

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

**OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN VE HYALURONİK ASİTİN
KORONER ARTER HASTALIĞININ ANJİOGRAFİK
YAYGINLIK VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özge ÖZSAÇMACI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN

ANKARA
Haziran 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

**OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN VE HYALURONİK ASİTİN
KORONER ARTER HASTALIĞININ ANJİOGRAFİK
YAYGINLIK VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özge ÖZSAÇMACI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2012-13 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Haziran 2013

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Biyokimya (Tıp) Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

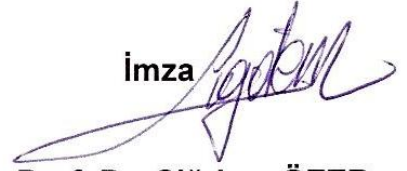
Tez Savunma Tarihi: 28/06/2013



**imza
Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN
Gazi Üniversitesi**



**Prof. Dr. Çiğdem ÖZER
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
İçindekiler.....	ii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Grafikler Dizini	vii
Kısaltmalar	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Oksidatif Stres	4
2.1.1.Serbest Radikaller	4
2.1.1.1.Süperoksit Radikali	7
2.1.1.2.Hidrojen Peroksit	9
2.1.1.3.Hidroksil Radikali	10
2.1.1.4.Singlet Oksijen	12
2.1.1.5.Hipokloröz Asit.....	13
2.1.1.6.Nitrik Oksit	14
2.1.1.7.Peroksinitrit.....	15
2.1.2.Serbest Radikal Kaynakları.....	16
2.1.3.Serbest Radikallerin Etkileri	19
2.1.3.1.Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	19
2.1.3.2.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	21
2.1.3.3.Serbest Radikallerin DNA' ya Etkileri	22
2.1.4.Antioksidanlar	22
2.1.4.1.Enzimatik Antioksidanlar	23
2.1.4.1.1.Süperoksit Dismutaz	23
2.1.4.1.2.Glutasyon Peroksidaz.....	24
2.1.4.1.3.Glutasyon Redüktaz	25
2.1.4.1.4.Katalaz.....	25
2.1.4.2.Non-Enzimatik Antioksidanlar	26

2.1.4.2.1.Glutatyon	26
2.1.4.2.2.A Vitamini.....	26
2.1.4.2.3.C Vitamini	27
2.1.4.2.4.E Vitamini.....	27
2.1.5.Oksidatif Stresi Gösteren Bazı Parametreler	28
2.1.5.1.Malondialdehit.....	29
2.1.5.2.Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri.....	30
2.2.İnflamatuvar Mediatörler.....	31
2.2.1.İnterlökin-6	34
2.2.2.Hyaluronik Asit.....	35
2.3.Koroner Arter Hastalığı	37
2.3.1.Koroner Arter Hastalığı ve Oksidatif Stres	39
2.3.2.Koroner Arter Hastalığı ve İnflamatuvar Mediatörler.....	45
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1.Kullanılan Gereçler	50
3.1.1.Deney Grupları	50
3.1.2.Kullanılan Cihazlar	52
3.1.3.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	52
3.2.Kullanılan Yöntemler.....	52
3.2.1.Serum MDA Düzeylerinin Ölçümü	52
3.2.2.Serum AOPP Düzeylerinin Ölçümü	54
3.2.3.Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümü	56
3.2.4.Serum HA Düzeylerinin Ölçümü	58
3.3.İstatistiksel Değerlendirme.....	61
4.BULGULAR.....	62
5.TARTIŞMA	70
6.SONUÇ.....	86
7.KAYNAKLAR	88
8.ÖZET	114
9.SUMMARY	116
10.EKLER	118

11.ÖZGEÇMİŞ.....	119
-------------------------	------------

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Reaktif Türler.....	6
Tablo 2. Serbest radikallerin endojen ve ekzojen kaynakları	18
Tablo 3. Serum MDA ve AOPP düzeyleri.....	63
Tablo 4. Serum IL-6 ve HA düzeyleri.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ROT kaynaklı oksidatif hasarın lipitlere, proteinlere ve DNA' ya etkileri	19
Şekil 2. Doku hasarı ve inflamatuvar hastalıklar ve bozuklukların yolakları	34
Şekil 3. Monositlerin endotel hücreler üzerine adezyonu ve köpük hücrelerin oluşumu	40
Şekil 4. Oksidatif stres ve ateromatoz etkisi	42
Şekil 5. Koroner plakta bağışıklık hücre aktivasyonunun sonuçları	48
Şekil 6. Arter inflamasyonunda makrofajın rolü.	49

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. MDA Standart Eğrisi.....	54
Grafik 2. AOPP Standart Eğrisi.....	56
Grafik 3. IL-6 Standart Eğrisi	58
Grafik 4. HA Standart Eğrisi	60
Grafik 5. Serum MDA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	63
Grafik 6. Serum AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı.....	64
Grafik 7. Serum IL-6 düzeylerinin gruplar arasındaki farkı	65
Grafik 8. Serum HA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı	66
Grafik 9. AOPP ile MDA arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi	67
Grafik 10. MDA ile IL-6 arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi	68
Grafik 11. MDA ile HA arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi	69

KISALTMALAR

AOPP	: Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri
ATP	: Adenozin trifosfat
cNOS	: Yapısal NO sentaz
COX-2	: İndüklenebilir siklooksijenaz / siklooksijenaz-2
eNOS	: Endotelyal NO sentaz
ERK	: Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSSG	: Okside glutatyon
HA	: Hyaluronik asit / hyaluronan
HOCl	: Hipokloröz asit
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
iNOS	: İndüklenebilir NO sentaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAT	: Katalaz
LPO	: Lipit peroksidasyonu
LOX	: Lipooksijenaz
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MDA	: Malondialdehit

NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFκB	: Nükleer faktör κB
NO	: Nitrik oksit
nNOS	: Nöronal NO sentaz
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PG	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RKT	: Reaktif klorin türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBARS	: Tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler
TCA	: Trikloroasetikasit
TEP	: 1,1,3,3-tetraetoksipropan
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-α
VCAM-1	: Vasküler adezyon molekülü-1

