır¹⁰³. BMI'deki bir birimlik artış koroner arter hastalığı mortalitesinde %4-5 oranında artışa neden olmaktadır. Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde BMI'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde lipoprotein(a) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir^{104,105}. Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterize abdominal obezite kardiyovasküler riski özellikle artıran bir alt grubu oluşturmaktadır. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumunda abdominal obezite tanısı konulmaktadır. Obez kişilerde Tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat daha fazla iken, bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat daha fazladır. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık

glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliđi ve HDL-kolesterol dūřūklūđū ile birlikte¹⁰⁶. Obezite toplumumuzda sıklıđı giderek artan bir risk faktōrūdūr. Gerek çocukluk, gerekse eriřkin yařlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kiřiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir. Zayıflama hızı haftada 0.5 kg'yi ařmamalıdır¹⁰⁷.

II.3.9. Diyet

Sağlıklı beslenmek için diyet; doymuş yağlardan, trans yağ asidlerinden ve kolesterolden fakir; sebze, meyve ve lifli gıdalardan zengin olmalıdır. Günlük tuz kullanımı (sodyum klorür) 6 gramı geçmemelidir. Trigliserid yüksekliği varsa alkol kesilmelidir, aksi takdirde günde 30 gramı (40 mL viski veya rakı, 250 mL şarap, 600 mL bira) geçmemelidir. Kadınlar ve küçük yapılı erkeklerde tüketim azaltılmalıdır. Yağ alımı total enerjinin %30'u kadar olmalıdır¹⁰⁸. Diyetteki toplam yağ miktarı kadar doymuş/doymamış yağ asidleri oranı ve alınan kolesterol miktarı da önemlidir. Doymuş yağ total kaloringin %10'undan az, tekli doymamış yağ %20'si kadar, çoklu-doymamış yağ %10'u kadar olmalı ve alınan günlük kolesterol 200 mg'dan az olmalıdır. Diyetle tüketilen esas tekli doymamış yağ asidi oleik asit olup zeytinyağı ve kanola yağında bulunur. Ayrıca, avokado ve fındıkta da bol miktarda mevcuttur. Tekli doymamış yağ asitlerinin LDL-K ve trigliseridler üzerindeki etkileri nötraldir,

ne yükseltici, ne de düşürücü etki yaparlar. Bunlar, çoklu doymamış yağlar gibi oksidasyona yatkın değildirler. Ancak, tekli doymamış yağ asitlerinin miktarı total kaloringin %20'sini geçmemelidir¹⁰⁹. Ateroskleroz patogeneğinde karbonhidratların da rolü olabilir. Genellikle yapılan bir hata, aterosklerozdan korunmak için diyetle yağ miktarını azaltırken, (basit) karbonhidrat miktarının artırılmasıdır. Diyetle karbonhidratlar total kaloringin %60'ını geçmemelidir. Bu durumda, LDL kolesterol düşerken, trigliseridlerde artma meydana gelebilir. Basit şekerler (mono ve disakkaritler) serum trigliserid düzeyini arttırmakta ve HDL kolesterolü düşürebilmektedir¹¹⁰. Bu nedenle saf ve rafine şekerler yerine (şeker ve şeker ilave edilmiş gıdalar) kompleks karbonhidratların (polisakkarit) - nişastalı gıdaların tüketilmesi daha uygundur. Kompleks karbonhidratlar daha düşük kalorili olmalarının yanı sıra lif, mineral, esansiyel amino asit bakımından da zengindir. Çözünür lif, özellikle hiperkolesterolemik kişilerde, LDL kolesterolü düşürmektedir. Gıdalarla alınmak üzere günde 20-30 gram lif önerilmektedir. Yulaf ürünleri, tam pirinç, kuru baklagiller, tam ekmek, sebzeler, meyveler liflerden zengin gıdalardır^{111,112}.

II.3.10. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivite azlığı, koroner kalp hastalığı için önemli, bağımsız bir risk faktörüdür^{113,114}. Egzersiz azlığında, harcanan kalori azaldığından, şişmanlığın yanı sıra insülin direnci, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır¹¹⁵. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL-K ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL-K düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır^{116,117}; bu olumlu etkiler ise koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır^{118,119,120,121,122}. Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek majör risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir¹²³. Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir¹²⁴; haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dans etme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardışır kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır¹²⁵. Daha yoğun egzersiz, özellikle yaşlılarda, kalp hastalığı olanlarda ve yüksek riskli kimselerde sakıncalı olup, 1/60.000 oranında ani ölüm ve bundan 7 kat yüksek olarak miyokard infarktüsüne yol açma gibi ciddi riskler taşımaktadır¹²⁶. Bu nedenle, orta

riskli grupta bulunan, yaşı 45'i aşan erkekler ve 55'i aşan kadınlar ile yüksek riskli kimseler, önce semptomla sınırlı efor testi ile değerlendirilmeli, yapabilecekleri egzersiz düzeyi belirlendikten sonra egzersiz önerilmelidir¹²⁷. Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır; aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurmalıdır¹²⁸.

II.3.11. Alkol

Aşırı alkol tüketiminin kalp ve damarlar üzerinde kötü etkileri vardır. Bunlar kalp ritiminin bozulması, tansiyon yükselmesi, kalp kasının genişlemesi ve zayıflamasıdır. Alkole bağlı karaciğer hasarında lipid peroksidasyonunun ürünü olan malondialdehit (MDA) ve 4-Hidroksinonenal gibi ürünler, alkol metabolizması ürünü olan asetaldehit ile kompleks yapılar oluşturmakta ve bu antijenik yapılar CYP2E1 sistemine bağlanıp hücre yüzeyinde eksprese olarak, T lenfositlerini aktive etmektedirler. Benzer antijenik yapıların ilaç toksisitesi esnasında da olduğu bilinmektedir^{129,130,131}.

II.3.12. Psikososyal Etkenler

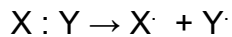
Ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler, sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmesi yanında, sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırır. Akut miyokard infarktüsü sonrası ciddi bir depresyonla koroner kalp hastalığı arasındaki olası bağı inceleyen prospektif çalışmaların tümü pozitif bir sonuç göstermiştir¹³². Düşmanlık veya öfke ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır¹³³. Sosyal destek eksikliği normal otonom tonusunu bozmak suretiyle, hem sağlıklı hem de koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde kardiyovasküler riskte yükselmeye neden olur¹³⁴. Buna karşılık evlilik, evcil hayvan sahipliği, sosyal hayat tarzı faktörleri kardiyoprotektif niteliktedir¹³⁵.

II.4. SERBEST RADİKALLER

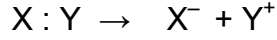
Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır^{136,137}. İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O₂) yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tabirle reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir. Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi, enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Biyolojik sistemlerde, serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijen olup, oldukça dayanıksız ve aynı zamanda reaktiftir^{138,139}.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir^{140,141,142};

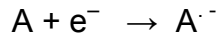
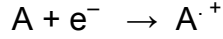
Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



Normal bir moleküle bir elektronun eklenmesi veya molekülün bir elektron kaybetmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar¹⁴³. Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır¹⁴⁴.

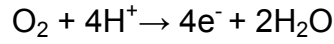
Serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler:

- Hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek,
- Membran lipit ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek,
- Nüklear membranı yararak nükleustaki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek,
- Bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak.

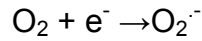
Bu etkiler oksidatif stres olarak bilinen DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur. Radikaller yapısal proteinler, enzimler, membran lipidleri ve nükleik asitlere atak yaparlar^{145,146}.

Serbest radikallerin fizyolojik koşullarda oluşturulduğu birçok mekanizma ve metabolik yol vardır. Bunlar;

1. Mitokondriyal elektron transport zinciri: Normal elektron akışı esnasında en son oluşan ürün sudur.



Halbuki elektronların elektron transport zincirinden kaçıp moleküler oksijenle direkt olarak reaksiyona girmesi süperoksit radikalini oluşturur.



Mitokondriyal solunum zincirinde akan elektronların yaklaşık olarak %1-2'si bu şekilde toksik bir ürünü oluşturmak üzere sızıntıya uğrar. Süperoksit radikallerinin üretimi ve salınımı iç mitokondri membranından sitozolik tarafa doğru olur. Bununla beraber, mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD) aktivitesinin oldukça yüksek olmasına bağlı olarak

mitokondrideki süperoksit düzeyi denge halinde tutulur ve yalnızca hidrojen peroksit, mitokondri membranını geçerek sitoplazmaya ulaşabilir.

2. Mikrozomal elektron transport zinciri: Endoplazmik retikulumda özellikle ksenobiyotiklerin ve diğer endojen maddelerin metabolizması esnasında yan ürün olarak serbest radikaller üretilir. Burada elektronların kaçak yaptığı en önemli yapı NADPH sitokrom P450 redüktaz enzimidir.

3. Karma fonksiyonlu oksidazlar; amino asit oksidaz, sitokrom oksidaz, monoamin oksidazlar, ksantin oksidaz en önemlileridir. Bunlardan özellikle ksantin oksidaz pürin katabolizmasının en son iki reaksiyonunu katalizleyen enzim olarak bazı özel durumlarda fazla miktarda O_2^- üretir.

4. Solunum patlaması: Nötrofiller fagositoz esnasında, membran ve sitoplazmalarında bulundurdıkları NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hem de aşırı okside edici ajanları üreterek karşılaştıkları virüs, bakteri, mantar gibi ajan patojenleri yok ederler. Bu işlemler esnasında hem ana hem de ara ürün olarak çok fazla miktarda ROS oluşur.

5. Prostaglandinlerin sentezi: Prostaglandinlerin sentez edildiği lipooksijenaz ve siklooksijenaz ana metabolik yollarında farklı basamaklarda ROS üretilir. Bunların dışında ayrıca bazı küçük

moleküllerin oto-oksidasyonu (tiyoller, katekolaminler, hidrokinonlar, flavinler, antibiyotikler gibi) ROS oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

6. Son olarak kişilerin maruz kaldığı bazı eksojen ajanlar da vücutta ROS oluşumuna sebep olmaktadır. Bunlar (stres, radyasyon, antineoplastik ajanlar, ksenobiyotikler, bağışıklık yapan bazı maddeler, hiperoksi, pestisitler, aromatik hidrokarbonlar, anestezi maddeleri, sigara dumanı vb.) serbest radikallerin eksojen kaynakları olarak adlandırılmaktadır¹⁴⁷.

II.4.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit radikali moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır ve oluştuğu yerden fazla uzağa difüze olamaz. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte, kendisi doğrudan fazla zarar vermez. Bu radikalin moleküler düzeyde önemli özelliği sekonder olarak ürettiği radikallerdir¹⁴⁷.

Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden

elektron almış hali olan O_2^- mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e okside olması ile üretilir. Ayrıca pek çok oksidaz tarafından da üretilir. O_2^- genel olarak anyon şeklinde tarif edildiği halde, ortamın pH' sına bağlı olarak protonlanarak katyon haline dönüşebilir. Bu durumda perhidroksi radikali ($HO_2^{\cdot}$) ismini alır. Asıl önemli olan H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit, nötrofillerin bakterisidal aktivitesi, apoptoz, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Azalmış süperoksit düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlara artmış bir yatkınlığa yol açabilir. Artmış süperoksit düzeyleri ise süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülerek azaltılır. Böylece hücrel süperoksit düzeyleri sıkı kontrol altındadır^{148,149,150,151,152,153}.

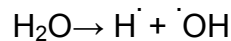
Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Doğal oksijen molekülü başka bir molekülden iki elektron almışsa peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki H molekülü ile birleşirse H_2O_2 meydana gelir. H_2O_2 , süperoksitin SOD ile dismutasyonu sonucu veya spontan olarak üretilmektedir. H_2O_2 aslında radikal değildir. Ancak üretildiği bölgede kalan süperoksitin aksine membranları geçen, sitozole difüze olan ve uzun ömürlü bir oksidan olarak bilinir. Bu nedenle

süperoksitin ulaşamadığı membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir. Burada süperoksitle reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir. Hidrojen peroksit başka bir şekilde serbest Fe^{+2} ile reaksiyona girerse demir okside olurken hidroksil radikali oluşur. Bu ise doku hipoksisine yol açabilir. Bu reaktif oksijen türü bakterilere karşı lökosit defansının diğer bir komponentidir. Hidrojen peroksit, vücutta katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksin gibi antioksidan enzimler tarafından temizlenmektedir^{148,149,150,151,152,153,154,155}.

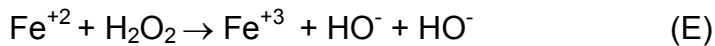
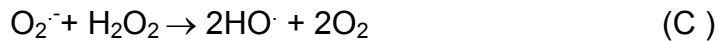
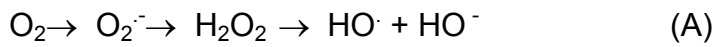
Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

Hidroksil, bilinen en reaktif radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler ve şekerler gibi biyokimyasal maddelerin bir çoğuyla reaksiyona girebilir. Tek atom halinde ve bir elektronu eksik olan oksijen ile H^+ 'in birleşmesinden oluşur. Gama radyasyona maruz kalan dokularda hidroksil radikali oluşabilir. Alınan enerji hücre suyu tarafından absorbe edilir ve sudaki oksijen-hidrojen kovalent bağının parçalanmasına neden olur. Böylece hidrojen ve oksijen üzerinde dış orbitalde tek elektron kalır ve iki radikal oluşur. Hidroksilin yarılanma ömrü çok kısadır ve pek çok molekülden H atomu çıkarılmasını sağlar^{148,150,152,153}.



Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Moleküler oksijen 3 adet birbirini izleyen $1e^-$ redüksiyonuna uğrayarak ROS formlarına dönüşür (Tablo 1A). Başlangıç şekli olarak süperoksit radikal anyonu, non-enzimatik yolla veya tamamen süperoksit dismutazın etkisiyle hidrojen peroksit ya da oksijene dönüşür (Tablo 1B). Ya da hidroksil radikalini vermek için Haber-Weiss reaksiyonuna uğrar. Süperoksit radikal anyonu ve hidrojen peroksit arasındaki Haber-Weiss reaksiyonu ile biyolojik sistemde ikinci yörüngeye geçerek kararlı hale gelir (Tablo 1C). Bundan dolayı Fe^{+3} gibi geçiş metal iyonunun katalizine ihtiyaç duyar (Tablo 1D-E). Başlangıç reaksiyonu oksijene süperoksit radikal anyonunun Fe^{+3} kaynaklı oksitasyonunu içerir. (Tablo 1D) Sonuçta oluşan Fe^{+2} sonradan Fenton reaksiyonunu başlatır (Tablo 1E). Bu reaksiyon, Fe^{+3} 'ün yeniden üretimine eşlik ederek; hidrojen peroksiti hidroksil radikaline ve hidroksil anyonuna indirger¹⁵⁶.



Tablo 1. (A) moleküler oksijenin süperoksit radikal anyonuna, hidrojen peroksite ve hidroksil radikaline sırayla bir elektron indirgenmesi, (B) süperoksit radikal anyonunun dismutasyonu, (C) Haber-Weiss reaksiyonu, (D) Fe^{+3} ile süperoksit radikal anyonunun oksidasyonu, (E) Fenton Reaksiyonu.

Mitokondrial solunum zinciri, ksantin oksidaz enzimi, lökosit aktivasyonu, prostaglandin yolağı ve katekolamin oksidasyonu gibi kaynaklar ROS üretimine katkıda bulunabilir¹⁵⁷.

Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$)

Dış yörüngesinde tek elektron içererek yüksek kimyasal reaktiviteye sahip, renksiz, suda çözülebilen lipofilik bir gazdır. L-argininden nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) ile endotel, kan hücreleri, beyin, karaciğer gibi dokularda yapılır. Tüm serbest radikaller gibi vücutta normal yapıldığı düzeylerde toksik değildir. Ancak patolojik durumlarda NO , O_2 ile reaksiyona girerek çok sitotoksik bir ajan olan peroksinitriti ($\text{OONO}\cdot$) oluşturur¹⁵⁸. Serbest radikal olan NO 'in yarılanma ömrü kısa olup, hızla nitrit ve nitrat dönüşür. Bu yüzden serum nitrit ve nitrat düzeyleri nitrik oksit oluşumunun indeksleri olarak in vitro ve in vivo olarak kullanılabilirler. Nitrik oksit endotelial nitrik oksit sentaz, nöronal nitrik oksit

sentaz ve ind kylenebilir nitrik oksit sentaz ile sentezlenir. Endotelyal ve nöronal nitrik oksit sentaz ile sentezlenen yapasal izoformlar hücre içi kalsiyum seviyesi artınca kalsiyum bağlayıcı protein (kalmod lin) ile ba lanırlar ve bu oluşan kompleksler nitrik oksit sentaz aktivitesini ve nitrik oksit sentezini artırır. İnd kylenebilir izoformlar ise kalsiyum-kalmod lin kompleksinden bağımsızdır. Vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, renal tübüler epitelyal hücreler ve endotelyal hücreler ind kylenebilir nitrik oksit sentaz içerirler. İnd kylenebilir izoformlar toksik dozda nitrik oksit sentezlerler¹⁵⁹.

II.4.2. Serbest radikallerin hasara uğrattığı hücresel komponentler

Radikaller; yapısal proteinler, enzimler, membran lipidleri ve nükleik asitlere atak yaparlar^{160,161}.

a. Membran lipidleri

Serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinden en çok etkilenen hücre elemanları membran lipidleridir. Poliansatüre yağ asitleri, fosfolipitler hücreyi çevreleyen önemli yapılar olup, lipid peroksidasyonuna karşı duyarlıdırlar. Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleri ile etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir^{152,161,162}. Lipid peroksidasyonu, lipidlerin dışında reseptör ve enzimleri de hasara uğratabilir¹⁶³. Lipid peroksidasyonu özellikle hidroksil radikali gibi serbest radikallerin hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitlerinden, lipoproteinlerin ve serbest yağ asitlerinin polialkil zincirlerindeki metilen karbonundan bir hidrojen atomu koparmasıyla başlamaktadır. Ortamda metallerinde bulunmasıyla peroksil radikalleri oluşmaktadır. Böylece zincirleme reaksiyonlar meydana gelerek

ortamda fazla miktarda lipid hidroperoksidler oluşmaktadır¹⁶⁴. Lipid hidroperoksidlerinin yıkılması MDA'yı da içine alan çok sayıda yıkılım ürünlerini oluşturur^{165,166}. Bu nedenle malondialdehit düzeyi oksidatif poliansatüre yağ asitleri (PUFA) hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir^{163,167,168,169,170,171,172}.

b. Proteinler

Glutasyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Her ne kadar hidroksil radikallerinden daha zayıf olsalar da tiyol radikalleri bazı biyolojik sorunlara neden olurlar. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir ve proteinlerdeki homolitik füzyon (sülfürlerin karşılıklı bağlanması) reaksiyonları disülfid bağını oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engeller¹⁷³.

c.DNA

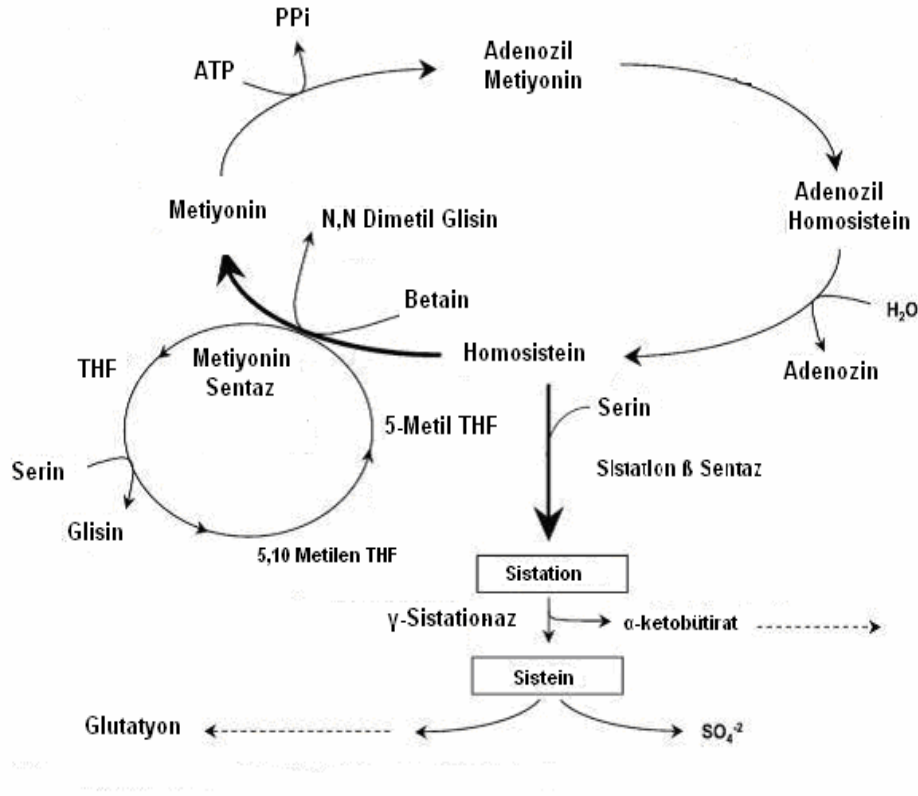
Reaktif oksijen türleri, DNA'da direkt kovalent değişikliklere neden olabilirler ya da lipid peroksit oluştururlar. Bir yol lipid hidroperoksitten türeyen alkoksi radikalini içerirken diğer bir yol 4-hidroperoksi 2-nonenal 'in ara ürün şeklini içerir. Lipid hidroperoksitler

ayrıca doymamış yağ asitlerinden lipooksijenaz ve siklooksijenazın etkisiyle türeyebilirler. Lipid hidroperoksit kaynaklı DNA hasarı, kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkileri hakkında bilinenler çok az olduğundan, araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir¹⁷⁴. Linoleik asit; (insan serumundaki majör w-6 PUFA) 15-LOX ve COX-2 için mükemmel bir substrattır^{175,176,177}. ROS ve lipidhidroperoksit türevi genotoksinler sonucu oluşan lezyonlar onarılır. Eğer onarılmazsa, sonradan ortaya çıkan DNA replikasyonu mutasyonlara veya apoptoza öncülük eder^{175,178,179,180}.

II.4.3. Homosistein

Serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, sülfür içeren protein yapısına girmeyen ve esansiyel olmayan bir amino asittir. Homosistein, metiyoninin demetilasyonu ile oluşmakta olup, remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere başlıca iki yol ile metabolize olmaktadır¹⁸¹ (Şekil 2). Remetilasyon döngüsünde görev alan metiyonin sentaz enzimi kofaktör olarak vitamin B₁₂'yi kullanmaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein B₉ 'dan metil grubu alarak metiyonine dönüşmektedir. Diğer yol olan transsülfürasyon döngüsünde görev alan sistation- β sentaz enzimi ise kofaktör olarak vitamin B₆'yı kullanmaktadır. Bu enzimin varlığında homosistein,

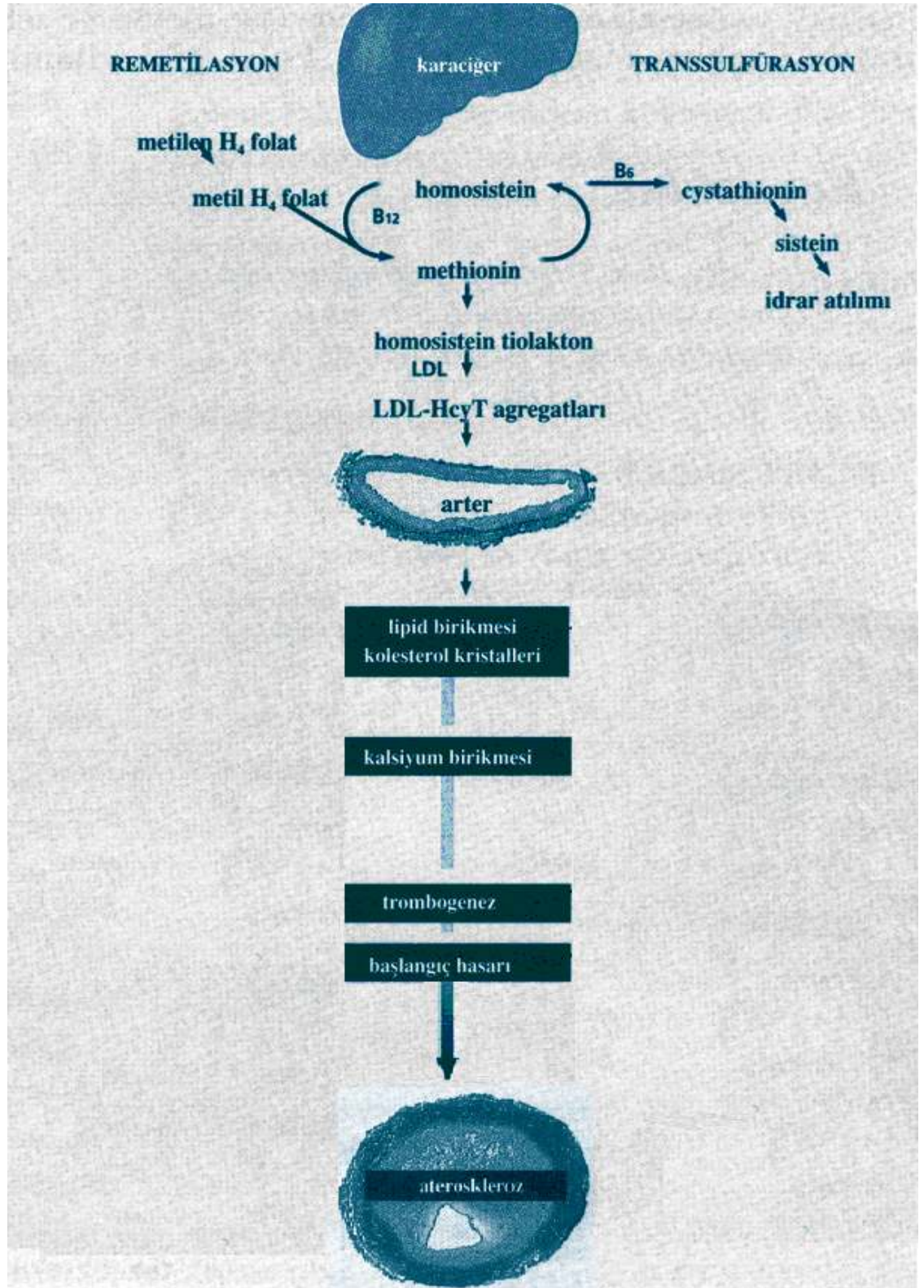
sistationa, daha sonra da yine vitamin B₆'nın varlığında sisteine ve α-ketobütirata dönüşerek metabolize olmaktadır.



Şekil 2. Homosistein Metabolizması

Enzimlerdeki konjenital eksiklik veya metabolizma sırasında reaksiyonlarda görev alan vitamin B₉, vitamin B₁₂ ve B₆'nın yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Hiperhomosisteinemi vücutta bir çok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı

etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarması sayılabilmektedir. Genetik, diyet ve hormonal faktörler nedeniyle homosistein remetilasyonu veya transsülfürasyonu azaldığı için metiyoninin homosistein tiyolaktone dönüşümü artar. Homosistein tiyolaktone fazlası LDL'yi LDL agregatlarına dönüştürerek kan dolaşımında arterlerdeki vasküler makrofajlar tarafından tutulurlar, köpük hücreleri lipidleri ve fibrolipid plakların oluşumuna neden olurlar (Şekil 3). Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır^{182,183,184}.



Şekil 3. Ateroskleroz patogenezi

II.4.4. Oksidatif stres

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidan stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirler¹⁸⁵.

Oksidatif stres, ateroskleroz, kanser, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artirit, yaşlanma, diabetes mellitus, şizofreni, alzheimer, parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır^{186,187,188,189,190,191,192,193}.

II.5. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Antioksidan sistem; serbest radikallerin zararlı etkisinden korunmada önemli role sahiptir. Oksidanları inaktif hale getiren maddelere antioksidanlar denir. Antioksidan savunma ile serbest radikaller arasındaki dengenin bozulması oksidan stresi ve bunun sonucunda doku hasarına yol açmaktadır^{194,195,196}.

Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler^{152,153,197,198,199,200,201}.

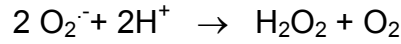
1. Scavenging (temizleme) etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır (fenoller ve aromatik aminler).
2. Quencher (baskılama) etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır (mitokondri, sitoplazma ve hücre dışı alanda görev yapan antioksidan enzimlerin hepsi).
3. Onarma etkisi
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır.

Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemleri olmak üzere 2'ye ayrılır^{148,151}.

II.5.1.ENZİMATİK ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

II.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzimdir. Süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijen formuna çevirirler.

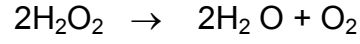


Ökaryotlarda SOD enziminin 3 adet izoenzimi vardır. Bunlar taşıdıkları prostetik grup olan metallere ve lokalizasyonlarına göre; Cu,Zn-SOD, Mn-SOD ve ekstrasellüler SOD şeklinde sınıflara ayrılırlar. Bunların dışında ökaryotlarda bulunmayıp prokaryotlarda bulunan Fe-SOD mevcuttur ^{150,151,198,199}.

II.5.1.2. Katalaz (CAT)

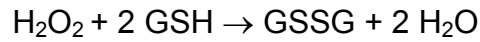
Dört adet alt üniteden oluşmuş glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Hücrenin özellikle peroksizom partikülleri ve mitokondrilerinde, daha az yoğunlukta ise sitoplazma ve endoplazmik retikulumunda bulunur. Özellikle H₂O₂ miktarının aşırı arttığı durumlarda

devreye girerek büyük bir spesifikle bu molekülü suya çevirir ve oksijene parçalar^{198,199,200,201}.

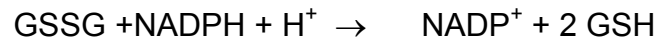


II.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Vücudun bütün doku ve hücrelerinde bulunmakla birlikte, hücre içinde sitoplazmada ve mitokondride daha yoğun olarak bulunur. Vücutta hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda ve ayrıca lipid hidroperoksitlerin detoksifikasyonunda görev alır. Koenzim olarak glutasyonu kullanır. Redükte glutasyonun (GSH) -SH grubundan, su oluşturmak için hidroksil radikali ya da hidrojen peroksitle birleşmek üzere hidrojen çıkartılmasını sağlar.



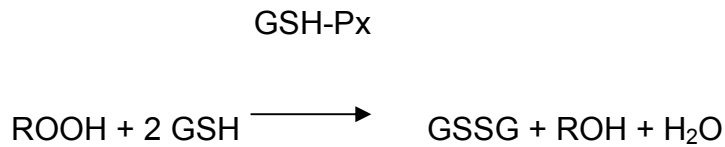
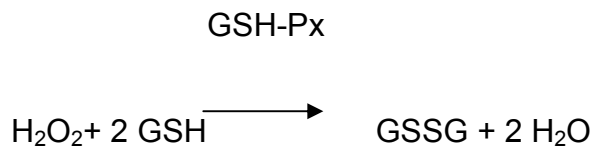
GSSG, NADPH bağımlı glutasyon redüktaz ile tekrar GSH'a indirgenir²⁰².



II.5.2. NON ENZİMATİK ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

II.5.2.1. GLUTATYON (GSH)

Aminoasit transportu, proteinlerin sülfidril gruplarının redükte halde kalmasını sürdürme ve okside edici moleküllere ve elektrofilik ksenobiyotiklere karşı korunmayı içeren çeşitli hücrel fonksiyonları bulunmaktadır^{148,149,150,153}.



II.5.2.2. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları indirger. E vitaminini rejenere ederek tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile beraber sinerjistik bir şekilde antioksidan etki gösterir. Yetişkin insanlarla yapılan bir çalışma bir yıl süreyle günlük 400 mg C vitamin alımının serumdaki lipit peroksitleri azalttığını göstermiştir²⁰³. C vitamini aynı zamanda DNA'ya verilebilecek serbest radikal hasarlarını da engellemektedir. C vitamini üzüm, turunçgiller, kivi, brokoli, Brüksel lahanası gibi doğal besinlerden alınmalıdır. Pişirmekle ve beklemekle meyve ve sebzelerdeki C vitamini büyük ölçüde kaybolduğundan, bunları taze tüketmek önemlidir. Güçlü bir antioksidan olan C vitamini serbest radikal hasarına karşı koruyucu özelliğinin yanında, bağışıklık sistemini desteklemeye yardımcıdır²⁰⁴.

II.5.2.3. E Vitamini

E vitamini tokoferol yapısında olup aktif izoformu α -tokoferol'dür. ilk olarak Evans ve Bishop tarafından tanımlanmış ve 1938 yılında izole edilmiştir. Yağda eriyen vitaminlerden olan E vitamini

plazmada ve tüm hücre zarlarında bulunup serbest radikal süpürücüsü gibi davranan önemli bir anti-oksidadır. E vitaminine antioksidan özelliğini veren yapısında bulunan fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halkadır. Dolaşımdaki lipoproteinlerin korunmasında ve hücre zarlarının görevini doğru yapmasında çok önemli işlevlere sahiptir. Peroksidasyon zincirinde ilk savunma hattını oluşturarak superoksit radikallerini, hidroksil radikallerini ve lipid peroksitlerini indirger. Bundan dolayı E vitaminin serbest radikallerin etkisi ile geliştiği düşünülen kanser, iskemik hasar, artrit, katarakt gibi hastalıklarda serbest radikal miktarlarını azaltarak bu hastalıkların gelişimini önlediği düşünülmektedir^{205,206}.

II.5.2.4. β -Karoten

Karotenoidler insan sağlığı için çok önemli bir etkidir. Beta-karoten ve diğer karotenoidlerin günlük A vitamini ihtiyacının karşılanmasındaki önemi yıllardır biliniyor. Karotenoidlerin kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser ve göz hastalıkları gibi rahatsızlıklar üzerindeki etkisi fark edildi ve bu durum karotenoidlerin antioksidan ve bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkisine yönelik araştırmaların artmasını sağladı. Karotenoidler singlet oksijenin, peroksil radikallerinin ve diğer serbest radikallerin temizlenmesinde rol almaktadır. Oksijen veya karbon

merkezli serbest radikaller tarafından başlatılan lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir^{207,208}.

II.5.2.5. Ürik Asit

Ürik asit, vücudun genetik yapı taşları olan DNA ve RNA'nın yapısında bulunan pürin adındaki maddelerin metabolizmasının son ürünüdür. Kanda ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma ürik asit düzeylerindeki artışın kalp-damar hastalıkları mortalitesi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir^{209,210}. Ürik asidin konjestif kalp yetersizliğinde sistolik fonksiyon bozukluğunun şiddetini ve inflamatuvar reaksiyonun boyutunu yansıttığı gösterilmiştir. Kronik kalp yetersizliğinde serum ürik asit düzeyleri ile dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Ürik asit düzeylerinin hipertansiyon için yüksek risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ürik asidin sentezi aşamasında, çok reaktif bir oksijen türü olan hidrojen peroksit oluşumu metabolizmayı tehdit ederken, ürik asit diğer yandan peroksinitrit yakalayıcısı antioksidan bir moleküldür²¹¹.

Ürik asit seviyelerinin ilk defa ölçüldüğü TEKHARF çalışması 2003 yılı taramasında bu değişkenin kardiyovasküler risk faktörleri ile ve risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, diyabet ve glikoz intoleransı ile ilişkileri araştırılmıştır²¹².

II.5.2.6. Bilirubin

Bilirubin fizyolojik yollarla oluşan güçlü bir antioksidan olduğu ve bu etkisiyle ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inflamasyonda koruyucu rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yine bilirubin oksidatif metabolitlerinin, reperfüzyon tedavisi almış akut miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği hastalarında arttığı gösterilmiştir. Bilirubin, aterosklerotik plak oluşumunun en önemli safhalarından biri olan LDL peroksidasyonunu engellemektedir ve bu etkisiyle ateroskleroz riskini azaltmaktadır. Bilirubin koroner kalp hastalığı ve ilişkili riskleri azaltan bir fizyolojik savunma ajanı olduğu anlaşılmıştır²¹³.

III. MATERYAL VE YÖNTEM

III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Santrifüj Tüpü

Mezür

Beher

Balon joje

Ependorf tüp

Mikropipet (Scorex 100-1000 µl)

Hassas Terazî (AND GR-200)

Su banyosu (Kotterman)

Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK 318)

Vorteks (Firlabo 1640)

Santrifüj (Jouan MR 18 22)

Etüv (Heraeus)

Spektrofotometre	(Beckmann DU 650)
Küvet	(Helma N6040 10mm)
Derin dondurucu	(Jouan WX 530)
Elisa okuyucu	(Omega Bmg Labtech)
HPLC	VARIAN ProStar
Kolon	Inertsil ODS-3 (250x 4.6 mm, 5 mm)
Fluoresans Dedektör	Varian ProStar 363
PH Metre	And

III.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Tiyobarbitürik asit (TBA)	(Merck)
Trikloroasetik asit (TCA)	(Sigma)
1,1,3,3- tetraetoksipropan (TEP)	(Merck)
2,2'-azinobis-(3-etil-benzothiazolin-6-sülfonik asit)	(Sigma)
diamonyum tuzu (ABTS)	

6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (Trolox)	(Aldrich)
Nitrat/Nitrit kolorimetrik deney Kiti	(Cayman)
DL-Homosistein	(Sigma)
7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate (SBD-F)	(Sigma)
Tris-(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP)	(Sigma)
Borik Asit (H_3PO_4)	(Merck)
Perklorik asit (0.6 M)	
Asetik asit	
Metanol (HPLC gradient grade)	
Sodyum hidroksit	
Potasyum hidroksit	
Disodyum etilendiamin tetra asetik asit (NaEDTA)	(Merck)
Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	(Merck)
Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4)	(Merck)
Deiyonize su	

III.3. Kullanılan Cam Malzemelerin Temizliği

Kullanılan cam malzemeler deterjanlı su ile yıkanarak, distile sudan geçirilip, etüvde kurutuldu.

III.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri

III.4.1.Hasta Grubu

Hasta grubu, Özel Güven Hastanesi'nin Kardiyoloji Servisi'nde anjiyo yapılan 90 hastadan oluşturulmuştur. Hasta grubuna yaş, cinsiyet, kuatelet indeksi, sigara kullanma alışkanlığı, spor yapma alışkanlığı, diyet ve aile öyküsü ile ilgili bilgileri içeren anket uygulandı. Hastalardan sağlanan kan örneklerinden serumlar elde edildi. Tüpler analizleri yapılana kadar –70 °C 'de derin dondurucuda saklandı.