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, tüm dünyada morbidite ve mortalite istatistikleri ve sağlık ekonomisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.¹ Kardiyovasküler hastalıklar; konjestif kalp yetmezliği ve felç özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında gelmektedir. Bu hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde erken teşhisin ve daha iyi tedavilerin sağlanabilmesi için kardiyovasküler hastalıkların temel patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması esastır.²

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde yer alan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, yaş, obezite, sigara gibi birçok geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, oksidatif stres ve inflamasyon da son derece önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.³ Kardiyovasküler hastalıkların büyük çoğunluğu aterosklerozun komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır.²

Ateroskleroz genellikle, arter duvarı içinde lipitler, fibröz elementler, inflamatuvar hücreler ve moleküllerin birikimi ile karakterize, ilerleyici bir hastalıktır.⁴ Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon; aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde esas olarak rol oynamaktadırlar.⁵

Oksidatif stres ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalıkların farklı bulgularında yer almaktadır. Bunların meydana gelmesi kısmen, transkripsiyonel habercileri aktive eden ve somut bir biçimde endotelial disfonksiyona, aterosklerozun başlatılması ve ilerlemesine, iskemik reperfüzyon sonrasında geri dönüşümsüz hasara katkıda bulunan reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı üretiminden kaynaklanmaktadır.⁶

Oksidatif stres, aterom oluşumuna yol açan dislipidemi, LDL oksidasyonu, endotel disfonksiyonu, plak rüptürü, miyokardiyal iskemik hasarı ve tekrarlayan trombozu içeren akut trombotik olaylar ve ateroskleroz patofizyolojisinde yer alan önemli basamakların çoğunda tespit edilmiştir. Yüksek kan basıncı, diyabet ve sigara kullanımı, vazokonstrüksiyon, tromboz, plak rüptürü ve vasküler yeniden modellenme gibi çeşitli koroner arter hastalığı risk faktörleri ile oksidatif stresin rolü arasında bağlantı olduğu kabul edilmiştir.⁷

İnterlökin-6 (IL-6) aterosklerotik vasküler hastalığın klinik seyrinde ve patogenezinde rol oynadığı bildirilen önemli bir inflamatuvar mediyatördür. IL-6, endotelyal aktivasyonda doğrudan ya da fibrinojen sentezi uyarımında dolaylı olarak rol oynayabilir. Akut koroner sendromlu hastalarda, IL-6 koroner dolaşıma salınır ve vasküler endotelyum ya da anstabil koroner plağın IL-6 salınımında baskın kaynak olduğu düşünülmektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda artmış IL-6 düzeyleri saptanmıştır ve artmış IL-6 düzeylerinin sağlıklı bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü için risk olduğu bildirilmiştir.⁸

Ekstrasellüler matriksin önemli bir bileşeni olarak hyaluronik asit (HA)'ın, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynadığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, aterosklerotik plağın proliferasyonu ve inflamasyonunda aktif bir modülatör olduğu son zamanlarda ortaya çıkmıştır. HA, aterosklerotik lezyonların aktif regülatör bileşenidir.⁹ HA, vasküler düz kas hücreleri, endotelyal hücreler ve trombositler ile etkileşime girerek aterogenezi geliştirmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinin büyük miktarlardaki HA üretimi sonucu, lökosit adezyonu ve yuvarlanması için önem taşıyan “kablo-benzeri” yapılar oluşmaktadır. Ayrıca lökositlerin göçüne aracılık etmektedir. Trombositler büyük hyaluronik asit moleküllerini; kemokin ve sitokinlerin lökosit üretimini arttıran parçalara ayırmaktadırlar. Hyaluronik asit ayrıca vasküler cerrahi

işlemlerden sonraki damarın yeniden daralmasından sorumlu olan intimal hiperplazi ve yara kontraktürü süreçlerinde rol oynamaktadır. HA aterogenezin patolojik süreçlerinde karmaşık ve bazen çelişkili rollere sahiptir.¹⁰

Çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığı derecesi koroner anjiyografi yapılarak Gensini skorumla sistemine göre belirlenen hastalarda oksidatif stres belirteçlerinden malondialdehit ve proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri düzeyleri, inflamatuvar belirteçlerden ise hyaluronik asit ve interlökin-6 düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyet derecesi ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi sorgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oksidatif Stres

Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkarak organizmada hücrel hasara yol açması “oksidatif stres” olarak tanımlanır ve pek çok hastalığın patogeneğinde önemli derecede rol oynamaktadır.¹¹

Oksidatif stres; ateroskleroz ve buna bağı kalp hastalıkları, kanser, astım, romatoid artrit, diabetes mellitus, alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır ve yaşlanma ile yakın ilişkilidir.^{12,13}

2.1.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanmaktadır.^{14,15} Bu tip moleküller, eşleşmemiş elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler.¹⁶ Bu nedenle elektron/elektronlarını eşleştirmek için diğer moleküller ile reaksiyona girmeye meyillidirler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri, onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından ötürü çok tehlikelidirler.^{17,18}

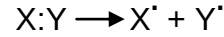
Her ne kadar da serbest radikal reaksiyonları, nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin savunma mekanizması için

gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.¹⁹

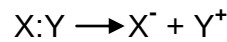
Serbest radikaller; organizmanın yapı elemanları olan lipitler, proteinler, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi temel hücresel bileşenlerin hasara uğramasına neden olma ve enzimlerin yapısını bozabilme yeteneğine sahiptir.^{15,20}

Serbest radikaller 3 farklı yolla ortaya çıkabilir,²¹

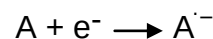
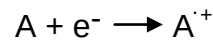
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



2. 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.