III.4.2.Kontrol Grubu

Kontrol grubunu, Özel Güven Hastanesi'nin Kardiyoloji Servisi'ndeki anjiyo sonrası kalp damarları hasarsız olan 32 kişi oluşturdu. Kontrol grubuna hasta grubunda olduğu gibi yaş, cinsiyet, kuetelet indeksi, sigara kullanma alışkanlığı, spor yapma alışkanlığı, diyet ve aile öyküsü ile ilgili bilgileri içeren anket uygulandı (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubuna ait klinik özellikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu anket formu

1. HASTA BİLGİLERİ				
Ad-soyad:				
Yaş:				
Cinsiyet: Erkek		Kadın		
Boy:				
Kilo:		BMI:		
Doğum yeri:		Yaşadığı yer:		
Mesleği:				
Medeni hali: Evli		Bekar		Boşanmış
Ortalama Tansiyon:				
Öğrenim Durumu: Okur yazar değil İlkokul Ortaokul Lise Üniversite				
2. EGZERSİZ-SİGARA-ALKOL-DİYET ALIŞKANLIKLARI				
Spor yapma sıklığı:				
Sigara içme alışkanlığı var mı:				
Sigara içtiği süre:(yıl) Günlük sigara kullanımı:				
Beslenme alışkanlıkları: Unlu mamüller Süt ve süt ürünleri Sebze-meyve Et ve et ürünleri				
Alkol kullanma alışkanlığı var mı: Hayır Evet(gün/yıl) ⇨				
Sürekli kullandığı ilaç var mı:				
Sürekli kullanılan vitamin var mı:				
3. GENETİK FAKTÖRLER				
Aile bireylerinde (anne-baba-kardeş) kalp-damar hastalıkları olan var mı:				
Tanısı konulmuş bir hastalığı olan var mı:				
4. LABORATUVAR SONUÇLARI				
LDL:	HDL:	VLDL:	Trigliserit:	Total kolesterol:

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

		Hasta Grubu (90)	Kontrol Grubu (32)
Cinsiyet	Kadın	27	14
	Erkek	63	18
Yaş Ortalaması		59.50±9.53	50.81±13.35
Yaş	≤50	35	21
	>50	55	11
Kuetelet İndeksi Ortalaması		27.07±0.90	29.58±0.76
Kuetelet İndeksi(kg/m ²)	<25	21	6
	25-30	45	12
	>30	24	14
Sigara İçme Alışkanlığı	Sigara İçen	55	7
	Sigara İçmeyen	35	25
Diyet Alışkanlığı	Sıvı Yağ	27	14
	Sıvı Yağ+Katı Yağ	63	18
Spor Yapma Alışkanlığı	Spor Yapan	43	8
	Spor Yapmayan	47	24
Ailede Kalp Damar Hastalığı Öyküsü(AÖ)	AÖ Olan	27	14
	AÖ Olmayan	63	18

III.5.Kan Örneklerinin Toplanması

Hastalardan sağlanan kan örnekleri, 3 000 g' de 10 dakika santrifüj edilerek, serumlar malondialdehit, nitrit+nitrat, homosistein ve total antioksidan kapasite çalışmalarında kullanılmak üzere -70°C lik derin dondurucuya konuldu.

III.6. Kullanılan Yöntemler

III.6.1. Serumda Malondialdehit (MDA) Tayin Yöntemi

Serum Malondialdehit (MDA) seviyesinin tayini Slater'in yöntemine göre çalışıldı. Bu yöntem MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu temeline dayanır²¹⁴.

III.6.1.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi

Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisinin hazırlanması:

%0.67 'lik TBA çözeltisi, 30 mL distile su içinde 0.201 gram TBA'ın manyetik karıştırıcıda ısıtılarak çözülmesiyle hazırlanır. TBA çözeltisinin taze hazırlanması gerekmektedir.

Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisinin hazırlanması:

%20' lik TCA çözeltisi, 100 mL distile su içinde 20 gram TCA'nın çözülmesi ile hazırlanır.

100 µL serum (kör için distile su) üzerine 500 µL TCA ve 1000 µL TBA çözeltisi ilave edilir, vortekslenir ve 100°C sıcak su banyosunda 20 dakika inkübe edilir. Su banyosundan alınan serumlar önce soğutulmak üzere buz banyosuna konur, sonra 5°C 12 000g'de 5 dakika santrifüj edilir. Üst kısımdaki çözelti alınır ve 532' nm de spektrofotometrede absorbans ölçülür.

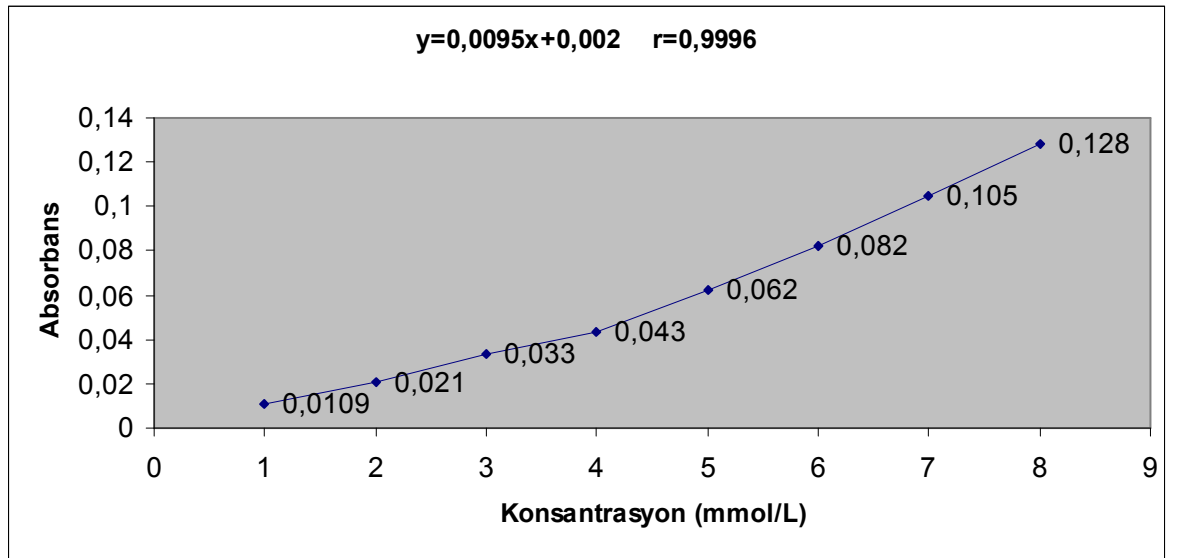
III.6.1.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

%97'lik 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) çözeltisinden 100 µL alıp, distile su ile 10 mL'ye tamamlanır (Stok I, 44 µM). Stok I'den 10 µL alınarak 10 mL'ye tamamlanır (Stok II, 44 µM). Stok II'den hareketle 1.1-13.2 µmol/L konsantrasyon aralığında standart çözeltiler hazırlanır.

100 µL standart çözelti üzerine 500 µL TCA ve 1000 µL TBA çözeltisi ilave edilir ve karıştırılır. Karışım su banyosunda 100°C de 20 dakika bekletilir. Su banyosundan alınan serumlar soğutulmak üzere buz banyosuna konulduktan sonra 532 nm'de absorbanları ölçülür. Standartlar için elde edilen absorban değerleri Tablo 4' de gösterilmiştir. Konsantrasyona karşılık gelen absorban değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 4' de gösterilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon doğru denkleminde hareketle örnek konsantrasyonları hesaplanmıştır.

Tablo 4. Standartların konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{mol/L}$)	Absorbans
1.1	0.0109
2.2	0.021
3.3	0.033
4.4	0.043
6.6	0.062
8.8	0.082
11.0	0.105
13.2	0.128



Şekil 4. Kalibrasyon grafiği

III.6.1.3. Serum MDA Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini denemek amacıyla üç ayrı serum örneği üç gün ardı ardına çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5. Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek I	Örnek II	Örnek III
1. Gün	2.15	2.25	2.90
	1.93	2.45	2.95
2. Gün	2.14	2.22	2.90
	1.92	2.42	3.00
3. Gün	2.14	2.23	2.89
	1.93	2.40	3.10
Ortalama	2.03	2.32	2.95
Standart Sapma	0.12	0.105	0.08
Varyasyon Katsayısı (CV)	5.91	4.52	2.74

III.6.1.4 Serum MDA Tayin Yönteminin Verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, üç farklı örneğe iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımların analizi yapılır. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapılır. Elde edilen sonuçlar Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve % verim değerleri

	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	% Verim
Standart I	6.6	
Standart II	13.2	
Örnek I	2.14	
Örnek I+ Standart I	4.02	91.99
Örnek I+ Standart II	7.40	96.47
Örnek II	4.10	
Örnek II+ Standart I	4.94	92.33
Örnek II+ Standart II	8.52	98.49
Örnek III	3.20	
Örnek III+ Standart I	4.82	98.37
Örnek III+ Standart II	7.90	96.34
		% Verim Ortalama 95.66

III.6.2. Serumda TAC Tayin Yöntemi

Serumda TAC tayini ABTS (2, 2'-azinobis - (3- etil-benzothiazolin-6-sülfonik asit) katyon radikalinin dekolorizasyonu yöntemine göre yapılır. İlk olarak Miller ve ark. tarafından bildirilmiş; Re ve ark. tarafından modifiye edilmiştir²¹⁵. Yöntemde laboratuvar koşullarında oluşturulan radikalın, serumdaki antioksidanlar tarafından baskılanması spektrofotometrik yöntem ile tayin edilmektedir. Absorbans ölçümleri, 6. dakikada 30 °C de 734 nm' de yapılır. Ölçümlerde kör olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS) kullanılır.

III.6.2.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi

0.0384 g ABTS 10 mL distile suda çözülerek 7 mM'lık ABTS çözeltisi elde edilir. 0.0099 g potasyum persülfat 5 mL distile suda çözülür (son konsantrasyon 2.45 mM). ABTS çözeltisi ile potasyum persülfat çözeltisi 2:1 oranında karıştırılıp 12-16 saat boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletilerek ABTS⁺ radikali hazırlanır. Bu radikal karanlıkta oda sıcaklığında iki gün boyunca stabilitesini korumaktadır. ABTS katyon radikali, absorbansı 0.700 ($\pm$ 0.020) olacak şekilde pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile seyreltilerek kullanılır.

PBS'nin hazırlanması:

8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na₂HPO₄.12H₂O ve 0.24 g KH₂PO₄.2H₂O 1 L distile su içinde çözülür.

Absorbansı ayarlanmış 1 mL ABTS⁺ çözeltisine 10 µL serum ilave edilerek karıştırılır ve 6.dakikada çözeltinin absorbansı okunur. Elde edilen sonuçlarla % inhibisyon aşağıdaki formülle hesaplanır.

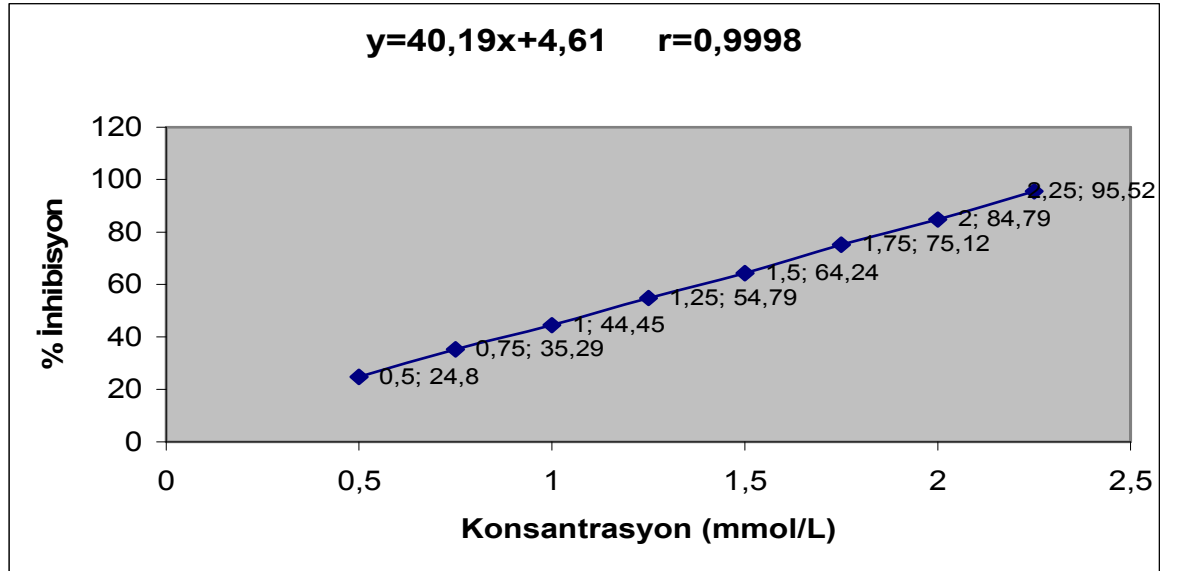
$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - (\text{Absorbans}_{\text{örnek}} / \text{Absorbans}_{\text{ABTS}} \times 100)$$

III.6.2.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

Antioksidan standardı olarak kullanılan 0.0063 g Trolox'un (6-hidroksi-2,5,7,8-Tetrametilkroman-2-karboksilik asit) 10 mL PBS içinde çözülmesiyle elde edilen stok çözeltiden (2.5 mM) 0.50-2.25 mM konsantrasyon aralığında standartlar hazırlanır. Absorbansı ayarlanmış 1 mL ABTS⁺ çözeltisine 10 µL standart çözelti ilave edilerek karıştırılır ve 6. dakikada çözeltinin absorbansı okunur. Standartlar için absorbanstan hareketle hesaplanan % inhibisyon değerleri Tablo 7' de gösterilmektedir. Konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 5' de gösterilmektedir.

Tablo 7. Standartların konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri

Konsantrasyon (mmol/L)	Absorbans
0.50	24.8
0.75	35.29
1.00	44.45
1.25	54.79
1.50	64.24
1.75	75.12
2.00	84.79
2.25	95.52



Şekil 5. Kalibrasyon grafiği

III.6.2.3. Serum TAC Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini denemek amacıyla üç ayrı serum örneği üç gün ardı ardına çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8. Serum TAC düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Örnek I	Örnek II	Örnek III
1. Gün	1.75	1.25	2.11
	1.72	1.28	2.19
2. Gün	1.73	1.26	2.09
	1.72	1.26	2.17
3. Gün	1.72	1.24	2.17
	1.74	1.25	2.14
Ortalama	1.73	1.25	2.15
Standart Sapma	0.013	0.014	0.039
Varyasyon Katsayısı (CV)	0.75	1.12	1.81

III.6.2.4 Serum TAC Tayin Yönteminin Verimliliği

Kullanılan yöntem ile ölçülen düzeylerin doğruluğunu ve yöntemin verimini belirlemek amacıyla, üç farklı örneğe iki farklı konsantrasyondaki standart çözeltinin 1:1 oranında ayrı ayrı ilave edilmesiyle elde edilen karışımların analizi yapılır. Konsantrasyonlar bulunarak verim hesabı yapılır. Elde edilen sonuçlar Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Serum TAC düzeylerinin doğruluğu ve % verim değerleri

	TAC (mmol/L)	% Verim
Standart I	1.50	
Standart II	2.25	
Örnek I	1.40	
Örnek I+ Standart I	1.39	95.86
Örnek I+ Standart II	1.75	95.63
Örnek II	1.25	
Örnek II+ Standart I	1.35	97.82
Örnek II+ Standart II	1.69	96.57
Örnek III	2.02	
Örnek III+ Standart I	1.69	96.02
Örnek III+ Standart II	2.02	94.83
		% VERİM ORTALAMA
		96.12

III.6.3. Nitrat + Nitrit Tayin Yöntemi

Serumda nitrat+nitrit tayini kolorimetrik yöntemle yapıldı.

Nitrat+nitrit düzeyleri Griess reaksiyonu ile ölçülür.

III.6.3.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi

40 µL Assay Buffer üzerine 40 µL serum, 10 µL nitrat redüktaz enzim kofaktörü ve 10 µL nitrat redüktaz ilave edilerek 1 saat bekletilir. 50 µL Griess I ve 50 µL Griess II ajanı ilave edilerek 10 dakika oda ısısında bekletilir. Süre sonunda 550 nm’de Eliza okuyucuda ölçüm yapılır.

Standartlar için elde edilen absorbans değerleri Tablo 10’ da gösterilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon doğru denkleminden hareketle örnek konsantrasyonları hesaplanmıştır.

Tablo 10. Standartların konsantrasyona karşılık gelen absorbens değerleri

Konsantrasyon (μM)	Absorbans
0	0.024
5	0.159
10	0.310
15	0.462
20	0.576
25	0.705
30	0.839
35	0.980

III.6.4. Serumda Homosistein Tayin Yöntemi

Serum homosistein seviyesinin tayini Vester ve Rasmussen yöntemine göre çalışıldı²¹⁶. Hazırlanan serumlar Orta Doğu Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Ar-Ge Merkezi'nde HPLC cihazına tatbik edildi.

Kullanılan Çözeltiler

Asetat Tamponu (pH 4): 0.1 M asetik asit ve 0.1 M sodyum asetat stok çözeltileri 450:120 oranında karıştırılarak hazırlanır. Tampona %2 oranında metanol ilave edilir.

Fosfat Tamponu (pH 6): 0.1 M sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) ve 0.1 M disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) stok çözeltileri 405:95 oranında karıştırılarak hazırlanır. Tampona %5 oranında metanol ilave edilir.

Borat Tamponu I (pH 9.5): 0.1 mol/L olacak şekilde borik asit tartılarak üzerine 2 M sodyum hidroksit ilave edilerek pH 9.5 'a ayarlanıp istenilen hacme tamamlanır. Tampon çözeltisini 2 mmol/L olacak şekilde Na_2EDTA ilave edilir.

Borat Tamponu II (pH 10.5): 2 mol/L olacak şekilde borik asit tartılarak üzerine 2 M potasyum hidroksit ilave edilerek pH 10.5 'a ayarlanıp istenilen hacme tamamlanır. Tampon çözeltisini 5 mmol/L olacak şekilde Na_2EDTA ilave edilir.

Perklorik Asit Çözeltisi: 0.6 mol/L konsantrasyonda hazırlanarak içerisinde 1 mmol/L olacak şekilde Na₂EDTA ilave edilir.

Redükleyici Ajan: 120 g/L konsantrasyonda olacak şekilde PBS içerisinde hazırlanan Tris-(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP).

SBD-F Çözeltisi: Floresans özellik taşıyan kompleksi oluşturmak amacıyla borat I tamponu içerisinde 1 g/L 'lik konsantrasyonda 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate (SBD-F) çözeltisi hazırlanır.

III.6.4.1. Örneğin Hazırlanması ve Ölçülmesi

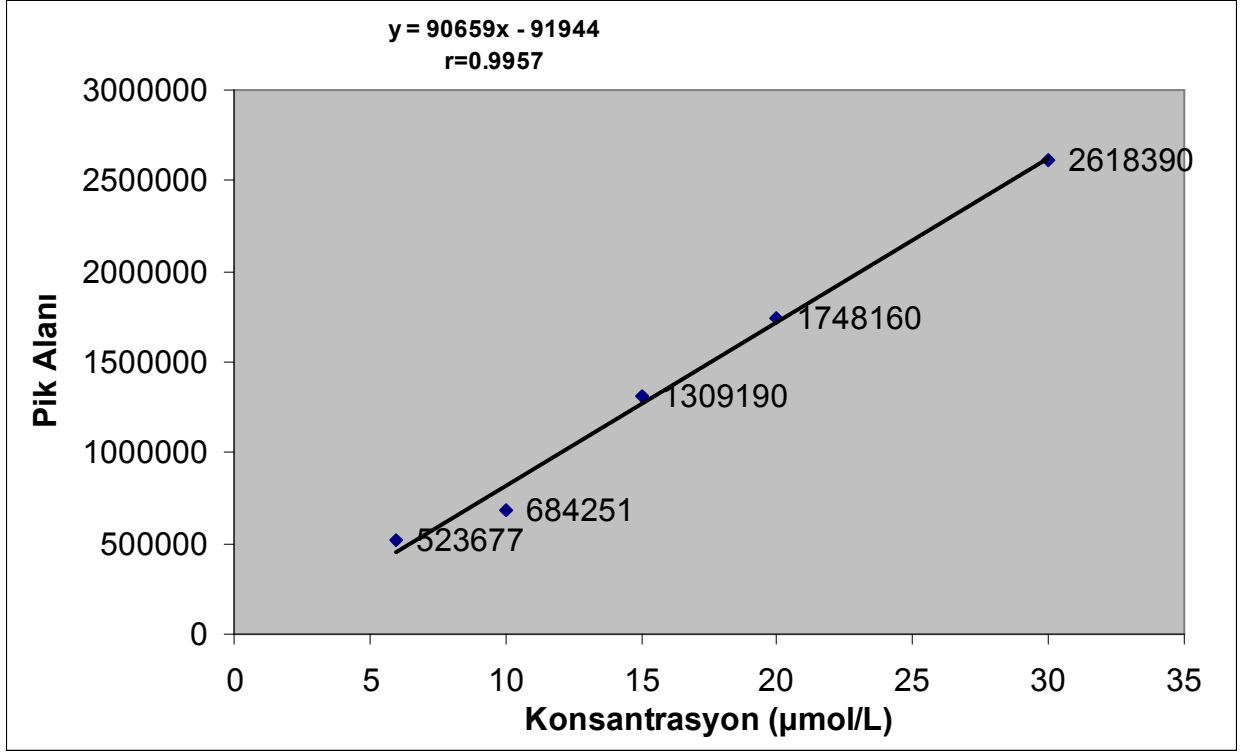
200 µL serum üzerine 20 µL TCEP çözeltisi ilave edilir ve vortekslenir. Karışım 37°C su banyosunda 10 dakika bekletilir. Su banyosundan alınan serumların üzerine 125 µL 0.6 M perklorik asit ilave edilerek 4°C 15 000g'de 10 dakika santrifüj edilir. süpernatandan çözeltiden 100 µL alınır, üzerine 200 µL pH 10.5 borat tampon ve 100 µL SBD-F eklenerek vortekslelendikten sonra 60°C su banyosunda 30 dakika bekletilir. Bu sürenin sonunda soğutularak enjeksiyona hazır hale getirilir.

III.6.4.2. Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

%95'lik homosistein standardının PBS içinde çözülmesiyle elde edilen stok çözeltiden hareketle 6-30 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyon aralığında standart çözeltiler hazırlanır. Standartlar için elde edilen absorban değerleri Tablo 11' de gösterilmiştir. Konsantrasyona karşılık gelen değerler ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 6' de gösterilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon doğru denkleminde hareketle örnek konsantrasyonları hesaplanmıştır. Homosistein standart ve serum örnek piki Şekil 7' de gösterilmiştir.

Tablo 11. Standartların karşılık gelen değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{mol/L}$)	Pik Alanı
6	523677
10	682381
15	1309190
20	1748160
30	2618390



Şekil 6. Kalibrasyon grafiği

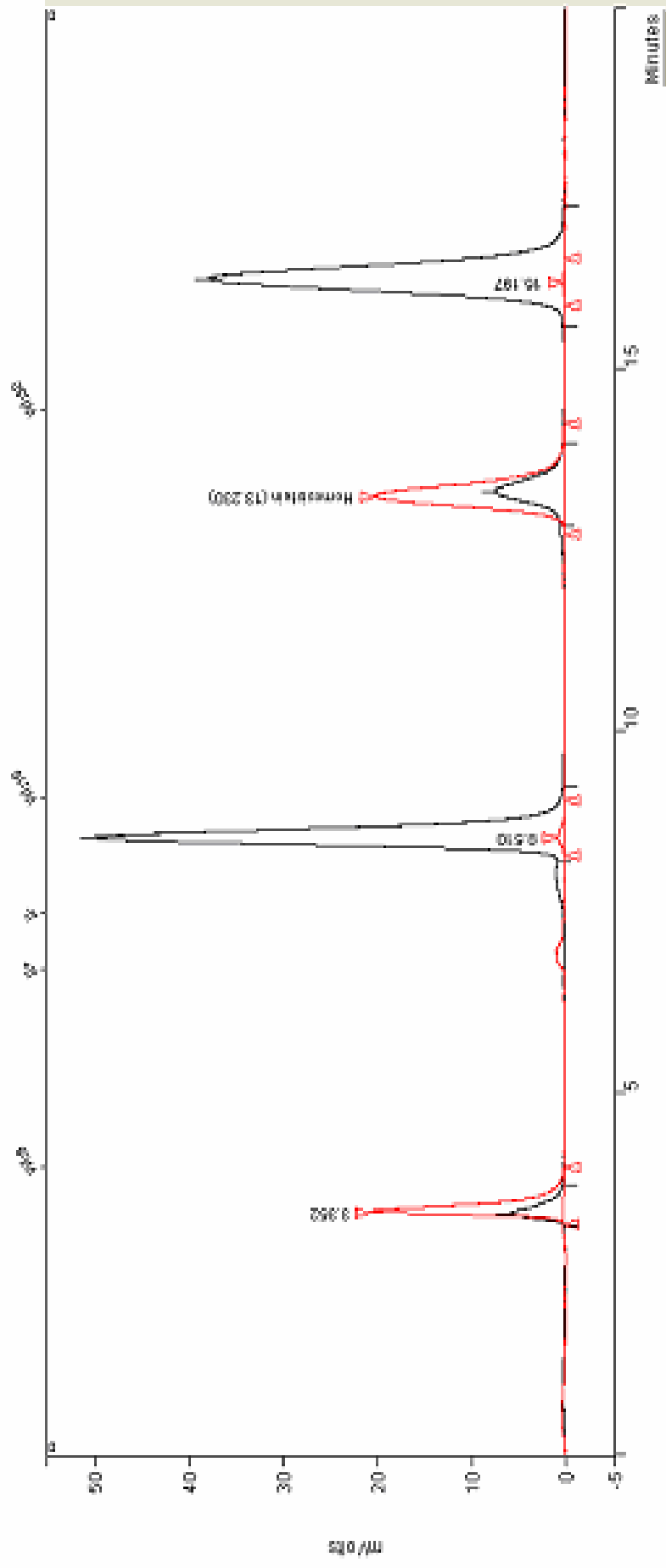
III.6.4.3. Kromatografik Koşullar

Kolon: Inertsil ODS-3 (250x 4.6 mm, 5 mm)

Mobil Faz: Asetat Tamponu

Akış Hızı: 0.7 ml/dakika

Dedektör: Floresans $\lambda_{\text{excitation}} = 385 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{emission}} = 515 \text{ nm}$



Şekil 7. Standart ve serum kromatogram piki

III.6.5. DİĞER PARAMETLERİN TAYİNİ

Total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri Hitachi P-912 oto-analizörü ile; B₉, B₁₂ vitamin düzeyleri Roche Diagnostics marka Elecsys 2010 hormon analizörü ile ölçülmüştür.

III.6.6. KULLANILAN İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Elde edilen verilerin istatiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS version 9.0 programı kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmaları için parametrik bir test olan t-testi kullanılmıştır. İkiden çok grup karşılaştırmaları için Anova testi ve LSD test kullanılmıştır. Ayrıca korelasyon uygulanmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubu, anjiyo sonrası damar tıkanıklığı saptanan 90 hastadan ve kontrol grubu herhangi bir damar tıkanıklığı tespit edilmemiş 32 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Hasta grubunda 27 kadın ve 63 erkek bulunmaktadır. 21 hastanın damarlarında minimal hasarın, 23 hastanın 1 damarının, 26 hastanın 2 damarının ve 20 hastanın 3 damarının tıkalı olduğu tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireylerin serum MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉, B₁₂ vitamini, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca uygulanan anket formu ile her grup için cinsiyet, yaş, kuatelet indeksi, sigara, spor, diyetel yağ alışkanlıkları, kalıtsal kalp-damar hastalığı gibi faktörlerin bu parametreler üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Kontrol ve total hasta grubundaki bireylerin serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉, B₁₂ düzeyleri karşılaştırıldığında; serum TAC, MDA, nitrit+nitrat ve B₁₂ vitamini düzeyleri bakımından kontrol ve total hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0.01$). MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken

($p<0.01$); TAC ve B₁₂ düzeyleri yönünden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol ve total hasta grubundaki bireylerin serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=32) X ± SH	Toplam Hasta (n=90) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.28±0.12	1.10±0.03	p<0.01 t=3.54
MDA (µmol/L)	2.28±0.16	4.24±0.15	p<0.01 t=5.20
Nitrit+nitrat (µmol)	19.86±3.16	56.77±4.92	p<0.01 t=4.28
Homosistein (µmol/L)	6.02±1.10	9.22±1.11	p>0.05 t=1.85
B ₉ (ng/mL)	8.61±0.53	7.83±0.26	p>0.05 t=1.30
B ₁₂ (pg/mL)	411.69±24.24	342.97±12.03	p<0.01 t=6.01

Kontrol grubu ile 1, 2 ve 3 damarı tıkalı bireylerden oluşan hasta grubu serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉, B₁₂ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein ve B₁₂ vitamini düzeyleri bakımından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. MDA, nitrit+nitrat ve homosistein düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.01, p<0.01, p<0.05$); TAC ve B₁₂ düzeyleri yönünden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol ile 1, 2 ve 3 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=32) X ± SH	1+2+3 Damar (n=69) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.28±0.12	1.10±0.05	p<0.01 t=2.15
MDA (µmol/L)	2.28±0.16	4.45±0.12	p<0.01 t=4.65
Nitrit+nitrat (µmol)	19.86±3.16	59.75±4.02	p<0.01 t=3.75
Homosistein (µmol/L)	6.02±1.10	9.95±1.25	p<0.05 t=1.63
B ₉ (ng/mL)	8.61±0.53	7.50±0.23	p>0.05 t=2.10
B ₁₂ (pg/mL)	411.69±24.24	340.95±12.10	p<0.01 t=5.70

Minimal damar hasarı olan hasta grubunda; MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.05$); B₁₂ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol ve minimal damar hasarlı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=32) X ± SH	Minimal Hasar (n=21) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.28±0.12	1.29±0.03	p>0.05 t=0.18
MDA (µmol/L)	2.28±0.16	3.73±0.42	p<0.05 t=2.62
Nitrit+nitrat (µmol)	19.86±3.16	26.75±2.74	p>0.05 t=1.64
Homosistein (µmol/L)	6.02±1.10	4.81±1.20	p>0.05 t=0.64
B ₉ (ng/mL)	8.61±0.53	7.58±0.29	p>0.05 t=1.68
B ₁₂ (pg/mL)	411.69±24.24	337.55±24.00	p<0.05 t=2.06

1 damarı tıkalı hasta grubunda; MDA, nitrit+nitrat ve homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.01$); B₁₂ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 15).

Tablo 15. Kontrol ve 1 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=32) X ± SH	1 Damar (n=23) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.28±0.12	1.22±0.64	p>0.05 t=0.95
MDA (µmol/L)	2.27±0.16	4.05±0.48	p<0.01 t=3.61
Nitrit+nitrat (µmol)	19.86±3.16	58.8±10.54	p<0.01 t=3.95
Homosistein (µmol/L)	6.02±1.10	13.64±1.40	p<0.01 t=3.60
B ₉ (ng/mL)	8.61±0.53	8.02±0.74	p>0.05 t=0.645
B ₁₂ (pg/mL)	411.69±24.2	295.51±20.84	p<0.01 t=3.40

2 damarı tıkalı hasta grubunda; MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.01$); TAC düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol ve 2 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=32) X $\pm$ SH	2 Damar (n=26) X $\pm$ SH	
TAC (mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.12	1.05 $\pm$ 0.12	p<0.01 t=6.09
MDA (μ mol/L)	2.27 $\pm$ 0.16	4.52 $\pm$ 0.19	p<0.01 t=4.82
Nitrit+nitrat (μ mol)	19.86 $\pm$ 3.16	64.45 $\pm$ 8.59	p<0.01 t=5.14
Homosistein (μ mol/L)	6.02 $\pm$ 1.10	8.52 $\pm$ 2.30	p>0.05 t=0.94
B ₉ (ng/mL)	8.61 $\pm$ 0.53	7.88 $\pm$ 0.40	p>0.05 t=1.08
B ₁₂ (pg/mL)	411.69 $\pm$ 24.2	384.03 $\pm$ 15.91	p>0.05 t=0.95

3 damarı tıkalı hasta grubunda; MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.01$); TAC düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol ve 3 damar hasarlı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=32) X $\pm$ SH	3 Damar (n=20) X $\pm$ SH	
TAC (mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.12	0.81 $\pm$ 0.05	p<0.01 t=9.59
MDA (μ mol/L)	2.27 $\pm$ 0.16	4.95 $\pm$ 0.32	p<0.01 t=5.05
Nitrit+nitrat (μ mol)	19.86 $\pm$ 3.16	70.45 $\pm$ 11.59	p<0.01 t=4.90
Homosistein (μ mol/L)	6.02 $\pm$ 1.10	8.45 $\pm$ 2.05	p>0.05 t=1.07
B ₉ (ng/mL)	8.61 $\pm$ 0.53	7.80 $\pm$ 0.51	p>0.05 t=1.09
B ₁₂ (pg/mL)	411.69 $\pm$ 24.2	346.90 $\pm$ 33.03	p>0.05 t=1.58

Minimal damar hasarı olan hasta grubunun serum nitrit+nitrat ve homosistein düzeyleri 1 damarı tıkalı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 18).

Tablo 18. Minimal damar hasar olan grup ile 1 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Minimal Hasar(n=21) X ± SH	1 Damar (n=23) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.29±0.03	1.22±0.64	p>0.05 t=0.95
MDA (µmol/L)	3.73±0.42	4.05±0.48	p>0.05 t=1.24
Nitrit+nitrat (µmol)	26.75±2.74	58.8±10.54	p<0.01 t=2.61
Homosistein (µmol/L)	4.81±1.20	13.64±1.40	p<0.01 t=4.34
B ₉ (ng/mL)	7.58±0.29	8.02±0.74	p>0.05 t=0.54
B ₁₂ (pg/mL)	337.55±24.00	295.51±20.84	p>0.05 t=1.32

Minimal damar hasarı olan hasta grubunda; MDA ($p<0.05$) ve nitrit+nitrat düzeyleri 2 damarı tıkalı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$); TAC düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 19).

Tablo 19. Minimal damar hasarlı ve 2 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Minimal Hasar(n=21) X ± SH	2 Damar (n=26) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.29±0.03	1.05±0.12	p<0.01 t=4.50
MDA (µmol/L)	3.73±0.42	4.52±0.19	p<0.05 t=2.32
Nitrit+nitrat (µmol)	26.75±2.74	64.45±8.59	p<0.01 t=3.52
Homosistein (µmol/L)	4.81±1.20	8.52±2.30	p>0.05 t=1.55
B ₉ (ng/mL)	7.58±0.29	7.88±0.40	p>0.05 t=0.58
B ₁₂ (pg/mL)	337.55±24.00	384.03±15.91	p>0.05 t=1.61

Minimal damar hasarı olan hasta grubunda; MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri 3 damarı tıkalı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$); TAC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 20).

Tablo 20. Minimal damar hasarlı ve 3 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	Minimal Hasar(n=21) X ± SH	3 Damar (n=20) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.29±0.03	0.81±0.05	p<0.01 t=7.12
MDA (µmol/L)	3.73±0.42	4.95±0.32	p<0.01 t=2.53
Nitrit+nitrat (µmol)	26.75±2.74	70.45±11.59	p<0.01 t=3.40
Homosistein (µmol/L)	4.81±1.20	8.45±2.05	p>0.05 t=1.69
B ₉ (ng/mL)	7.58±0.29	7.80±0.51	p>0.05 t=0.36
B ₁₂ (pg/mL)	337.55±24.00	346.90±33.03	p>0.05 t=0.22

1 damarı tıkalı hasta grubunda; TAC ve B₁₂ düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo21).

Tablo 21. 1 damarı tıkalı ve 2 damarı tıkalı hasta grubundaki bireyleri TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	1 Damar (n=23) X ± SH	2 Damar (n=26) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.22±0.64	1.05±0.12	p<0.01 t=2.31
MDA (µmol/L)	4.05±0.48	4.52±0.19	p>0.05 t=1.01
Nitrit+nitrat (µmol)	58.8±10.54	64.45±8.59	p>0.05 t=0.41
Homosistein (µmol/L)	13.64±1.40	8.52±2.30	p>0.05 t=1.51
B ₉ (ng/mL)	8.02±0.74	7.88±0.40	p>0.05 t=0.16
B ₁₂ (pg/mL)	295.51±20.84	384.03±15.91	p<0.01 t=3.42

1 damarı tıkalı hasta grubunda; MDA düzeyleri 3 damarı tıkalı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$); TAC düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 22).

Tablo 22. 1 damarı tıkalı ve 3 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	1 Damar (n=23) X ± SH	3 Damar (n=20) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.22±0.64	0.81±0.05	p<0.01 t=4.63
MDA (µmol/L)	4.05±0.48	4.95±0.32	p<0.01 t=2.63
Nitrit+nitrat (µmol)	58.8±10.54	70.45±11.59	p>0.05 t=0.74
Homosistein (µmol/L)	13.64±1.40	8.45±2.05	p>0.05 t=1.79
B ₉ (ng/mL)	8.02±0.74	7.80±0.51	p>0.05 t=0.24
B ₁₂ (pg/mL)	295.51±20.84	346.90±33.03	p>0.05 t=1.31

2 damarı tıkalı hasta grubunda; nitrit+ nitrat düzeyleri 3 damarı tıkalı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.05$); TAC düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 23).

Tablo 23. 2 damarı tıkalı ve 3 damarı tıkalı hasta grubundaki bireylerin TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

	2 Damar (n=26) X ± SH	3 Damar (n=20) X ± SH	
TAC (mmol/L)	1.05±0.12	0.81±0.05	p<0.01 t=3.41
MDA (µmol/L)	4.52±0.19	4.95±0.32	p>0.05 t=2.41
Nitrit+nitrat (µmol)	64.45±8.59	70.45±11.59	p<0.05 t=0.41
Homosistein (µmol/L)	8.52±2.30	8.45±2.05	p>0.05 t=0.40
B ₉ (ng/mL)	7.88±0.40	7.80±0.51	p>0.05 t=0.12
B ₁₂ (pg/mL)	384.03±15.91	346.90±33.03	p>0.05 t=1.01

Kontrol ve total hasta grubu arasında HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin karşılaştırması Tablo 20’de gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre total hasta grubunda HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol grubunda LDL-kolesterol düzeyleri ise hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Total kolesterol, VLDL- kolesterol ve trigliserit düzeyleri bakımından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Kontrol ve hasta grubu serum HDL-K, VLDL-K, LDL-K, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol(n=32) X $\pm$ SH	Toplam Hasta(n=90) X $\pm$ SH	
HDL-K (mg/dL)	50.33 $\pm$ 2.16	44.58 $\pm$ 1.17	$p<0.01$ t=2.44
VLDL-K (mg/dL)	28.69 $\pm$ 2.60	30.80 $\pm$ 1.15	$p>0.05$ t=0.73
LDL-K (mg/dL)	115.56 $\pm$ 6.34	143.81 $\pm$ 3.38	$p<0.05$ t=4.32
T.Kolestrol (mg/dL)	194.53 $\pm$ 7.23	189.72 $\pm$ 4.53	$p>0.05$ t=0.56
Trigliserit (mg/dL)	152.25 $\pm$ 18.93	153.48 $\pm$ 5.80	$p>0.05$ t=0.12

Kontrol ve hasta grupları arasında HDL - kolesterol, VLDL- kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 25’de gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre hasta gruplarına ait HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Total kolesterol, VLDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeyleri bakımından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Kontrol ve hasta grupları arasında serum HDL-K, VLDL-K, LDL-K, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması.