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



Reaktif oksijen ve nitrojen türleri insanlarda çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşmaktadırlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden türeyen radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri (ROT) denilmektedir.²² Reaktif nitrojen türleri (RNT), çeşitli nitrik oksit-türevi bileşiklerdir.²³

Tablo 1. Reaktif Türler. Reaktif oksijen türleri (ROT), hem serbest oksijen radikallerini hem de oksitleyici ajanlarla kolayca radikallere dönüşebilen non-radikalleri kapsayan bir terimdir. RNT, nitrojen içeren radikalleri ve non-radikalleri kapsayan bir terimdir. Bazı türler; örneğin HOCL, ROT ya da RKT olarak kabul edilmek üzere farklı iki gruba da dahil edilebilirler.²⁴

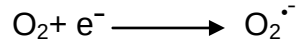
Tablo 1. Reaktif Türler²⁶

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	
<i>Radikaller</i>	<i>Non-Radikaller</i>
Süperoksit, $O_2^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit, H_2O_2
Hidroksil, $\cdot OH$	Hipokloröz asit, HOCl
Peroksil, $RO_2^{\cdot}$	Hipobromöz asit, HOBr
Alkoksil, $RO^{\cdot}$	Ozon, O_3
Hidroksiperoksil, $HO_2^{\cdot}$	Singlet Oksijen, $^1O_2$
Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)	
<i>Radikaller</i>	<i>Non-Radikaller</i>
Nitrik oksit (nitrojen monoksit), $NO^{\cdot}$	Nitröz asit, HNO_2
Nitrojen dioksit, $NO_2^{\cdot}$	Nitrozil katyon, NO^+
	Nitroksil anyon, $NO^{\cdot-}$
	Dinitrojen tetroksit, N_2O_4
	Dinitrojen trioksit, N_2O_3
	Peroksinitrit, $ONOO^{\cdot-}$
	Peroksinitröz asit, $ONOOH$
	Nitronyum (nitril) katyon, NO_2^+
	Alkil peroksinitritler, $ROONO$
Reaktif Klorin Türleri (RKT)	
<i>Radikaller</i>	<i>Non-Radikaller</i>
	Hipokloröz asit, HOCl
	Nitril klorit, NO_2Cl

2.1.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$):

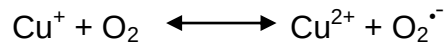
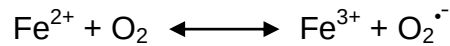
Serbest süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\cdot-}$) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur.¹⁸ Hem çevresel etkenler hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali, süperoksit radikalidir.²⁵

Oksijen kaynaklı serbest radikallerin kantitatif önemi, insan organizması tarafından her gün yaklaşık 250 gr oksijenin tüketildiği gerçeği ve bu miktarın yaklaşık % 2-5' nin süperoksit anyonuna dönüştürülmesi ile anlaşılabilir.²⁶



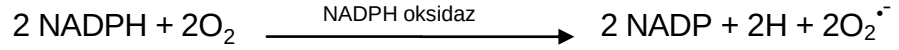
(Moleküler oksijenden süperoksit radikali oluşumu)

Mitokondriyal solunum zincirinin ana akımından gelen elektron sızıntılarının küçük bir kısmı, moleküler oksijenin tek değerlikli redüksiyonu ile süperoksit anyonunun oluşmasına yol açar.²⁶ Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler ve indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyon reaksiyonu ile de süperoksit anyonu oluşabilmektedir.^{15,27}



(İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu)

Süperoksit radikalının bir diğer kaynağı ise polimorfonükleer lökositler (PMNL) dir. Aktive olmuş nötrofiller, hücre zarlarındaki NADPH oksidaz enzimi aracılığı ile moleküler oksijeni süperoksit iyonuna indirgerler.²⁸



(Süperoksit radikalının NADPH oksidaz enzimi aracılığı ile üretimi)

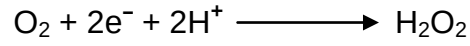
Süperoksit radikali kuvvetli bir redüktan, fakat zayıf bir oksidandır. Bunun için tek başına hücresel hasar oluşturma potansiyeli düşüktür.²⁹ Süperoksit, serbest radikal olmasına rağmen, doğrudan zarar vermemektedir. Bu radikalın moleküler düzeyde önemli özelliği sekonder olarak ürettiği radikallerdir.³⁰ Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikalın yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu başlatır.^{15,27}

Süperoksit, nitrik oksitle reaksiyona girerek nitrojen dioksit (NO_2), hidroksil radikali ($\text{OH}^\bullet$), nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi toksik ürünlere dönüşebilen peroksinitriti (ONOO^-) oluşturur.^{18,31} Ayrıca süperoksit radikali, serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile hidrojen peroksit (H_2O_2)' e indirgenir.³²

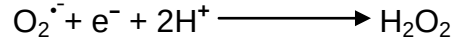
Süperoksit radikali kısa yarı ömürlü olmasına rağmen, hidrojen peroksitle reaksiyona girerek hidroksil radikalının oluşmasına ve böylelikle oksidatif hasara neden olur.³³

2.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂):

Hidrojen peroksit; süperoksit radikalinin yapısına bir elektronun transferi (süperoksit dismutasyonu) ya da moleküler oksijene iki elektronun eklenmesi (indirgenme) sonucu oluşan peroksitin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu veya glikolat oksidaz ve D-amino asit oksidaz ile katalizlenen çeşitli enzimatik reaksiyonlar ile doğrudan meydana gelir.³⁴

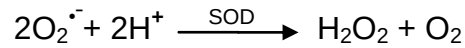


(Moleküler oksijenden hidrojen peroksit oluşumu)



(Süperoksit radikalinden hidrojen peroksit oluşumu)

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin esas üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. Süperoksit molekülü, bu reaksiyonda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar. Bu reaksiyon, spontan olarak ya da süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenir.