	HDL-K (mg/dL) X $\pm$ SH	VLDL-K (mg/dL) X $\pm$ SH	LDL-K (mg/dL) X $\pm$ SH	T.Kolestrol (mg/dL) X $\pm$ SH	Trigliserit (mg/dL) X $\pm$ SH
Kontrol (n=32)	50.33 $\pm$ 2.16	28.69 $\pm$ 2.60	115.56 $\pm$ 6.34	194.53 $\pm$ 7.23	152.25 $\pm$ 18.93
Minimal Damar Hasarı (n=21)	44.65 $\pm$ 2.34	28.33 $\pm$ 2.09	123.85 $\pm$ 6.24	188.42 $\pm$ 8.84	137.85 $\pm$ 10.28
1 Damar (n=23)	44.25 $\pm$ 1.56	30.34 $\pm$ 2.24	117.95 $\pm$ 6.46	192.34 $\pm$ 7.36	151.39 $\pm$ 11.32
2 Damar (n=26)	44.20 $\pm$ 1.74	31.30 $\pm$ 2.63	133.84 $\pm$ 7.07	183.73 $\pm$ 10.91	159.53 $\pm$ 12.98
3 Damar (n=20)	44.95 $\pm$ 1.35	33.25 $\pm$ 2.08	117.45 $\pm$ 6.78	195.85 $\pm$ 8.22	164.45 $\pm$ 10.57
	p<0.01 F=3.47	p>0.05 F=0.61	p>0.05 F=1.33	p>0.05 F=0.33	p>0.05 F=0.41

Kontrol ve hasta grubunun cinsiyete göre serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmış, MDA düzeyleri hasta grubundaki erkeklerde ve kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01). TAC düzeyleri hasta grubundaki erkeklerde ve kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.01). Nitrit+nitrat hasta grubundaki erkeklerde ve kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01). B₁₂ düzeyi kontrol grubundaki kadınlarda hasta grubundaki kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 26,27,28,31).

Tablo 26. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Kadın	14	2.08 $\pm$ 0.24	27	4.62 $\pm$ 0.41	p<0.01 t=3.16
Erkek	18	2.42 $\pm$ 0.23	63	4.96 $\pm$ 0.33	p<0.01 t=3.94

Tablo 27. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Kadın	14	1.31 $\pm$ 0.24	27	1.11 $\pm$ 0.05	p<0.01 t=2.63
Erkek	18	1.27 $\pm$ 0.01	63	1.09 $\pm$ 0.03	p<0.01 t=2.42

Tablo 28. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Kadın	14	15.90 ± 2.87	27	54.45 ± 9.07	$p < 0.01$ $t = 3.00$
Erkek	18	23.01 ± 5.19	63	57.75 ± 5.91	$p < 0.01$ $t = 2.95$

Tablo 29. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Kadın	14	5.20 ± 1.32	27	7.15 ± 2.32	$p > 0.05$ $t = 0.49$
Erkek	18	6.10 ± 1.40	63	9.45 ± 1.26	$p > 0.05$ $t = 1.57$

Tablo 30. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun B_9 düzeylerinin karşılaştırılması.

B_9 (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Kadın	14	9.42 ± 0.60	27	8.25 ± 0.45	$p > 0.05$ $t = 1.55$
Erkek	18	7.99 ± 0.82	63	7.65 ± 0.32	$p > 0.05$ $t = 0.45$

Tablo 31. Cinsiyete göre kontrol ve hasta grubunun B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₁₂ (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Kadın	14	472.77±37.67	27	373.25±23.52	p<0.01 t=2.24
Erkek	18	361.39±26.62	63	329.86±13.70	p>0.05 t=1.05

Kontrol ve hasta grubunun yaşa göre serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmıştır. <50 ve ≥50 yaş gruplarında MDA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (p<0.05) (Tablo 32). TAC düzeyleri yaşa göre karşılaştırıldığında 50 yaş altı kontrol grubu 50 yaş altı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 33). <50 ve ≥50 yaş gruplarında nitrit+nitrat düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 34). B₁₂ düzeyleri yaş ile karşılaştırıldığında 50 yaş altı kontrol grubu 50 yaş altı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 37). Yaşa göre B₉ düzeyleri ve homosistein düzeyleri kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 36).

Tablo 32. Yaşı göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	2.32 ± 0.21	35	4.21 ± 0.33	$p < 0.05$ $t = 2.41$
≥ 50	11	2.18 ± 0.26	55	4.68 ± 0.38	$p < 0.01$ $t = 3.05$

Tablo 33. Yaşı göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	1.28 ± 0.01	35	1.06 ± 0.03	$p < 0.01$ $t = 4.46$
≥ 50	11	1.29 ± 0.02	55	1.12 ± 0.04	$p > 0.05$ $t = 3.24$

Tablo 34. Yaşı göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	20.15 ± 4.41	35	54.32 ± 6.40	$p < 0.01$ $t = 3.82$
≥ 50	11	19.21 ± 3.16	55	58.35 ± 7.02	$p < 0.01$ $t = 2.31$

Tablo 35. Yaşıa göre kontrol ve hasta grubunun düzeylerinin homosistein karşılaştırılması.

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	5.41 ± 1.22	35	7.94 ± 1.40	$p > 0.05$ $t = 0.99$
≥ 50	11	6.27 ± 2.20	55	9.60 ± 1.45	$p > 0.05$ $t = 1.23$

Tablo 36. Yaşıa göre kontrol ve hasta grubunun B₉ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₉ (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	8.44 ± 0.76	35	7.67 ± 0.44	$p > 0.05$ $t = 0.86$
≥ 50	11	8.93 ± 0.59	55	7.93 ± 0.32	$p > 0.05$ $t = 1.48$

Tablo 37. Yaşıa göre kontrol ve hasta grubunun B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₁₂ (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
<50	21	411.11 ± 32.29	35	325.83 ± 14.91	$p < 0.01$ $t = 2.70$
≥ 50	11	412.76 ± 36.91	55	353.65 ± 17.12	$p > 0.05$ $t = 1.45$

Kuetelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDA düzeyleri kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo

38). TAC düzeyleri <25 ve 25-30 aralığındaki kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 39). Nitrit+nitrat düzeyleri 25-30 ve >30 hasta grubundaki bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 40). B₉ ve B₁₂ düzeyleri kontrol grubundaki kuatelet indeksi >30 olan bireylerde hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 42, 43).

Tablo 38. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
<25	6	1.95 $\pm$ 0.31	21	4.10 $\pm$ 0.12	$p<0.01$ t=3.43
25-30	12	2.19 $\pm$ 0.31	45	4.61 $\pm$ 0.44	$p<0.01$ t=2.79
>30	14	2.48 $\pm$ 0.22	24	4.31 $\pm$ 0.33	$p<0.01$ t=3.32

Tablo 39. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
<25	6	1.29 $\pm$ 0.04	21	1.07 $\pm$ 0.04	$p<0.01$ t=2.44
25-30	12	1.27 $\pm$ 0.01	45	1.10 $\pm$ 0.03	$p<0.01$ t=2.42
>30	14	1.29 $\pm$ 0.01	24	1.11 $\pm$ 0.08	$p>0.05$ t=1.97

Tablo 40. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
<25	6	24.50 $\pm$ 7.05	21	53.82 $\pm$ 9.71	p>0.05 t=2.40
25-30	12	17.99 $\pm$ 4.29	45	56.20 $\pm$ 6.71	p<0.01 t=4.79
>30	14	19.07 $\pm$ 5.32	24	60.28 $\pm$ 10.63	p<0.01 t=2.82

Tablo 41. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

Homosistein (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
<25	6	4.22 $\pm$ 1.21	21	12.20 $\pm$ 1.60	p>0.05 t=1.46
25-30	12	7.20 $\pm$ 2.50	45	7.65 $\pm$ 1.76	p>0.05 t=1.11
>30	14	5.25 $\pm$ 1.20	24	8.31 $\pm$ 2.15	p>0.05 t=1.21

Tablo 42. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun B₉ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₉ (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
<25	6	7.92 $\pm$ 1.39	21	7.36 $\pm$ 0.73	p>0.05 t=0.36
25-30	12	7.32 $\pm$ 0.73	45	8.08 $\pm$ 0.26	p>0.05 t=0.97
>30	14	10.01 $\pm$ 0.76	24	7.79 $\pm$ 0.54	p<0.01 t=2.40

Tablo 43. Kuatelet indeksine göre kontrol ve hasta grubunun B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₁₂ (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
<25	6	352.56±40.57	21	366.05±22.43	p>0.05 t=0.29
25-30	12	402.93±40.45	45	337.04±18.92	p>0.05 t=1.47
>30	14	447.07±39.43	24	332.54±20.01	p<0.01 t=2.87

Sigara içme durumuna göre yapılan değerlendirmede serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmış; MDA düzeyleri sigara içen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 44). TAC düzeyleri sigara içen ve içmeyen kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 45). Nitrit+nitrat düzeyleri sigara içen ve içmeyen hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 46). B₉ düzeyleri sigara içen kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 48). B₁₂ düzeyleri sigara içmeyen kontrol grubunda sigara içmeyen hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 49).

Tablo 44. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	2.85 ± 0.29	35	4.10 ± 0.12	$p < 0.01$ $t = 4.32$
Sigara içmeyen	25	2.12 ± 0.18	55	4.75 ± 0.38	$p < 0.01$ $t = 3.50$

Tablo 45. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	1.28 ± 0.01	35	1.07 ± 0.03	$p < 0.01$ $t = 2.39$
Sigara içmeyen	25	1.28 ± 0.01	55	1.11 ± 0.04	$p < 0.01$ $t = 2.55$

Tablo 46. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+ nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	22.23 ± 10.80	35	50.43 ± 7.50	$p < 0.01$ $t = 4.00$
Sigara içmeyen	25	19.10 ± 2.62	55	61.08 ± 4.72	$p < 0.01$ $t = 6.22$

Tablo 47. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	8.13 ± 2.50	35	10.45 ± 1.55	$p > 0.05$ $t = 0.73$
Sigara içmeyen	25	5.28 ± 1.45	55	7.33 ± 1.22	$p > 0.05$ $t = 1.32$

Tablo 48. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun B_9 düzeylerinin karşılaştırılması.

B_9 (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	9.43 ± 1.01	35	7.28 ± 0.32	$p < 0.01$ $t = 2.50$
Sigara içmeyen	25	8.38 ± 0.62	55	8.20 ± 0.37	$p > 0.05$ $t = 0.24$

Tablo 49. Sigara içme durumuna göre kontrol ve hasta grubunun B_{12} düzeylerinin karşılaştırılması.

B_{12} (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sigara içen	7	332.81 ± 30.72	35	340.23 ± 16.19	$p > 0.05$ $t = 0.21$
Sigara içmeyen	25	434.70 ± 28.56	55	344.68 ± 16.83	$p < 0.01$ $t = 2.71$

Spor yapma alışkanlığına göre yapılan değerlendirmede serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉, B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmış; MDA düzeyleri spor yapan ve yapmayan kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 50). TAC düzeyleri spor yapan ve yapmayan kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 51). Nitrit+nitrat düzeyleri spor yapmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 52). B₁₂ düzeyleri spor yapmayan kontrol grubunda hasta grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 55).

Tablo 50. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA (µmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	2.72±0.28	43	4.59±0.17	p<0.01 t=3.28
Spor yapmayan	24	2.12±0.19	47	4.48±0.44	p<0.01 t=2.94

Tablo 51. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması.

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	1.27±0.02	43	1.07±0.03	p<0.01 t=4.49
Spor yapmayan	24	1.29±0.01	47	1.11±0.05	p<0.01 t=2.45

Tablo 52. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (µmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	25.95±9.75	43	54.06±7.43	p>0.05 t=2.29
Spor yapmayan	24	17.92±2.86	47	60.45±7.63	p<0.01 t=5.21

Tablo 53. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

Homosistein (µmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	4.52±1.75	43	9.82±1.15	p>0.05 t=1.55
Spor yapmayan	24	6.20±1.20	47	8.55±1.65	p>0.05 t=1.01

Tablo 54. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun B₉ düzeylerinin karşılaştırılması

B ₉ (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	7.51±0.89	43	8.01±0.47	p>0.05 t=0.48
Spor yapmayan	24	8.98±0.64	47	7.92±0.31	p>0.05 t=1.47

Tablo 55. Spor yapma alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması

B ₁₂ (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Spor yapan	8	333.86±26.13	43	355.59±16.79	p>0.05 t=0.70
Spor yapmayan	24	438.76±29.57	47	326.10±19.24	p<0.01 t=3.30

Diyetsel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉, B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDA ve homosistein düzeyleri sıvı yağ kullanan ve sıvı yağ+katı yağ kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (p<0.05) (Tablo 56) (Tablo 57). TAC düzeyleri sıvı yağ kullanan ve sıvı yağ+katı yağ

kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 57). Nitrit+nitrat düzeyleri sıvı yağ+katı yağ kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 58). B₁₂ düzeyleri düzeyleri sıvı yağ+katı yağ kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 61).

Tablo 56. Diyetisel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması.

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Sıvı Yağ	14	2.45 $\pm$ 0.48	27	4.04 $\pm$ 0.12	p<0.01 t=3.81
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	2.24 $\pm$ 0.17	63	4.57 $\pm$ 0.28	p<0.01 t=4.01

Tablo 57. Diyetisel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X $\pm$ SH	n	X $\pm$ SH	
Sıvı Yağ	14	1.28 $\pm$ 0.01	27	1.19 $\pm$ 0.01	p<0.01 t=3.41
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	1.28 $\pm$ 0.01	63	1.08 $\pm$ 0.03	p<0.01 t=3.29

Tablo 58. Diyetisel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması.

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sıvı Yağ	14	21.09 $\pm$ 8.67	27	50.24 $\pm$ 13.15	p>0.05 t=1.85
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	19.60 $\pm$ 3.46	63	57.75 $\pm$ 5.34	p<0.01 t=3.99

Tablo 59. Diyetisel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması.

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sıvı Yağ	14	7.41 $\pm$ 1.15	27	9.45 $\pm$ 1.25	p<0.05 t=2.05
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	6.02 $\pm$ 1.10	63	9.20 $\pm$ 1.10	p<0.05 t=1.82

Tablo 60. Diyetisel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun B₉ düzeylerinin karşılaştırılması.

B ₉ (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Sıvı Yağ	14	8.36 $\pm$ 1.48	27	7.24 $\pm$ 0.56	p>0.05 t=0.71
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	8.65 $\pm$ 0.58	63	7.93 $\pm$ 0.28	p>0.05 t=1.12

Tablo 61. Diyetel yağ alışkanlığına göre kontrol ve hasta grubunun B₁₂ düzeylerinin karşılaştırılması

B ₁₂ (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	X ± SH	n	X ± SH	
Sıvı Yağ	14	364.58±25.49	27	317.65±26.88	p>0.05 t=1.26
Sıvı Yağ+ Katı Yağ	18	420.75±28.28	63	347.48±13.34	p<0.01 t=2.61

Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun serum TAC, MDA, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmıştır. MDA düzeyleri aile öyküsü olan ve olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 62). TAC düzeyleri aile öyküsü olan ve olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 63). Nitrit+nitrat düzeyleri aile öyküsü olan ve olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 64). B₉ düzeyleri aile öyküsü olan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 66). B₁₂ düzeyleri aile öyküsü olan ve olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 67).

Tablo 62. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması

MDA ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	2.18 ± 0.25	27	4.13 ± 0.11	$p < 0.01$ $t = 3.18$
Aile Öyküsü Olmayan	18	2.33 ± 0.22	63	4.70 ± 0.36	$p < 0.01$ $t = 3.85$

Tablo 63. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun TAC düzeylerinin karşılaştırılması

TAC (mmol/L)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	1.28 ± 0.02	27	1.05 ± 0.04	$p < 0.01$ $t = 3.33$
Aile Öyküsü Olmayan	18	1.28 ± 0.01	63	1.12 ± 0.04	$p < 0.05$ $t = 2.16$

Tablo 64. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun nitrit+nitrat düzeylerinin karşılaştırılması

Nitrit+nitrat (μmol)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	20.55 ± 5.92	27	54.51 ± 8.32	$p < 0.01$ $t = 2.55$
Aile Öyküsü Olmayan	18	19.30 ± 3.32	63	58.02 ± 6.16	$p < 0.01$ $t = 3.36$

Tablo 65. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	5.90 ± 1.35	27	7.65 ± 1.50	$p > 0.05$ $t = 0.70$
Aile Öyküsü Olmayan	18	6.01 ± 1.75	63	9.85 ± 1.50	$p > 0.05$ $t = 1.52$

Tablo 66. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun B_9 düzeylerinin karşılaştırılması

B_9 (ng/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	8.95 ± 0.67	27	7.98 ± 0.44	$p < 0.01$ $t = 2.18$
Aile Öyküsü Olmayan	18	8.37 ± 0.78	63	7.75 ± 0.32	$p > 0.05$ $t = 0.74$

Tablo 67. Ailede kalp-damar hastalığı öyküsüne göre kontrol ve hasta grubunun B_{12} düzeylerinin karşılaştırılması

B_{12} (pg/mL)	Kontrol		Toplam Hasta		
	n	$X \pm SH$	n	$X \pm SH$	
Aile Öyküsü Olan	14	420.84 ± 38.26	27	348.22 ± 21.21	$p < 0.05$ $t = 1.79$
Aile Öyküsü Olmayan	18	409.08 ± 32.13	63	340.44 ± 14.73	$p < 0.05$ $t = 2.02$

Hasta grubunda cinsiyete göre MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kadın ve erkek arasında bu parametrelerle anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 68).

Tablo 68. Hasta grubunda cinsiyete göre MDA, TAC, nitrit+nitrat , homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeylerinin ölçülmesi.

	Kadın (n=27)	Erkek (n=63)	
MDA (μmol/L)	4.62±0.41	4.96±0.33	p>0.05 t=1.16
TAC (mmol/L)	1.11±0.24	1.09±0.03	p>0.05 t=0.91
Nitrit+nitrat (μmol)	54.45±9.07	57.75±5.91	p>0.05 t=0.91
B ₉ (ng/mL)	8.25±0.45	7.65±0.32	p>0.05 t=1.03
B ₁₂ (pg/mL)	373.25±23.52	329.86±13.70	p>0.05 t=1.12
Homosistein (μmol/L)	6.45±1.50	8.35±1.10	p>0.05 t=0.92

Kontrol ve hasta gruplarında MDA, TAC, nitrit+nitrat ve homosistein düzeyleri arasındaki korelasyonlara bakılmıştır. Kontrol grubunda homosistein ile MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (p<0.05). Total hasta grubunda MDA ve TAC düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (p<0.01). Minimal damar hasarı olan hasta grubunda TAC ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (p<0.01). 1 damarı tıkalı hasta grubunda MDA ve homosistein düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür (p<0.05). 2 damarı

tıkalı hasta grubunda MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür ($p<0.01$). 3 damarı tıkalı hasta grubunda nitrit+nitrat ile TAC düzeyleri arasında ve homosistein düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür ($p<0.05$) ($p<0.01$) (Tablo 69).

Tablo 69. Kontrol grubu, toplam hasta, 1 damarı tıkalı, 2 damarı tıkalı ve 3 damarı tıkalı hasta gruplarında MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri arasındaki korelasyon.

		MDA (μ mol/L)	TAC (mmol/L)	Nitrit+nitrat (μ mol)	Homosistein (μ mol/L)
Kontrol (n=32)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.23 p>0.05	0.05 p>0.05	0.73* p<0.05
	TAC (mmol/L)	-0.23 p>0.05	1.00	-0.07 p>0.05	-0.39 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.05 p>0.05	-0.07 p>0.05	1.00	0.64* p<0.05
	Homosistein (μ mol/L)	0.73* p<0.05	-0.39 p>0.05	0.64 p<0.05	1.00
Toplam hasta (n=90)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.27* p<0.01	0.11 p>0.05	-0.19 p>0.05
	TAC (mmol/L)	-0.27* p<0.01	1.00	-0.10 p>0.05	0.15 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.11 p>0.05	-0.10 p>0.05	1.00	-0.21 p>0.05
	Homosistein (μ mol/L)	-0.19 p>0.05	0.15 p>0.05	-0.21 p>0.05	1.00
Minimal damar hasarlı (n=21)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.09 p>0.05	0.11 p>0.05	-0.82 p>0.05
	TAC (mmol/L)	-0.09 p>0.05	1.00	-0.33* p<0.01	-0.41 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.11 p>0.05	-0.33* p<0.01	1.00	0.97 p>0.05
	Homosistein (μ mol/L)	-0.82 p>0.05	-0.41 p>0.05	0.97 p>0.05	1.00
1 damarı tıkalı (n=23)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.05 p>0.05	0.16 p>0.05	-0.86* p<0.05
	TAC (mmol/L)	-0.05 p>0.05	1.00	0.13 p>0.05	0.48 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.16 p>0.05	0.13 p>0.05	1.00	0.56 p>0.05
	Homosistein (μ mol/L)	-0.86* p<0.05	0.48 p>0.05	0.56 p>0.05	1.00
2 damarı tıkalı (n=26)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.07 p>0.05	0.31* p<0.01	0.32 p>0.05
	TAC (mmol/L)	-0.07 p>0.05	1.00	-0.04 p>0.05	0.80 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.31* p<0.01	-0.04 p>0.05	1.00	-0.58 p>0.05
	Homosistein (μ mol/L)	0.32 p>0.05	0.80 p>0.05	-0.58 p>0.05	1.00
3 damarı tıkalı (n=20)	MDA (μ mol/L)	1.00	-0.12 p>0.05	0.19 p>0.05	-0.48 p>0.05
	TAC (mmol/L)	-0.12 p>0.05	1.00	-0.33* p<0.01	0.71 p>0.05
	Nitrit+nitrat (μ mol)	0.19 p>0.05	-0.33* p<0.01	1.00	0.97* p<0.01
	Homosistein (μ mol/L)	-0.48 p>0.05	0.71 p>0.05	0.97** p<0.01	1.00

*p<0.05 düzeyinde anlamlı olanlar

Kontrol grubunda MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipid değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; TAC ile HDL kolesterol ve TAC ile total kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 70).

Tablo 70 . Kontrol grubunda MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipid değerleri arasındaki korelasyon

Kontrol (n=32)	MDA (μmol/L)	TAC (mmol/L)	Nitrit+nitrat (μmol)	Homosistein (μmol/L)
HDL-K (mg/dL)	0.14 p>0.05	0.47** p<0.01	-0.15 p>0.05	-0.36 p>0.05
VLDL-K (mg/dL)	0.23 p>0.05	-0.14 p>0.05	0.21 p>0.05	0.07 p>0.05
LDL-K (mg/dL)	0.16 p>0.05	0.24 p>0.05	0.13 p>0.05	-0.07 p>0.05
T.Kolestrol (mg/dL)	0.27 p>0.05	-0.53** p<0.01	0.14 p>0.05	-0.12 p>0.05
Trigliserit (mg/dL)	0.08 p>0.05	0.15 p>0.05	0.19 p>0.05	-0.13 p>0.05

Toplam hasta grubunda MDA, TAC, nitrit+ nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipid değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; nitrit+nitrat ve total kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (p<0.01) (Tablo 71).

Tablo 71. Toplam hasta grubunda MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ düzeyleri ile dolaşımda bulunan lipid değerleri arasındaki korelasyon.

Toplam Hasta (n=90)	MDA (μmol/L)	TAC (mmol/L)	Nitrit+nitrat (μmol)	Homosistein (μmol/L)
HDL-K (mg/dL)	-0.04 p>0.05	0.05 p>0.05	-0.06 p>0.05	0.02 p>0.05
VLDL-K (mg/dL)	0.03 p>0.05	0.19 p>0.05	-0.14 p>0.05	-0.14 p>0.05
LDL-K (mg/dL)	0.06 p>0.05	-0.04 p>0.05	0.28 p>0.05	0.19 p>0.05
T.Kolestrol (mg/dL)	0.07 p>0.05	-0.13 p>0.05	0.44** p<0.01	0.15 p>0.05
Trigliserit (mg/dL)	-0.08 p>0.05	0.14 p>0.05	0.19 p>0.05	-0.13 p>0.05

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelen koroner arter hastalığına sıklıkla diğer risk faktörleri ve hastalıklar meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak da diğer doku ve organlarda hasar oluşmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarının tedavisinin amacı, hastalık riskini ve eşlik eden mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hedef değiştirilebilir kardiyovasküler hastalık risklerini kontrol altına almaktır¹².

Günümüzde koroner arter hastalığının prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asya'da ise artmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklıkla 40 yaş sonrasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört kat daha sık görülür. Kadınlarda bulunan östrojen hormonu koruyucu etkiye sahiptir. Bu nedenle kadınlarda görülme sıklığı bu hormonun azaldığı menapoz sonrası dönemde artış gösterir. Erkeklerde 50-60 yaşları arasında, kadınlarda ise 60-70 yaşları arasında en fazla görülür. Koroner arter hastalığına yakalanmış 1.2 milyon Türk erişkininin var olduğu tahmin edilmektedir.

KAH prevalansının artmasında, WHO ve MONICA projesinin gösterdiği gibi sigara, kolesterol ve hipertansiyonun büyük etkisi olmuştur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin 200'den fazla olduğu bilinmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır. Kadın ve erkeklerde tespit edilmiş olan en önemli risk faktörleri sigara kullanımı, hipertansiyon, diabet, dislipidemi, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve aterojenik beslenme tarzıdır. Bu faktörlerden hipertansiyon, diyabet, dislipidemi tedavi edilerek önlenabilir olduğu gibi; yaş, cinsiyet ve genetik faktörler ise değiştirilemez risk faktörleridir. Bu faktörler birbirleriyle ilişkili olup, koroner arter hastalığını tetikler.

Serbest radikal reaksiyonları, aerobik yaşam formlarının ortaya çıkışında rol almış, evrim süreçlerinde çok etkin olarak görev yapmış önemli reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların yaşama getirdiği katkıların yanında, yaşayan organizmaya zarar verebilme özellikleri bilim insanlarının ilgi odağı olmuştur. Günümüzde radikallerin artmış üretiminin hastalıkların nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu tartışılmaktadır. Birçok hastalıkta radikallerdeki artışın hastalığın temel sebebine ikincil olduğu düşünülmektedir. Radikal reaksiyonları olmaksızın gelişen zedelenme, artmış radikal üretime neden olabilmektedir. Artmış ROS üretimi inflamasyona neden olarak endojen koruyucu mekanizmayı bastırarak ROS kaynaklı hasarda artış meydana

gelebilmektedir. ROS oluşumunun yaşa bağlı olarak artan dejeneratif hastalıklar olan kardiyovasküler hastalıklar, kanser, immün sistem yetmezliği, beyin disfonksiyonu ve katarakta önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Hücreler, oksidanları toksik olmayan moleküllere çeviren, böylece organizmayı oksidatif hasara karşı koruyan enzimatik ve non-enzimatik sistemler geliştirmişlerdir. Enzimatik savunma sistemleri süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) olup; non-enzimatik savunma sistemlerini E vitamini, C vitamini, α -tokoferol, β -karoten, izoflavonlar gibi diyetel antioksidanlar oluşturur. Hücre veya dokularda oluşan hasar ROS'nin konsantrasyonu, hücrenin total antioksidan kapasitesini aştığında oksidatif stres sonucunda meydana gelir^{7,8,9,13,14}.

Kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin varlığı farklı parametreler kullanılarak araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar, damar tıkanıklığı olan ve ilerleyen hastalarda oksidatif stresin varlığını göstermiştir. Serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonu sonucu lipid radikalleri oluşur. Bu radikaller biraraya gelerek konjuge dienleri oluştururlar. Devam eden oksidasyonla bu dienler parçalanır. Malondialdehit bu zincir sırasında bir ara ürün olarak oluşur. Bu

nedenle malondialdehit düzeyi oksidatif poliansatüre yağ asitleri hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, total antioksidan kapasite ölçümü oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul görmektedir. Oksidatif stresi, oksidan moleküllerin toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek ölçülerek değerlendirilmesi oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir¹⁸. Bu nedenle çalışmamızda total antioksidan kapasite seviyesi ölçülmüştür.

Yüksek plazma homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Endotel hücre hasarı, düz kas proliferasyonu, LDL oksidasyonu ve protrombotik etkilere yol açması nedeniyle homosistein düzeyleri ölçülmektedir^{19,20,21}.

Keith ve ark. konjestif kalp yetmezliği olan 58 hasta ile sağlıklı 19 kişiden oluşan çalışma grubunda plazma MDA ve lipid hidroperoksit düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Kalp yetmezliğinin fonksiyonel sınıflandırması olan sınıf 3 ve sınıf 4 hasta gruplarında lipid hidroperoksit ve MDA düzeylerinde

artış gözlenmiştir. Bu artış kalp yetmezliğinin glutatyon peroksidaz aktivitesi ve C vitamini düzeylerindeki azalmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. E vitamini düzeyleri yönünden ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır²¹⁷.

Dönmez ve ark. esansiyel hipertansiyonlu 89 hastadan oluşan çalışma grubunda tedavi ile düşürülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarının, nitrik oksit ve glutatyon düzeylerinde artışa, plazma MDA düzeylerinde ise azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma plazma MDA düzeylerinin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda artışının, artmış serbest radikal aktivitesi sonucu olduğunu ortaya koymaktadır²¹⁸.

Yagi ve ark. lipid peroksidasyonu artışının aterosklerozda bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Dolaşımdaki serbest oksijen radikalleri damar duvarı üzerine toksik etki ile mevcut ateroskleroza artırırken, eritrosit membran geçirgenliğindeki değişiklikler nedeniyle hemolize yol açarlar ve sonuçta hipoksik bölgeye oksijen taşıma kapasitesi azalır. Bu tıkanıklık ekstremitenin beslenmesinin daha da bozulması anlamına gelmektedir²¹⁹.

Sebbag ve ark. koroner iskemiye takiben reperfüzyon işlemi esnasında köpeklerde MDA düzeyinin yüksek, E vitamini düzeyinin düşük, aritmi sıklığının yüksek ve enfarkte alanının daha büyük olduğunu göstermişlerdir²²⁰.

Champlee ve ark. 35 ile 65 yaş aralığındaki hastalarda ölçülen MDA düzeylerinin akut miyokard infarktüsü geçirmiş erkek hastalarda teşhisin konulduğu ilk 8 saat içinde ve akut miyokard infarktüsden 3 gün sonra olmak üzere toplanan kan örneklerinde değerler sağlıklı kontrol grubu değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur²²¹.

Schnyder ve ark. serum MDA düzeylerinin yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir²²².

Srinivasan ve ark. 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında primer hipertansiyonlu ve miyokard infarktüslü hastalarda MDA düzeylerini ölçmüşlerdir. MDA düzeyi hipertansiyonlu hastalarda miyokard infarktüslü hastalara göre daha düşük bulunmuştur²²³.

Mcmurray ve ark. kararlı ve kararsız anjinalı hastalarda miyokardiyal iskemi ve reperfüzyona bağlı olarak, MDA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır²²⁴.

Meraji ve ark. Tahranlı 82 anjino pektorisli hasta ve 146 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda lipid peroksidasyon ürünü olan plazma MDA düzeyini ölçmüşler ve bu düzeyleri anjino pektorisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca antioksidan vitaminler yönünden karşılaştırma yaptıklarından retinol düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubunda retinol düzeyleri anjino pektorisli hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur²²⁵.

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama MDA düzeyinin (4.24 ± 0.15 mmol/L) kontrol grubunun ortalama MDA düzeyine (2.27 ± 0.16 mmol/L) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.01$). Hasta grupları arasında yapılan çalışmalara göre kontrol grubu ile 1 damarı, 2 damarı ve 3 damarı tıkalı hasta grupları arasında, 1 damarı tıkalı hasta grubu ile 2 damarı ve 3 damarı tıkalı hasta grupları arasında ölçülen MDA düzeylerinde artış görülmüştür.

Woo ve ark. 728 kişiden oluşan Çin populasyonunda, plazma total antioksidan kapasitesinin düzeyini ölçmüşler; hipertansiyonlu serebrovasküler hastalığı olan bireyler ile sağlıklı kişiler arasında anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir²²⁶.

Taşkıran ve ark. koroner bypass uygulanan 22 hastada yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyon ara ve son ürünlerinin miyokard hasar belirteci olarak kullanılan enzimlerin plazma seviyelerinin iskemi döneminde arttığını ve reperfüzyon döneminde yüksek seviyelerde seyrettiğini tespit etmişlerdir. Buna karşın total antioksidan kapasite düzeyinin iskemi döneminde azaldığını tespit etmişlerdir²²⁷.

Köksal ve ark. periferik vasküler hastalığı olan 25 hastadan oluşan grup ile 25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda plazma E vitamini düzeyleri yönünden karşılaştırma yaptığına hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğunu, eritrosit glutatyon yönünden de benzer şekilde bir azalma bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda hasta grubunda ortaya çıkan plazma ve eritrosit artmış lipid peroksidasyonu düzeyi, düşük E vitamini ve eritrosit glutatyon düzeyleri periferik aterosklerotik hastalarda artmış oksidatif stresin yanında, antioksidan kapasitenin azaldığını ortaya çıkarmaktadır. E

vitamini gibi ajanlarla antioksidan kapasitenin arttırılmasının, periferik arter hastalarında ekstremitelerdeki hipoksiyi azaltacağını düşündürmektedir²²⁸.

Senthil ve ark. sağlıklı 25 kişiden oluşan kontrol grubu ile 25 kişiden oluşan kardiyojenik şoklu miyokard infarktüsü komplikasyonu olan hasta grubunun E vitamini, C vitamini, β -karoten düzeylerini ve antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerini karşılaştırmışlar; kardiyojenik şoklu hasta grubunda ölçülen bu parametrelerin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Kardiyojenik şoklu miyokard infarktüsü komplikasyonu olan hastaların tedavi sonrası miyokard infarktüse ilerleyen 11 kişilik hasta grubunda ise, kardiyojenik şoklu gruba göre E vitamini ve β -karoten düzeyleri ile glutatyon peroksidaz aktivitesini anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin total antioksidan kapasitenin azalmasına bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması olduğu düşünülmüştür²²⁹.

Compolo ve ark. kronik kalp yetmezliği olan 26 hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından bu grubu uygun aralıktaki sağlıklı 26 kişinin plazma α - tokoferol düzeylerini karşılaştırdığında, kronik kalp yetmezliği

olan hasta grubunun anlamlı derecede düşük değerlere sahip olduğunu bulmuřlardır²³⁰.

Serdar ve ark. koroner arter hastalığı olan 154 kişi ve koroner arter hastalığı olmayan 54 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada plazma C vitamini, E vitamini ve karotenoid düzeylerini ölçtüklerinde hasta grubu değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. E vitamini ve karotenoidlerin total kolesterole oranlarındada kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak tespit etmişlerdir. Serum ve eritrosit enzim aktivitelerini ölçtüklerinde, aynı şekilde süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinin, koroner arter hastalığı olanlarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuřlardır²³¹.

Sabuncu ve ark. kardiyovasküler bozukluklara katkıda bulunan faktörlerden biri olan polikistik over sendromlu 27 kadın hasta ve 18 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada glutatyon düzeylerinin hasta grubunda daha düşük olduğunu, ancak ürik asit düzeylerinin ve süperoksit dismutaz aktivitesinin daha düşük olduğunu tespit etmiřlerdir²³².

Title ve ark. 1507 kişiden oluşan populasyon çalışmasında, C vitamini ve albumin serum konsantrasyonlarında cinsiyete bağlı bir farklılık gözlemezken, kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde serum bilirubin ve ürik asit konsantrasyonlarını daha yüksek bulmuşlardır. Bunun olası nedeni olarak, diyetle alınan C vitamini ve A vitamini düzeylerinin daha düşük olmasından dolayı ürik asit ve bilirubinin erkeklerde plazma total antioksidan kapasite düzeylerine katkıda bulunan temel faktörler olabileceğini ileri sürmüşlerdir²³³.

Singh ve ark. E vitamini, C vitamini ve karotenden oluşan antioksidan diyetin sıçanlarda ateroskleroza engellediğini göstermişlerdir.

E vitamininin lipid peroksidasyonunu engelleyerek anjiyoplasti sonrası düz kas hücrelerinin artışını azalttığını gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur²³⁴.

Çalışmamızda, total hasta grubunun ortalama TAC düzeyi (1.10 ± 0.03 mmol/L) kontrol grubunun ortalama TAC düzeyine (1.29 ± 0.12 mmol/L) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak

bulunmuştur ($p<0.01$). Elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir. Hasta grupları arasında ölçülen düzeylere göre kontrol grubu (1.29 ± 0.12 mmol/L) ile 2 damarı tıkalı (1.05 ± 0.12 mmol/L) hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol grubu (1.29 ± 0.12 mmol/L) ile 3 damarı tıkalı (0.81 ± 0.05 mmol/L) hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.01$). Minimal hasarlı grup (1.29 ± 0.03 mmol/L) ile 2 damarı tıkalı (1.05 ± 0.12 mmol/L) hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Minimal hasarlı grup (1.29 ± 0.03 mmol/L) ile 3 damarı tıkalı (0.81 ± 0.05 mmol/L) hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p<0.01$). 1 damarı tıkalı hasta grubu (1.22 ± 0.64 mmol/L) ile 2 damarı tıkalı (1.05 ± 0.12 mmol/L) hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). 1 damarı tıkalı hasta grubu (1.22 ± 0.64 mmol/L) ve 3 damarı tıkalı hasta grupları (0.81 ± 0.05 mmol/L) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.01$). 2 damarı tıkalı hasta grubu (1.05 ± 0.12 mmol/L) ile 3 damarı tıkalı hasta grubu (0.81 ± 0.05 mmol/L) arasında total antioksidan kapasite yönünden azalan değerler saptanmıştır ($p<0.01$).