(Süperoksit molekülünden hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşumu)

Hidrojen peroksit, uzun yarı ömre sahiptir, çeşitli lipid tabakalarına geçebilir ve geçiş metalleri ve bazı hemoproteinler ile

reaksiyona girmektedir. Aynı zamanda kromozomal değişikliklere yol açabilir.³⁵

Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir.³² Ancak, süperoksitte bulunmayan ve çok önemli olan, hücre membranından serbestçe geçebilme özelliğine sahiptir.^{16,31,36} Bu sayede süperoksitin ulaşamadığı, membranla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir. Burada süperoksit radikalinin varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksit, Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini ($\cdot OH$) oluşturabildiği için serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içinde yer almaktadır.^{15,27,36}

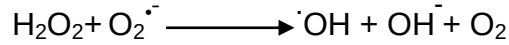
Hidrojen peroksitin oksitleyici özelliği nedeniyle organizmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz yerine getirir.³⁷

2.1.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$):

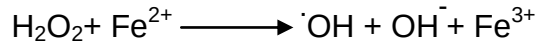
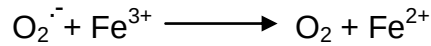
Hidroksil radikalleri, son derece reaktif olup, diğer moleküllere karşı yüksek affiniteye sahip kısa ömürlü türlerdir. Hidroksil radikali; DNA, proteinler, lipitler, amino asitler, şekerler ve metaller dahil olmak üzere hücre içindeki çoğu organik ve inorganik molekül ile yüksek hızda tepkimeye girebilen, güçlü bir oksitleyicidir.³⁸ Buna karşılık, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit biyolojik moleküllerin çoğu ile reaksiyona girmezler.³⁹

Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilebilen hidroksil radikali canlılarda esas olarak iki mekanizma ile oluşabilir. Birincisi iyonlaştırıcı radyasyonun etkisiyle su moleküllerinin iyonlaşması⁴⁰ ile ikincisi hidrojen

peroksitin süperoksit radikal anyonu ya da Fe^{2+} ve Cu^{2+} gibi geçiş metalleri ile tepkimeye girmesi ile oluşumudur.⁴¹ Haber-Weiss reaksiyonu katalizörsüz ortamda oldukça yavaşken, demirin katalizörlüğünde çok hızlıdır. Katalizörlü tepkimede demir önce ferrik formdan (Fe^{3+}) süperoksit ile ferröz forma (Fe^{2+}) indirgenir. Ferröz form Fenton reaksiyonu ile ferrik forma tekrar yükseltgenirken hidroksil radikali ve hidroksil iyonu (OH^-) üretilir.^{18,42}



(Haber-Weiss Reaksiyonu)



(Fenton Reaksiyonu)

Hidroksil radikali oluşumu metal iyonlarına bağlı olmasından dolayı, metal homeostazında bozulmalar ve metal iyon konsantrasyonlarındaki yükselme; hidroksil radikali oluşumunda ve oksidatif strese anlamlı artışa neden olmaktadır.^{43,44} Hidroksil radikalının neden olduğu en önemli biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre membranı su içermediği için hidroksil radikalının öncelikli hedefi yağ asididir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, membranın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilir.⁴⁵

Genel olarak hidroksil radikali temizleyicileri arasında başlıca; etanol, butanol, metanol, tiyoüre⁴⁶, mannitol⁴⁷, dimetilsülfoksit⁴⁸, dimetiltiyoüre⁴⁹ ve melatonin⁵⁰ bulunmaktadır.

İnvivo olarak, herhangi bir hidroksil radikali temizleyicisinin etkili olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir kısmını kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu sebeple hidroksil radikalının oluşumunun önlenmesi, bu radikalin temizlenmesinden daha etkilidir.^{47,51}

2.1.1.4. Singlet Oksijen (¹O₂):

İlk olarak 1924 yılında bulunmuş⁵² ve oksijenin daha reaktif, daha yüksek enerjili formu olarak nitelendirilmiştir.⁵³ Singlet oksijen, deride UV radyasyonu üzerine oluşmaktadır, hiperoksidasyon ve oksijen sitotoksitesini uyarır ve antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır.⁵⁴ Singlet oksijen ayrıca triptofan, tirozin ve fenilalanin gibi aromatik amino asitlerin fotosensitizasyonu ile de meydana gelmektedir.⁵⁵

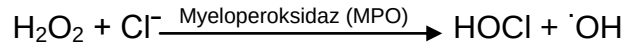
Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür.¹⁸ Ancak oldukça reaktif olması ve üretimi sırasında bazı radikal tepkimelerin oluşması nedeniyle bu sınıfta yer almaktadır.⁵³ Singlet oksijen DNA, protein ve lipitler gibi biyolojik moleküllerle etkileşime girebilmektedir.⁵⁶

Hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek, lipit peroksitlerin oluşumuna yol açar.⁵⁷ Doku hasarlarına sebep olabilir. Oluşturduğu zararların ortadan kaldırılması vitamin A ve diğer retinoidler/ β -karoten ve diğer karotenoidler gibi

antioksidanların singlet oksijenin organizmaya zarar vermeden moleküler oksijene dönüştürülmesi ile mümkündür.⁵⁸

2.1.1.5. Hipokloröz Asit (HOCl):

İnflamasyon bölgelerinde aktive olmuş nötrofiller ve monositlerden ekstrasellüler alana salınan hemoprotein myeloperoksidazın burada Cl^- ile H_2O_2 ' in oksidasyonunu sağlaması sonucu hipokloröz asit meydana gelmektedir.⁵⁹



Myeloperoksidaz hem inflamasyon hem de oksidatif stres ile ilişkili bir enzimdir. İnflamasyon durumunda lökositler tarafından salınır, hipokloröz asiti içeren reaktif türleri katalize eder böylece mikroorganizmalara karşı konak savunmasında önemli bir role sahiptir. Diğer taraftan inflamasyon alanında doku hasarına doğrudan katkıda bulunabilmektedir. Oluşan oksidanlar, hem LDL hem de HDL ile oksidasyonu indüklemek için etkileşime girebilmektedirler.^{126,127}