Kalp ve damar fonksiyonları üzerine önemli bir etkisi olduğu saptanan nitrik oksit (NO $\cdot$), NO sentaz aracılığı ile L-arginin' den endotelde ve endokardda sentezlenip salgılanan bir vazodilatördür. Nitrik oksit üretimi ortamda bulunan oksijen miktarı ile doğru orantılı artarken, oksijen serbest radikallerinin etkileri ile oluşan endotel harabiyeti sonucunda üretimi azalmakta ve doğrudan oksijen serbest radikalleri ile reaksiyona girerek bloke olmaktadır¹⁷.

Nosratola ve ark. yaptığı çalışmada kurşunyükleme ile oluşturulan hipertansiyonlu hastalarda plazmada reaktif oksijen türevlerinin arttığını, idrarla atılan NO metabolitlerinin azaldığını ve dokularda süperoksit NO etkileşimi sonucu oluşan nitrotirozin ürünlerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Süperoksit ve diğer reaktif oksijen türevleri hızla NO ile birleşerek peroksinitriti oluşturduktan sonra bu ürün protein, lipid ve DNA ile etkileşime girmekte ve yine tirozin ile hızla nitrotirozin ürünlerini oluşturmaktadır²³⁵.

Uncugil ve ark. kardiyomiyopati tanısı konmuş 65 hasta ve 29 sağlıklı kişide serum nitrit+nitrat düzeylerini incelemişlerdir. Kardiyomiyopatili hasta grubu ile kontrol grubu arasında nitrit+nitrat düzeyleri kardiyomiyopatili hasta grubunda anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur. Kardiyomiyopati alt gruplarında en yüksek nitrit+nitrat düzeyleri dilate kardiyomiyopati grubunda bulunmuştur²³⁶.

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama nitrit+nitrat düzeyinin (56.77 ± 4.92 mmol) kontrol grubunun ortalama nitrit+nitrat düzeyine (19.86 ± 3.16 mmol) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Akdemir ve ark., plazma homosistein düzeyini ve vasküler endotel fonksiyonunu etkileyebilecek hastalığı saptanan (miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, hiperkolesterolemisi) ve anjiyografik bulguları bilinen 16 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışma sonucu yüksek plazma homosistein düzeyine sahip koroner arter hastalarından oluşan çalışma grubunda, yaklaşık 1 aylık B₉ ve B₁₂ vitamini alımı sonucunda, plasebo alan gruba göre plazma homosistein düzeyinde anlamlı düşme, bunun sonucunda da endotele bağlı vazodilatasyonda anlamlı iyileşme ve miyokard iskemi yükünde azalmaya yol olduğunu tespit etmişlerdir²³⁷.

Chambers ve ark., 13 sağlıklı gönüllüde, metiyonin yüklemesi ile endotele bağlı vazodilatasyonda belirgin azalma görürken, endotelden bağımsız vazodilatasyonda herhangi bir değişme olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular plazma homosistein düzeyi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi ve yüksek plazma homosistein düzeyinin endotele bağlı vazodilatasyonu bozabileceğini göstermektedir. Uygun diyet ve vitamin alımı ile plazma homosistein düzeyinin düşürülmesi, bu risk faktörünün vasküler endotel fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkisinin tedavi ile azaltılabileceğini düşündürmektedir²³⁸.

Aksoy ve ark., sağlıklı ve daha önce herhangi bir kronik hastalık geçirmemiş, fizik muayenesi ve EKG'si normal 126 kişide homosistein ve vitamin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Çalışmaları sonucunda plazma homosistein düzeyini belirleyen biyokimyasal parametrelerin B₉ ve B₁₂ vitaminleri olduğunu ve aralarında zıt ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir²³⁹.

Fung ve ark., 466 olguda meyve, sebze, işlenmemiş tahıl ve kümes hayvanları etinden zengin beslenenlerde kırmızı et, yağlı süt ve süt ürünleri ile işlenmiş tahıldan zengin beslenenlere göre serum B₉

düzeylerini daha yüksek, buna karşılık homosistein düzeylerini daha düşük bulmuşlardır²⁴⁰.

Demirci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akut koroner sendrom teşhisi konulmuş 4 kadın, 16 erkek toplam 20 hasta ve 20 sağlıklı bireyin plazma homosistein düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ve hasta grubu sigara alışkanlıklarına göre alt gruplara ayrılarak homosistein düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda sigara içen bireylerin plazma homosistein düzeylerinin sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir²⁴¹. Kato ve ark. günde 20 adedin üzerinde sigara içen kadınlarda homosistein düzeyinin % 18 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir²⁴². Elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama homosistein düzeyinin (9.22 ± 1.11 $\mu\text{mol/L}$) kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyine (6.02 ± 1.10 $\mu\text{mol/L}$) göre yüksek olduğu, fakat anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte, kontrol grubu ile 1, 2 ve 3 damarı tıkalı bireylerden oluşan hasta grubu homosistein düzeyleri (9.95 ± 1.25 $\mu\text{mol/L}$) yönünden karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol

grubu ile 1 damarı tıkalı hasta grubu (13.64 ± 1.40 $\mu\text{mol/L}$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0.01$). Minimal hasarlı grup (4.81 ± 1.20 $\mu\text{mol/L}$) ile 1 damarı tıkalı hasta grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$).

Iqbal ve ark. Pakistan popülasyonunda yaptıkları çalışmada akut miyokard infarktüsü 224 hasta ile sağlıklı 126 kişiden oluşan kontrol grubunda B_9 ve B_{12} vitamini düzeylerini ölçtüklerinde B_{12} vitamini düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ancak B_9 vitamini düzeylerinin anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır²⁴³.

Çalışmamızda, total hasta grubunun ortalama B_{12} düzeyi ile (342.97 ± 12.03 pg/mL) kontrol grubunun ortalama B_{12} düzeyi arasında yapılan karşılaştırmada, hasta grubunun B_{12} düzeyleri kontrol grubuna (411.69 ± 24.20 pg/mL) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$). Benzer şekilde kontrol grubunun B_{12} düzeyleri 1, 2 ve 3 damarı tıkalı bireylerden oluşan hasta grubunun düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunurken, homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, B_{12} vitamini homosisteinin metabolizmasında rol aldığı için, düşük miktarda vitamin alımının daha

yüksek homosistein seviyelerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, total hasta grubunun ortalama B₉ düzeyi ile (7.83±0.26 ng/mL) kontrol grubunun ortalama B₉ düzeyi arasında (8.61±0.18 ng/mL) göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Holvoet ve ark. artan okside LDL plazma seviyeleri ile birlikte arteriyel damarlarda biriken LDL'nin arttığını ileri sürmüşlerdir. Oksidatif stresin neden olduğu endotelial zararı önlemek için östrojen ve artan HDL düzeyini sağlayan ilaçlar antioksidan olarak kullanılmış ve oksidatif LDL'nin hücresel zararını azalttığı gözlenmiştir²⁴⁴.

Weinbrenner ve ark. koroner kalp hastalığı olan 32 kişi ile koroner kalp hastalığı olmayan 32 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada oksidatif stresin kalp hastalıklarında arttığını bildirmişlerdir. Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklarda okside LDL ile artış gösterirken antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin artışı ile baskılanmaktadır. Okside LDL'nin akut koroner sendromlu hastalarda, akut miyokart infarktüsü geçirmiş ve stabil olmayan anjinalı hastalara göre daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir²⁴⁵.

Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama LDL - kolesterol düzeyi (143.81 ± 3.38 mg/dL) kontrol grubunun ortalama LDL-kolesterol düzeyine (115.56 ± 6.34 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama VLDL-kolesterol düzeyi ile (30.80 ± 1.15 mg/dL) kontrol grubunun ortalama VLDL-kolesterol düzeyi arasında (28.69 ± 2.60 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama trigliserit düzeyi ile (153.48 ± 5.80 mg/dL) kontrol grubunun ortalama trigliserit düzeyi (152.25 ± 18.93 mg/dL) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda, hasta grubunun ortalama HDL-kolesterol düzeyi (44.58 ± 1.17 mg/dL) kontrol grubunun ortalama HDL-kolesterol düzeyine (50.33 ± 2.16 mg/dL) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda anjiyografi ile damar hasarı veya tıkanıklığı tespit edilen hastalarda rutin olarak kullanılan biyokimyasal parametrelere ilaveten malondialdehit, total antioksidan kapasite, nitrit+nitrat ve homosistein ölçümünün kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Damar tıkanıklığındaki artışa bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit metabolitleri artış gösterirken, total antioksidan savunmada azalma meydana gelmektedir. Bu çalışmanın kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve izlenmesinde bu yönde yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

VI. ÖZET

Çalışmamızda, anjiyo sonrası damar tıkanıklığı saptanan 90 hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubunda serum MDA, TAC, nitrit + nitrat, homosistein, B₉ , B₁₂, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca cinsiyet, yaş, kuatelet indeksi, sigara içme alışkanlığı, spor yapma alışkanlığı, diyet alışkanlığı, aile öyküsü ve tanısı konulmuş hastalık gibi faktörlerin bu parametreler üzerine olan etkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Total hasta grubunun MDA ve nitrit + nitrat düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ($p<0.01$), TAC ve B₁₂ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

Minimal damar hasarı olan hasta grubunda MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.01$), B₁₂ düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 1 damar hasarlı hasta grubunda nitrit + nitrat ve homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0.01$), B₁₂ düzeyleri istatistiksel olarak

anlamli şekilde dűűűk bulunmuűűtur ($p<0.01$). 2 damar hasarlı hasta grubunda MDA ve nitrit + nitrat dűűzeyleri kontrol grubuna gűűre istatistiksel olarak anlamli şekilde yűűksek bulunurken ($p<0.01$), TAC dűűzeyleri istatistiksel olarak anlamli şekilde dűűűk bulunmuűűtur ($p<0.01$). 3 damar hasarlı hasta grubunda MDA ve nitrit + nitrat dűűzeyleri kontrol grubuna gűűre istatistiksel olarak anlamli şekilde yűűksek bulunurken ($p<0.01$), TAC dűűzeyleri istatistiksel olarak anlamli şekilde dűűűk bulunmuűűtur ($p<0.01$).

Minimal damar hasarlı hasta grubunda MDA, nitrit + nitrat ve homosistein dűűzeyleri 1 damar hasarlı hasta grubuna gűűre istatistiksel olarak anlamli şekilde dűűűk bulunurken ($p<0.01$), B₉ dűűzeyi ise yűűksek bulunmuűűtur ($p<0.05$). Minimal damar hasarlı hasta grubunda MDA ve nitrit + nitrat dűűzeyleri 2 damar hasarlı hasta grubuna gűűre istatistiksel olarak anlamli şekilde dűűűk bulunurken ($p<0.01$), TAC dűűzeyleri istatistiksel olarak anlamli şekilde yűűksek bulunmuűűtur ($p<0.01$). Minimal damar hasarlı hasta grubunda MDA ve nitrit + nitrat dűűzeyleri 3 damar hasarlı hasta grubuna gűűre istatistiksel olarak anlamli şekilde dűűűk bulunurken ($p<0.01$), TAC dűűzeyleri istatistiksel olarak anlamli şekilde yűűksek bulunmuűűtur ($p<0.01$).

1 damar hasarlı hasta grubunda MDA düzeyleri 2 damar hasarlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$), B_{12} ve TAC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). 1 damar hasarlı hasta grubunda MDA düzeyleri 3 damar hasarlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$), TAC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). 2 damar hasarlı hasta grubunda MDA ve nitrit + nitrat düzeyleri 3 damar hasarlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken sırasıyla ($p<0.01$) ($p<0.05$), TAC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Total hasta grubunun HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu belirlenirken sırasıyla ($p<0.01$) ($p<0.05$), VLDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Hasta grupları arasında HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlenirken ($p<0.01$), VLDL-kolesterol, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Total hasta ve kontrol grubu cinsiyet, yaş, sigara, kuatelet indeksi, spor, diyet alışkanlığı ve aile öyküsü bakımından karşılaştırıldığında MDA, TAC, nitrit + nitrat, homosistein, B₉ ve B₁₂ vitamin düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Sigara kullanma alışkanlığına göre TAC ve nitrit + nitrat düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Yaş bakımından incelendiğinde TAC, nitrit + nitrat ve B₁₂ düzeyleri 55 yaşından büyük hastalarda 55 yaşından küçük hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Cinsiyet bakımından incelendiğinde TAC ve B₁₂ düzeyleri kadınlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p<0.01$), erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Kontrol ve hasta gruplarında MDA, TAC, nitrit+nitrat, homosistein arasındaki korelasyonlara bakılmıştır. Total hasta grubunda MDA ve TAC düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). Minimal damar hasarı olan hasta grubunda TAC ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur ($p<0.01$). 1 damarı tıkalı hasta

grubunda MDA ve homosistein düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür ($p<0.05$).

2 damarı tıkalı hasta grubunda MDA ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyon görülmüştür ($p<0.01$). 3 damarı tıkalı hasta grubunda TAC ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında ($p<0.01$), homosistein ve nitrit+nitrat düzeyleri arasında korelasyonlar görülmüştür ($p<0.01$).

VII. SUMMARY

In our study, serum MDA, TAC, nitrite + nitrate, homocysteine, B₉, B₁₂, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride levels of 90 patients diagnosed for vascular congestion after angio and 32 healthy people were tested. Additionally, effects of factors such as gender, age, quatelet index, smoking habit, physical exercise, dietary habits, history of families and diagnosed diseases were statistically evaluated for all the subjects.

The levels of MDA and nitrite + nitrate levels of total patient group were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$), TAC and B₁₂ levels were found to be statistically lower than of the control group ($p<0.01$). The levels of MDA of the patient group with minimal vascular damage were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$), B₁₂ levels were found to be statistically lower than of the control group ($p<0.01$). The levels of nitrite + nitrate and homocysteine of the patient group with one-vessel were found to be statistically higher than of the control ($p<0.01$) and B₁₂ levels were found to be statistically lower than of the control ($p<0.01$).

The levels of MDA and nitrite + nitrate of the patient group with two-vessels were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically lower than of the control group ($p<0.01$). Also the levels of MDA and nitrite + nitrate of the patient group with three-vessels were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically lower than of the control group ($p<0.01$).

MDA, nitrite + nitrate and homocysteine levels of the patient group with minimal vascular damage were found to be statistically higher than of the patient group with one-vessel ($p<0.01$). The levels of MDA and nitrite + nitrate of the group with minimal vascular damage were found to be statistically higher than of the patient group with two-vessels ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically lower ($p<0.01$). The levels of MDA and nitrite + nitrate of the patient group with minimal vascular damage were found to be statistically higher than of the patient group with three-vessels ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically lower ($p<0.01$).

MDA levels of group by one-vessel were found to be statistically lower than the group with two-vessels ($p<0.01$), B_{12} and TAC levels were found to be statistically higher ($p<0.01$). The levels of MDA of the patient group with one-vessel were found to be statistically lower than of the patient group with three-vessels ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically higher ($p<0.01$). While the levels of MDA and nitrite + nitrate of the patient group with two-vessels were found to be statistically lower than of the patient group with three-vessels ($p<0.01$), TAC levels were found to be statistically higher ($p<0.01$).

The levels of HDL-cholesterol and LDL-cholesterol of total patient group were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$); but no significant differences found with VLDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride levels ($p>0.05$). The levels of HDL-cholesterol of the patient groups were found to be statistically different ($p<0.01$), however the relation between VLDL-cholesterol, total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels was found to be statistically non significant ($p>0.05$).

When total patient and the control group was compared according to gender, age, quatelet index, physical exercise, dietary habits and familial narrative; the relation between MDA, TAC, nitrite + nitrate, homocysteine, B₉ and B₁₂ vitamin levels were found to be statistically significant ($p<0.01$). According to the smoking habit, the levels of TAC and nitrite + nitrate of the patient group were found to be statistically higher than of the control group ($p<0.01$). Considering to the age factor, the levels of TAC, nitrite + nitrate and B₁₂ of the patients over 55 years were found to be statistically higher than of the patients below 55 years ($p<0.01$). While the gender factor compared, the levels of TAC and B₁₂ in women were found to be statistically lower than of the men ($p<0.01$), the relation of the levels in men was found to be statistically non significant ($p>0.05$).

Significant correlations were found between TAC and MDA in total patient group ($p<0.01$). Significant correlations were found between nitrite+ nitrate and TAC in minimal vascular damage ($p<0.01$). Significant correlations were found between homocysteine and MDA in one-vessel ($p<0.05$). Significant correlations were found between nitrite+ nitrate and MDA in two-vessels ($p<0.01$). Significant correlations were found between nitrite+ nitrate and TAC ($p<0.01$), homocysteine and nitrite+ nitrate in three-vessels ($p<0.01$).

VIII. KAYNAKLAR

1. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafariet K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C* 2003;135: 331-336.
2. Hsi RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. *Drugs* 1999;57:725-734.
3. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-28.
4. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-eoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 2002;282(2):227-241.
5. Hsi RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. *Drugs* 1999;57:725-735.
6. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.

7. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 2000;30(2):91-96.
8. Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs R D* 2005;6(1):35-40.
9. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E. The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients. *General Pharmacology* 1994;25(1):107-110.
10. Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U. Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *General Pharmacology* 1994;25(7):1349- 51.
11. Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bileduct obstruction. *World Journal of Surgery* 2003;27(3):253-5.
12. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis:Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research* 2004;38(6):623-628.

13. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2006;35(1):61-64.
14. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
15. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.
16. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21:361-370.
17. Aimi Y, Kimura H, Kinoshita T, et al. Vincent, Histochemical localization of nitric oxide synthase in rat enteric nervous system. *Neuroscience* 1993; 53:553-560.
18. DAVIES, K.J.A. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems, *IUBMB Life* 2000;50: 273-285.
19. Clarke R, Daly R, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.

20. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
21. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent supresses anticoagulant heparan sulfate expression in culture porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;92:1381-6.
22. Clarke KW, Gray D, et al. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994; 71:584-7.
23. Cowie MR, Mosterd A, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
24. Dries DL, Exner DV, et al. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 340:609-16.
25. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127-33.
26. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 Suppl A:6A–13A.

27. Bobba A, Giannattasio S, Pucci A, Lippolis R, Camaschella C, Marra E. Characterization of mitochondrial DNA in primary cardiomyopathies. Clin Chim Acta 1995;243:181–9.
28. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. Am J Pathol 1981;103:181–90.
29. Temel Patoloji, Kumar Cotran Robbins, 1992;370-398.
30. Levy D, Kenchiah S, Larson MG, et al: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002;347:1397-1402.
31. Heart diseases and Stroke Statistics Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2003.
32. Wenger NK: Women, heart failure, and heart failure therapies. Circulation 2002; 105:1526-1528.
33. Komajda M, Charron P. Idiopathic cardiomyopathies. Rev Prat 2002; 52:1664-70.

34. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997;350:127-33.
35. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(24):11-18.
36. Kırallı K, Mansuroğlu D, Ömeroğlu S et al. Kalp transplantasyonunda 12 yıllık Koşuyolu deneyimi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:62-67.
37. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1996;28:1781-1788.
38. Rahimtoola SH, Sarano ME, Schaff HV, Frye RL. Mitral Valve Disease, Hurst's The Heart. Ninth Edition 2000;1789-1819.
39. Cheitlin MD, Douglas PS, Parmley WW. 26th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol. 1994;24:874-80.
40. Levy D, Wilson PWF, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease. New insights from the Framingham Heart Study. Am Heart J 1990; 119:712-7.