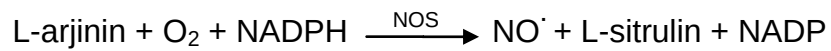
Hipokloröz asit, fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli role sahip, antibakteriyel bir ajandır.⁶⁰ Ancak aktive olmuş makrofajlardan salınan myeloperoksidaz tarafından oluşturulan hipokloröz asitin aterogeneizde düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonuna ve vasküler fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁶¹ Ayrıca, hipokloröz asit, halojenasyon, nitrasyon ve oksidatif çapraz bağlanma da dahil olmak üzere; lipitleri, DNA ve (lipo)proteinleri hedefleyen reaksiyonları başlatabilmektedir.⁶²

Hipokloröz asit, sülfhidriller, çoklu doymamış yağ asitleri, deoksinükleotitler, alifatik ve aromatik amino asitler ve nitrojen/azot içeren bileşikler gibi çok çeşitli biyolojik bileşikler ile hızlı bir şekilde reaksiyona giren non-spesifik oksitleyici ve klorlayıcı bir ajandır.⁶³ Hipokloröz asit, temizleyici antioksidanlar olan albümin ve askorbik asit ile bulunduğu ortamdan uzaklaştırılmaktadır.⁶⁰

2.1.1.6. Nitrik Oksit (NO[•]):

Nitrik oksit (NO[•]), hidroksil radikalini oluşturmak üzere ayrıştırılabilir peroksinitrit gibi daha reaktif türlerin üretimine neden olan, fagositler ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen reaktif serbest radikalidir.⁶⁴ Nitrik oksit ya da nitrojen monoksit radikali, L-arjinin terminal guanido nitrojen atomlarından birinin oksidasyonu ile üretilmektedir. Bu reaksiyonda L-arjinin; nitrik oksit ve L-sitruline dönüştürülür ve reaksiyon, nitrik oksit sentaz (NOS) adı verilen enzimler grubu tarafından kataliz edilmektedir.

Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Enzimin üç farklı izoformu bulunmaktadır: nöronal NOS (nNOS), endotelyal NOS (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS).^{38,65}



Nitrik oksit oldukça toksik bir madde olup sitotoksik özelliği de vardır. Nitrik oksitin organizmada düzenleyici bir molekül olarak görev yapmasına ek olarak, bir dizi patolojik olayda da rolü vardır. Yani nitrik oksit, hem sitoprotektif hem de sitotoksik etkilidir.^{66,67}

Nitrik oksit, birçok önemli fizyolojik role sahiptir; düz kasları gevşetir, beyinde nörotransmitter görevi görür, trombosit agregasyonunu önler ve makrofajların tümorosidal ve bakterisidal etkilerine aracılık etmektedir.^{68,69}

Nitrik oksit, çeşitli radikaller ve kimyasal maddelerle reaksiyona girebilmektedir. Örneğin, hidrojen peroksit ve hipokloröz asit ile reaksiyona girerek dinitrojen tiroksit (N_2O_3), nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) üretilmesine neden olmaktadır. Fizyolojik koşullar altında gerçekleşen, süperoksit ve nitrik oksit radikalleri arasındaki reaksiyon, peroksinitritin oluşumu ile sonuçlanan en önemli reaksiyonlardan biridir. Bu reaksiyon süperoksit radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerinin dengesinin korunmasına yardımcı olmaktadır ve ayrıca redoks regülasyonu bakımından da önem taşımaktadır.^{38,70}

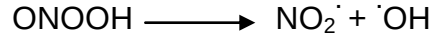
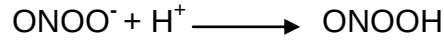
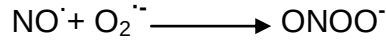
Düşük konsantrasyonlardaki nitrik oksit radikali; moleküler oksijene oranla hemoglobine 3000 kat gibi yüksek bir affinite ile bağlanır. Hemoglobin oksit formda ise nitrik oksiti kısa sürede nitrate oksitleyerek etkisizleştirir. Özellikle dolaşımdaki oksihemoglobin nitrik oksit için güçlü bir inhibitördür.⁷¹

Nitrik oksit, çok kısa bir yarı ömre sahip olup, hemoglobin ve miyoglobin, metilen mavisi ve süperoksit anyonu tarafından nötr hale getirilip, saniyeler içerisinde de nitrat ya da nitrit haline dönüşmektedir.⁷²

2.1.1.7. Peroksinitrit ($ONOO^-$):

Peroksinitrit, süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin difüzyon kontrollü reaksiyonu ile oluşan oldukça reaktif bir oksidan olup; sepsis, inflamasyon, diabetes mellitus, iskemi-reperfüzyon ve ateroskleroz

sırasında oluşur ve bu patofizyolojik süreçlerin tümüne katkıda bulunmaktadır.⁷³ Peroksinitritin protonlanmış formu (ONOOH), güçlü bir oksitleyici ajandır. ONOOH, ileri dekompozisyonu ile hidroksil radikali oluşumuna yol açmaktadır.³¹



Peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin her ikisi de proteinlerin, lipidlerin ve DNA' nın hasarlanmasına yol açmaktadır.⁷⁴ Peroksinitritin protonlanmış formu güçlü bir oksitleyici olup, sülfidril (SH) gruplarının tüketilmesine ve hidroksil radikalının katılımında gözlemlenene benzer hasara yol açan bazı moleküllerin oksidasyonuna neden olabilir. Ayrıca DNA kırılmaları gibi hasara, protein oksidasyonuna ve proteinlerde aromatik amino asit kalıntılarının nitrasyonuna yol açabilir.^{38,70}

2.1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller, hem metabolik olaylar sırasında hem de organizmanın dış etkenlere maruz kalmasıyla meydana gelmektedir (Tablo 2).⁷⁵ Ekzojen kaynaklardan organizmanın reaktif oksijen türlerine maruz kalma oranı oldukça yüksek olmasına rağmen, endojen kaynaklardan maruz kalması; organizmadaki her hücrenin ömrü boyunca var olan bir süreç olduğundan çok daha önemli ve geniş kapsamlıdır.⁷⁶

Mitokondriyal elektron taşıma zinciri, reaktif oksijen türlerinin hücresel üretiminin gerçekleştiği esas kısımdır. Mitokondride ATP üretimi

için oksijenin suya indirgenmesinde oksijenin 4 elektron alması ile su üretimi meydana gelmektedir.⁷⁷ Bu süreç sırasında birçok önemli oksijen türevleri oluşturulmaktadır.⁷⁸ Özellikle bu sistemde gerçekleşen elektron sızıntısı sonucu oksijenin % 1-3' ü süperoksit radikalini üretebilmektedir.⁷⁹ Mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin büyük üretimi, mitokondri fonksiyonu bozulmuş ve membran bütünlüğü hasarlanmış olgun hücrede daha da artmaktadır.⁸⁰

Enzimler, reaktif oksijen türlerinin diğer endojen kaynaklarını içermektedir. Birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında süperoksit radikali ve hidrojen peroksit açığa çıkmaktadır. Ksantin oksidaz tarafından süperoksit radikallerinin oluşumundaki gibi çoğu enzim aktivitelerinin yan ürünü olarak reaktif oksijen türlerini üretirken, nitrik oksit radikallerini üreten nitrik oksit sentaz gibi bazı enzimler ise reaktif oksijen türlerini üretmek için tasarlanmıştır.^{81,82,83}

Bakterilere karşı mücadele mekanizmaları ile birlikte nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler ve lenfositleri içeren lökositler, endojen reaktif oksijen türlerin başlıca üreticilerindendir.^{84,85} Uyarılma sonrasında bu hücreler, artmış glukoz kullanımı ve pentoz fosfat yolu ile nikotinamid fosfat dinükleotit (NADPH)' in üretiminin eşlik ettiği oksijen tüketiminde 20 kat artış ile karakterize edilen solunum patlamasına uğrarlar.⁸⁶ NADPH, plazma membranında aktive edilmiş enzimatik komplekse bir elektron vericisi olarak hareket eder. NADPH-oksidad kompleks, oksijen molekülünden süperoksit radikallerinin üretimi için elektronları kullanmaktadır. Dismutasyonu takiben, H₂O₂ üretimi; metal-aracılı Haber-Weiss reaksiyonu ile [•]OH oluşumuna yol açmaktadır. Myeloperoksidad enzimi varlığında hidrojen peroksitler ve klorürler arasındaki etkileşim hipokloröz asit üretimine neden olmaktadır.^{87,88}

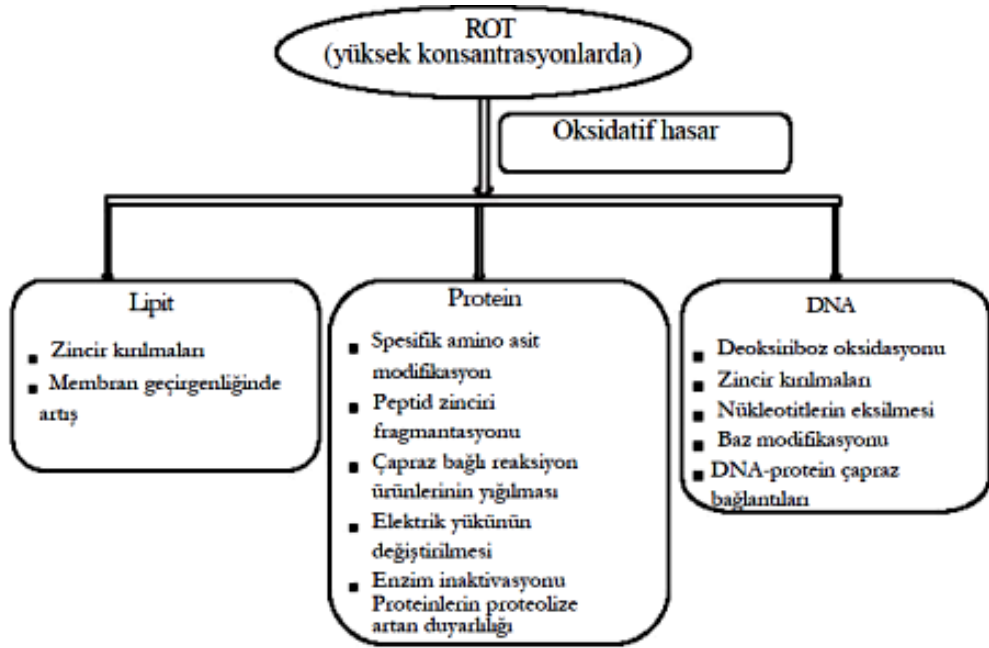
Organizmanın maruz kaldığı iyonize radyasyon, ilaçlar, hava kirliliği, sigara dumanı, ksenobiyotikler, anestezi maddeleri gibi ajanlar serbest radikallerin ekzojen kaynakları arasında sayılabilmektedir.⁷⁰ Kimyasal ajanlardan serbest radikal oluşmasında en önemli mekanizma, ksenobiyotiklerin mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur.