41. Waldo AL, Van Wagoner DR. Atrial Fibrillation In PM Spooner, MR Rosen(eds). Foundations of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches. New York, Marcel Dekker Inc. 2001;479-512.
42. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Euro Heart J 2001;22:1852-23.
43. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation. A controlled study Br Heart J 1994; 72:161-6.
44. Temel Patoloji, Kumar Cotran Robbins.1992;307-308.
45. Wong MD, Shapirp MF, Boscardin WJ, et al. Contribution of major diseases to disparities in mortality. N Engl J Med 2002;347:1585-1592.
46. Pope JH, Aufderheide R, et al: Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000;342:1163-1170.
47. Silver MT, Rose GA, Paul SD, O'Donnell CJ, O'Gara PT, Eagle KA. A clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 121:750-6.

48. Temel Patoloji, Kumar Cotran Robbins.1992;307-309.
49. Downs JR, Clearfield M, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279:1615-22.
50. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes. A 26-year follow up of the Framingham population. Am Heart J 1986;111:383-390.
51. Pengue S,Halm M,Smith M: Wope JH, Aufderheide R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342:1163-1170.
52. Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J,et al:Sex differences in symptom presentation associated with acute myokardial infarction. A populationbased persrective. Am Heart J 1998;136:189-195.
53. Jönsson B. Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease. Eu Heart J 1996;17: 2-7.
54. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expanded? Circulation 1989;79: 441-444.

55. Kardiyoloji 2000. Heper C, Heper Y Moğol Alfa Yayınları, İstanbul, 2000;502-510 (975-316-376-2).

56. Related Articles, Books, LinkOut . Inhaled steroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Whittaker AJ, Spiro SG. Department of Respiratory Medicine, The Middlesex Hospital, London. United Kingdom Curr Opin Pulm Med 2000;6(2):104-9.

57. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781-6.

58. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, et al: Task Force 4. Efficacy of risk factor management. JACC 1996; 27: 991-1006.

59. Sary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989;9:19-32.

60. Junji Watanabe, Katherine J. Chou, James C. Liao, Yunan Miao, Differential Association of Hemoglobin with Proinflammatory High Density Lipoproteins, J. Biol. Chem.2007; 282: 23698-23707.

61. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:131-1375.

62. Deepak L. Bhatt, Eric J. Topol, MD Need to Test the Arterial Inflammation Hypothesis, 2002.

63. Stevens, Karen M.J. Douglas, Athanasios N. Saratzis and George D. Kitas Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis Robert J. Expert Rev. Mol. Med. Vol. 7, Issue 7.

64. Friedewald WT, Levy RI; Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugate. Clin Chem, 1972; 18: 499.

65. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, et al. Cardiovascular disease in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Circulation 1997;96:2468-2482.

66. Kannel WP. Blood pressure as a cardiovascular risk factor prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-76.
67. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am J Epidemiol, 1989;130:469-80.
68. Wong MD, Shapirp MF, Boscardin WJ, et al. Contribution of major diseases to disparities in mortality. N Engl J Med 2002;347:1585-1592.
69. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction the Framingham Study. Am J Epidemiol, 1989; 130: 469-80.
70. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA; et al. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. Circulation 1987;75:V-64-V-73.
71. Moser M. Clinical Management of Hypertension. Professional Communications Inc. 1997;2:13-17.

72. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide, clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-50.
73. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction from physiology to therapy. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.
74. Favei AS, Braunwald EB, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JM, Kasper DL, et al. Harrison's principles of Internal Medicine. In Gingsberg HN, Goldberg IJ, eds. Disorders of Lipoprotein Metabolism. Mc Graw-Hill, 1998;14:2138-48.
75. Kaplan LA, Pesce AJ, Kamierczak SC. Clinical Chemistry. Mosby Publishers, Fourth Edition, 2002,Chapter 33.
76. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;123-34.
77. Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785.
78. Barter PJ. Enzymes involved in lipid and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1990;1:518-523.

79. Verschuren WM, DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart diseases mortality in different cultures. Twenty-five year follow-up of the seven countries study. JAMA 1995; 274:131-136.

80. Bersot TP, Pépin GM, Mahley RW. Guidelines for treatment of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Am Heart J 2002;61:115-24.

81. Mahley RW, Pépin GM, Bersot TP, Palaoğlu KE, Özer K: Türk Kalp Çalışması'nda yeni sonuçlar: Plazma lipidleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyleri düşüklüğünde tedavi için rehber öneriler. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:93-103.

82. Mahley RW, Palaoğlu E, Atak Z, et al. Turkish Heart Study lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36: 839-59.

83. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.

84. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary heart disease, insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985;110:1100-7.

85. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

86. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329: 977-86.

87. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-13.

88. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. Lancet 2000;355:253-9.

89. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

90. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

91. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. *Lancet* 2001;357:905-10.

92. Jackson R. Absolute 5-year risk of a cardiovascular event (newly diagnosed angina, myocardial infarction, coronary heart disease, death, stroke, or TIA) based on Guidelines for the Management of Mildly Raised Blood Pressure in New Zealand. National Health Committee, Ministry of Health, Wellington, 1995.

93. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.

94. Caro J, Hay JW, Pitt B, et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Med* 1996;78:409-14.

95. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ for the Evidence-based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading Health Care Recommendations. *JAMA* 1995; 274: 1800-4.

96. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-19.

97. Women and smoking, A report of the surgeon general. Executive summary. *MMRW* 2002;51: 1-30.

98. Wilhemsson C, Elmfeldt D et al: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-19.

99. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al: Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303-1309.

100. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993;119:992-1000.

101. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *JACC* 1996;27:978-990.

102. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 98-4080, 1997.

103. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, the evidence report. *Obes Res* 1998;6(supp2):51-209.

104. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.

105. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer X, Fuster V: Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-7.

106. Pouliot MC, Depres JP, Nadeau A, et al: Visceral obesity in man. Associations with glucose intolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-34.

107. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001; 285:2486.

108. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Scientific Statement. AHA Dietary Guidelines. *Circulation* 2000;102:2284-99.

109. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001; 285:2486.

110. Starc TJ, Shea S, Cohn LC et al. Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1147.

111. Brown L, Rosner B, Willet WW et al. Cholesterol lowering effects of dietary fiber, a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30.

112. Coats AJ. The potential role of soluble fibre in the treatment of hypercholesterolemia. *Postgrad. Med* 1998;74:391.

113. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in man, the Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995;273:1179-84.

114. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.

115. Scholler DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46.

116. Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303.

117. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52.

118. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.

119. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW. An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73.

120. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60.

121. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7.

122. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9.

123. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment High Blood Cholesterol in Adults. 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* 2001; 285:2486.

124. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy, a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6.

125. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.

126. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984;311:874-7.

127. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy, a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6.

128. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273: 402-7.

129. Rimm EB, Stampfer MJ. Alcohol abstinence: a risk factor for coronary artery disease. In Braunwald E, ed. *Heart disease update series*. Philadelphia W B Saunders 2000; 2(3):1-10.

130. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996; 312:731-6.

131. Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:243-50.

132. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318:1460-7.

133. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745-52.

134. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction a prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003-9.

135. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745-50.

136. Abdollahi M, Bahreini-Moghadam A, Emmami B, Fooladian F, Zafarinet K. Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-

induced oxidative stress in rat submandibular saliva. Comp. Biochem. Physiol. C 2000;135: 331-334.

137. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress : a review. Med. Sci. Monit 2004;10: 141-148.

138. Hsi RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. Drugs 1999;57:725-736.

139. Kopáni M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biró C. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chim Acta 2006; 364: 61-66.

140. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology Medicine, Third Edition, Oxford Science Publications 2001; 22-24.

141. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radical Biology & Medicine 2005;39: 841 – 852.

142. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol 2001;54:176-180.

143. Akkuş İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.

144. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross. Free Radicals, antioxidants and human disease. Where are we now? The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1992;119(6), 598-620.

145. Mustacich D, Powis G. Thioredoxin reductase. Biochem J 2000; 346:1-18.

146. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am. J. Physiol. Cell Physiol.2002;282(2):227-24.

147. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7915-7922.

148. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews 2004; 25: 612–628.

149. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func* 2003; 21: 291-296.
150. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 39: 841 – 852.
151. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004; 18: 193– 197.
152. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54:176-186.
153. Sözmen EY. Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözmen EY (Eds) *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara 2002; 665-674.
154. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanism of toxicity *Toxicology* 2000;149:43-50.

155. Sacks DB, Burtis CA, Ashwood ER. Diabetes Mellitus. Tietz Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Co 1999;766-76.

156. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanism of toxicity . Toxicology 2000;149:43-55.

157. Quinlan, G.J, Westerman, ST, Mumby S, Pepper, JR, Gutteridge, JM. Plasma hypoxanthine levels during crystalloid and blood cardioplegias: increases hypoxanthine levels with a greater risk of oxidative stress. J. Cardiovasc. Surg. (Torino) 1999;40(1):65-69.

158. Pratic`o D. Antioxidants and endothelium protection. Atherosclerosis 2005;181:215–224.

159. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases. Roles, tolls and controls. Cell 1994; 78: 915-18.

160. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995;41:1819-28.

161. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am. J. Physiol. Cell Physiol.2002;282(2):227-241.

162. Mertoğlu A. Oksitan ve antioksidan etkileşimleri. İzmir Göğüs Hastenesi Dergisi Ocak 1993; Cilt VII. Sayı:1.

163. Fridovich, I. The biology of oxygen radicals. Science 1978;201-4359,875-880.

164. Jandro DR, Burghard B. Cardiac membrane vitamin E and malondialdehyde levels in heart muscle of normotensive 1989;24:233-38.

165.Kalender S, Kalender Y, Ögütçü A,Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıkgöz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radicalmetabolism in rats the protective effect of vitamin E.Toxicology 2002; 202: 227-235.

166. Steinberg D, Parhasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915-24.

167. Niki E. Antioxidant in relation to lipid peroxidation. Chem. Phy. Lipids 1987; 44: 227-253.

168. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal. Biochem.* 1990; 16: 259-264.
169. Porter NA. Chemistry of lipidperoxidation. *Methods Enzymol* 1984; 105: 273-283.
170. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N: Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;338: 668–676.
171. Şekeroğlu MR, Şahin H, Dülger H, Algün E. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000;33:669-674.
172. Masella R, Benedetto RD, Varı R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2005;16: 577–586.

173. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.
174. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:148-155.
175. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21:361-370.
176. Brash AR. Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *J Biol Chem* 1999;274:23,679-23,682.
177. Laneuville O, Breuer DK, Xu N, et al. Fatty acid substrate specificities of human prostaglandin-endoperoxide H synthase-1 and 2. *J Biol Chem* 1995;270:19,330-36.
178. Burcham PC. Genotoxic lipid peroxidation products their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis* 1998;13:287-305.
179. Johnson TM, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:11,848-52.

180. Dimmeler S, Zeiher AM. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circ Res* 2000; 87: 434-439.
181. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med*. 1994; 53, 603-607.
182. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
183. Brattstrom L, Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B. Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine β -synthase. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12: 475-482.
184. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. *Circulation* 1995; 92: 1-28.
185. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox Report* 2004;9(3), 145- 152.

186. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 2000;30(2), 91-96.
187. Engin A, Altan N, Işık E. Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs RD*.2005;6(1), 35-40.
188. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E. The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients. *General Pharmacology* 1994;25(1), 107-110.
189. Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U. Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases. *General Pharmacology* 1994;25(7):1349- 51.
190. Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N. Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction. *World Journal of Surgery* 2003;27(3), 253-5.
191. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V. Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis:Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress? *Free Radical Research* 2004; 38(6), 623-628.

192. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2006;35(1), 61-64.
193. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-5.
194. İşlekel H, Uğurlu B, Hazan E, Saydam N, Saydam O, Oto Ö, Güner G. Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant status in myocardial tissue and coronary sinus blood of patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999;24(4):5-13.
195. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995;49(10):1341-1348.
196. Cochran CG. Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.* 1991;92: 235-305.
197. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 2005;39: 841 – 852.

198. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2002; 21 (5): 200–204.
199. Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002;40: 684–688.
200. Habif S, Turgan N, Mutaf I, et al. Plasma catalase, glutathione peroxidase and selenium levels in adult diabetic patients. *Tr J Med Sci*.1997; 27:139–141.
201. Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A. Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32(4):377-82.
202. Halliwell B, gutteridge J M c. Free radicals in biology and medicine.oxford clarendon Press. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews* 1989;25: 612–628.

203. Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. Arch Biochem Biophys 1978; 187:25-33.
204. Thomsen JH, Shug AL, Yap VU, et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. Am J Cardiol 1979; 43:300-6.
205. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, et al. Superoxide generation during cardiopulmonary bypass. Is there a role for vitamin E. J Surg Res 1986;40:519-27.
206. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG, et al. Vitamin E for coronary bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:302-10.
207. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health. Phytochemistry 2000; 54(3):233-6.
208. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Chemistry, distribution and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. Exp Biol Med (Maywood) 2000; 227(10):845-51.

209. Gotoh M, Li C, Yatoh M, Iguchi A, Hirooka M. Serum Uric Acid Concentrations in Type 2 Diabetes. Its Significant Relationship to Serum 1,5-Anhydroglucitol Concentrations. *Endocr Regul* 2005;39: 119–125.

210. Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia* 1976;12: 47–52.

211. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 68–74.

212. Cutler R.G. Urate and ascorbate: their possible roles as antioxidants in determining longevity of mammalian species. *Arch Gerontol Geriatr* 1984;3: 321–48.

213. Yavuz Ö, ARAS Ş. Serum Bilirubin Düzeyi ve Lipid Profili Arasındaki İlişki Türkiye Klinikleri J Med Sci 2002, 22:276-280.

214. Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzimology*. 1984; 105: 283- 293.

215. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin Sci 1993 ; 84: 407-12.

216. Vester B, Rasmussen K. High performance liquid chromatography method for rapid and accurate determination of homocysteine in plasma and serum. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:549-54.

217. Keith M, Geranmayegan A, Sole M, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. J Am Cardiol 1998;31:1352-6.

218. Donmez G, Derici U, et al. The Effects of Losartan and Enalapril Therapies on the Levels of Nitric Oxide, Malondialdehyde, and Glutathione in Patients with Essential Hypertension. The Japanese Journal of Physiology 2002;52: 435-440.

219. Yagi K: Increased lipid peroxides initiate atherosclerosis. Bioassays 1984;1:58-60.

220. Sebbag L, Forrat R, Canet E, Renaud S, Delaye J, Delorgeril M: Effects of dietary supplementation with alpha-tocopherol on myocardial infarct size and ventricular arrhythmias in a dog model of ischemia-reperfusion. J Am Cell Cardiology 1994; 24(6): 1580-1585.

221. Champlée B.B, Craig T, et al. Relationship of oxidative stress indices to decreased after acute myocardial infarction. Clin Biochem, 2000;33:423-426.

222. Schynder G, Flammer Y, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:1769-76.

223. Srinivasan KN, Pualendi K.V., Sambandam G., et al. Comparison of glycoprotein components, tryptophan, lipid peroxidation and antioxidants in Broderline and severe hypertension and myocardial infarction. Clin Chim Acta, 1998;275:197-203.

224. McMurray J, Chopra M, et al. Evidence for oxidative stress in unstable angina, Br. Heart J., 1992;68:454-457.

225. Meraji S, Abuja P.M, et al. Relationship between classic risk factors, plasma antioxidants and indicators of oxidant stress in angina pectoris in Tehran. *Atherosclerosis* 2000;150:403-12.
226. Woo J, Leung S, et al. Plasma total antioxidant capacity in an adult Hong Kong Chinese population. *Clinical Biochemistry* 1997;30:553-7.
227. Taşkıran A, Eskiocak S, et al. Investigation of myocardial tissue injury and oxidant stress during coronary bypass. *Turkish Journal of Biochemistry* 2004;29(2): 193-8.
228. Köksal C, Konukoğlu D, et al. Lipid peroxidation and antioxidant capacity in peripheral vascular disease. *GKDC Dergisi* 1999;7:244-6.
229. Senthil S, Vererappan RM, et al. Oxidative stress and antioxidants in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 2004;348:131-37.
230. Campolo J, Maria R, et al. Blood glutathione as independent marker of lipid peroxidation in heart failure. *International Journal of Cardiology* 2006;120-8.

231. Serdar Z, Aslan K, et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clinical Biochemistry* 2006;39:794-803.

232. Sabuncu T, Vural H, et al. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry* 2001;34: 407–413.

233. Title L, MD, Cummings P, et al. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease *journal of the american college of cardiology* 2000; 36:758-65.

234. Singh R.B., Niaz M.A., et al. Effect of antioxidant-rich foods on plasma ascorbic acid, cardiac enzyme, and lipid peroxide levels in patients hospitalized with acute myocardial infarction, *J Am Diet Assoc*, 1995;95:775-780.

235. Nosratola D. Vaziri , Ding Y. Effect of Lead on Nitric Oxide Synthase Expression in Coronary Endothelial Cells: Role of Superoxide. *Hypertension* 2001;37;223-226.

236. Uncugil F, Ögüş E, et al. Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Troponin I Levels in Cardiomyopathies. Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem 2004; 29 (2); 199-203.

237. Akdemir İ, Aksoy M, et al. The Effect of Homocysteine-Lowering Therapy on Vascular Endothelial Function and Myocardial Ischemic Burden in Coronary Patients with Hyperhomocysteinemia. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:598-606.

238. Chambers JC, McGregor A, Jean J, Kooner JS: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. Lancet 1998; 51:36-7.

239. Aksoy N, Geyikli İ, et al. Determinants Of Plasma Homocysteine Levels In Healthy People. Turkish Journal of Biochemistry Turk J Biochem. 2006; 31 (4) ; 175–181.

240. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Associations between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. Am J Clin Nutr. 2000;73, 61-66.

241. Demirci C, Özbakkaloğlu M, et al. SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi 2003;13(2):91-96.

242. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Riboli E. Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int J Vitam Res* 1999;69:322 - 9.

243. Iqbal M.P, Ishaq M, et al. Role of vitamins B₆, B₁₂ and folic acid on hyperhomocysteinemia in a Pakistani population of patients with acute myocardial infarction. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2005;15:100-18.

244. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;137:33–38.

245. Weinbrenner T, Cladellas M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.

IX.ÖZGEÇMİŞ

Sena IRMAK

Doğum Tarihi : 28.12.1981
Doğum Yeri : Ankara
Uyruğu : T.C.
Medeni Hali : Evli

İş Durumu:

2007 Batıkent Metro Eczanesi sahip ve mesul
müdürü.
2005 Sena Eczanesi
2003 SSK Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eğitim Durumu:

2004 - Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya
Anabilim Dalı (Ankara), Yüksek Lisans
1999 – 2003 Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Ankara), Lisans
1995 – 1999 Gaziantep Süper Lisesi (Gaziantep)
1987 – 1995 Gazi Mustafa Kemal İlköğretim Okulu (Gaziantep)

Yabancı Diller : İngilizce

Kurslar : 1. TEB Eczacılık Akademisi İyi Eczacılık Uygulamaları
Eğitimi
2.TEB Eczacılık Akademisi Enkefisiyon hastalıkları
Eğitimi
3. Sırdaş Eczane Eğitimi