Tablo 2. Serbest radikallerin endojen ve ekzojen kaynakları⁷⁵

ENDOJEN KAYNAKLAR
Mitokondrial elektron transport zinciri
Mikrozomal elektron transport zinciri
Oksidan enzimler
✦ Ksantin oksidaz
✦ Triptofan dioksijenaz
✦ Galaktoz oksidaz
✦ Siklooksijenaz
✦ Lipooksijenaz
✦ Monoamin oksidaz
Fagositik hücreler
✦ Nötrofiller
✦ Monositler ve makrofajlar
✦ Eozinofiller
✦ Endotelial hücreler
Otooksidasyon Reaksiyonları (örn, Fe⁺²)
EKZOJEN KAYNAKLAR
Diyetsel
✦ Doymamış yağ asitleri ve hayvansal proteinler bakımından zengin, sebze ve meyve bakımından fakir beslenme
✦ Obezite
✦ Aşırı demir ve bakır alımı
✦ Gıdaların uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması
✦ Alkol
Çevresel
✦ İyonize radyasyon
✦ Hava kirliliği
✦ Sigara
✦ Asbest, pestisitler gibi kirlleticiler
✦ Güneş ışığı
✦ Isı şoku
✦ Stres
İlaçlar
✦ Antineoplastik ajanlar (adriamisin)
✦ Glutasyon tüketen ilaçlar (asetaminofen)

2.1.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Endojen ve ekzojen kaynaklardan sürekli reaktif oksijen türlerinin çıkışı, hücresel bileşenlerde birikimli oksidatif hasar olarak sonuçlanmakta⁸⁹ ve çoğu hücresel fonksiyonu değiştirmektedir.⁹⁰ Oksidatif hasarın biyolojik hedefleri arasında en savunmasız olarak; lipit yapıdaki membranlar^{37,38}, proteinler (enzimler)^{38,91} ve DNA^{38,92} bulunmaktadır.



Şekil 1. ROT kaynaklı oksidatif hasarın lipidlere, proteinlere ve DNA' ya etkileri⁹³

2.1.3.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan lipit peroksidasyonu oksidatif stresin en belirgin göstergesidir.⁹⁴

Lipit peroksidasyonu (LPO), hücrel bileşenleri inaktive edebilen, serbest radikal aracılı zincir reaksiyonudur. Lipit peroksidasyonu poliansatüre lipitlerin oksidatif bozulma reaksiyonunu göstermektedir. Peroksidasyon sırasıyla, enzimlere, nükleik asitlere, membranlara ve proteinlere hasar veren radikal ara ürünleri oluşturmak ve semistabil peroksitler üretmek üzere doğrudan lipit ve oksijenin reaksiyonunu içermektedir.⁹⁵

LPO süreci; başlangıç, ilerleme, sonlanma olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır. Başlangıç evresi, özellikle Fe ve Cu olmak üzere geçiş metal komplekslerini içermektedir. Bununla birlikte, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit reaksiyonları başlatabilir olsalar da, hidroksil radikali de yeterince reaktiftir. İlk evre, membranda çoklu doymamış yağ asidi kalıntısının doymamış yağ açıl zincirinde, esas olarak hidroksil radikali ile bir hidrojen atomunun çıkartılması ile başlatılmaktadır. Uzaklaşan hidrojen atomu sebebiyle, karbon atomu üzerinde ortaklaşmamış bir adet elektron kalır ve bu da yağ asidi zinciri üzerinde radikal oluşmasına sebep olur. Oluşan radikal kararsız durumdadır. Stabil duruma gelebilmek için molekül içi bağlarını tekrar düzenler ve konjuge dien yapısına dönüşür. Bu konjuge dien, fizyolojik koşullarda oksijen ile birleşmeye eğilimli olduğundan reaksiyon sonucu okside olur ve peroksi radikalini oluşturur.^{15,54,96} İlerleme evresinde ise peroksi radikali, membrandaki diğer çoklu doymamış yağ asidi zincirlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasına yol açar ve kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksite dönüşür.^{15,42} Sonlanma evresinde, lipit hidroperoksitler; lipit alkoksil radikaller, aldehitler (malondialdehit), alkanlar, lipit epoksitler ve alkollere dönüşmekte⁹⁶ ya da tekrar antioksidanlar tarafından lipit peroksite bir hidrojen atomu verilmesi ile tamamlanmaktadır.⁴²

Membran lipitlerinin oksidasyonu sonucu, membranlarda fiziksel ve kimyasal özellikler bakımından değişiklik oluşmaktadır. Sonuç olarak; membranın iyon geçirgenliği bozulur, yaygın bir membran, organel ve hücre hasarı ortaya çıkar.⁹⁷ Lipit peroksidasyonunun başlıca son ürünü olan malondialdehit (MDA) ölçümü, sıklıkla genel lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır.⁹⁵

2.1.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler, yüksek miktarlarda bulunması ve singlet oksijeni içeren uyarılmış türler ve radikaller ile reaksiyonun hızlı oranları nedeniyle hücreler içinde oksidatif hasar için başlıca biyolojik hedeflerdendir.⁹⁸ Çeşitli serbest oksijen radikalleri arasında; hidroksil radikali, alkoksil radikali ve nitrojen reaktif radikalleri ağırlıklı olarak protein hasarına neden olmaktadır. Proteinler, ROT ile etkileşimleri sonucu; peroksidasyonu, spesifik amino asit kalıntılarına hasarı, üçüncül yapıda değişiklikleri, bozulma ve parçalanmayı da içeren doğrudan ve dolaylı olarak hasara uğrayabilirler. Protein oksidasyon ürünleri genellikle aldehytler, keto bileşikler ve karbonillerdir. Protein oksidasyonunu takiben, modifiye proteinlerin fonksiyonu; kimyasal parçalanma, inaktivasyon ve artmış proteolitik yıkımı içeren pek çok değişikliğe duyarlı hale gelmektedir.^{37,38,91}

Protein oksidasyonu, normal düzenleyici süreçlerin bir parçası olarak, oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak ya da antioksidan savunmalar yetersiz kaldığında yıkıcı bir süreç olarak ortaya çıkmaktadır.⁹⁹

Fonksiyonel olarak inaktif olan en okside proteinler hızla uzaklaştırılırsalar da, bazıları zaman içerisinde kademeli olarak

birikebilmekte ve böylelikle çeşitli hastalıklarla ilişkili hasara katkıda bulunmaktadır.¹⁰⁰

2.1.3.3. Serbest Radikallerin DNA' ya Etkileri

DNA, kararlı, iyi korunan bir molekül olmasına rağmen, reaktif oksijen türleri DNA ile etkileşime girebilir ve DNA bazlarının modifikasyonu, DNA tek ve çift sarmal kırıkları, pürinlerin kaybı, deoksiriboz şekerin zarar görmesi, DNA-protein çapraz bağlantısı ve DNA onarım sisteminin zarar görmesi gibi çeşitli hasarlara neden olabilir.^{101,102}

Özellikle hidroksil radikali, DNA molekülünün tüm bileşenlerine, pürin ve pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz omurgasına en hasar verici ve en reaktif radikal olarak bildirilmiştir.³⁸

Oksidatif DNA hasarının; yaşlanmaya ve kalp ve damar hastalıkları, immün sistemde gerileme, beyin disfonksiyonu ve katarakt gibi çeşitli dejeneratif hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir.⁵³

2.1.4. Antioksidanlar

Fizyolojik sistemlerin, ekzojen ya da endojen kaynaklardan üretilen serbest radikaller ile sürekli etkileşimi oksidatif stres ile sonuçlanan; protein, lipit, DNA, karbonhidratlar ve membranda hasara neden olmaktadır. Bu nedenle, canlılarda oksidatif strese karşı, enzimler ve vitaminlerden oluşan antioksidanlar tarafından oldukça komplike bir savunma sistemi gelişmiştir.¹⁰³ Bu savunma sistemleri, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı şu savunma mekanizmalarını içerir: (i) önleyici mekanizmalar, (ii) onarım mekanizmaları ve (iii) fiziksel savunma.¹⁰⁴

Antioksidanlar diğ er moleküllerin oksidasyonunu yavaşlatma ya da  nleme yeteneğine sahip moleküllerdir. Biyolojik sistemlerde, antioksidanlar kararsız moleküller olarak bilinen serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı hücreleri korumaktadırlar. Antioksidanlar, serbest radikal ara ürünlerini ortadan kaldırarak zincir reaksiyonları sonlandırabilirler ve kendileri okside edilerek diğ er oksidasyon reaksiyonlarını inhibe ederler.¹⁰⁵

Antioksidanların kanser, kalp hastalığı, felç, alzheimer, romatoid artrit ve katarakt gibi kronik hastalıkların gelişimini önlemede önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.¹⁰⁶

Enzimatik antioksidan savunma sisteminde başlıca; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon redüktaz (GSH-Redüktaz), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (KAT) gibi enzimler bulunmaktadır. Non-enzimatik antioksidanlar ise genel olarak; C Vitamini (askorbik asit), E Vitamini ( -tokoferol), glutatyon (GSH), karotenoidler, flavonoidler ile temsil edilmektedir.¹⁰⁴

2.1.4.1. Enzimatik Antioksidanlar

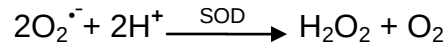
2.1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD):

Süperoksit dismutaz bir metalloproteindir ve antioksidan savunmada yer alan ilk enzimdir. Süperoksit radikallerinin hidrojen peroksite dismutasyonu ile kararlı hale geçmesini sağlayarak hücreleri reaktif oksijen türlerine karşı korumada önemli rol oynamaktadır.

Prostetik metal olarak bakır-çinko içeren SOD (Cu-ZnSOD), manganez içeren SOD (Mn-SOD) ve ekstrasellüler SOD olarak bilinen üç

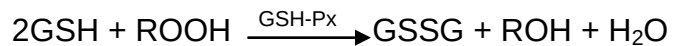
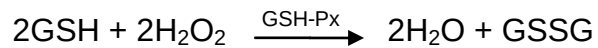
tip SOD enzimi bulunmaktadır.¹⁰⁷ Süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür, hidrojen peroksit ise sırasıyla katalaz veya glutatyon peroksidaz reaksiyonları ile etkisiz hale getirilebilir, böylece hücrel hasar düzeyi azaltılır.¹⁰⁸

SOD enzimi savunma sisteminde birinci basamak olarak kabul edilmektedir çünkü serbest oksijen radikallerinin toplanmasında ilk reaksiyonu kataliz etmektedir. Buna bağlı olarak, SOD, aynı radikaller ya da bunların türevleri ile gerçekleştirilen biyolojik moleküllerin oksidasyonunu önlemektedir.¹⁰⁹



2.1.4.1.2. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px):

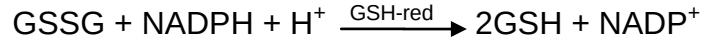
Glutatyon peroksidazın ana biyolojik rolü organizmayı peroksidaz aktivite ile oksidatif strese karşı korumaktır. Biyokimyasal rolü, hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin/hidroperoksitlerin indirgenmiş glutatyonla (GSH) reaksiyona girerek, H₂O ve yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) oluşmasını katalize etmektir. GSH-Px, hücre membranlarındaki oldukça reaktif olan lipid hidroperoksiti temizlemektedir. Glutatyon peroksidaz bir seleno enzim olup, üçte ikisi sitozolde, üçte biri mitokondride bulunmaktadır.¹¹⁰



GSH-Px, selenyum bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki formda bulunabilmektedir. Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipit hidroperoksitlerin her ikisini de substrat olarak kullanırken, selenyumdan bağımsız glutatyon peroksidaz lipit hidroperoksitleri substrat olarak kullanır, hidrojen peroksit yıkımını katalize etmemektedir.¹¹¹

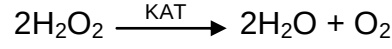
2.1.4.1.3. Glutatyon Redüktaz (GSH-Redüktaz):

Bir flavoprotein olan glutatyon redüktaz, NADPH varlığında yükseltgenmiş glutatyonun (GSSG), glutatyona (GSH) indirgenme reaksiyonunu katalize etmektedir. GSH-Redüktaz, yüksek GSH/GSSG oranının korunmasını sağlayarak, serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonun yanı sıra protein ve DNA biyosentezi gibi hücrenin bazı yaşamsal fonksiyonlarını sağlamaktadır.¹¹²



2.1.4.1.4. Katalaz (KAT):

Katalaz, peroksizomlarda lokalizedir ve hidrojen peroksit konsantrasyonuna bağlı olarak iki enzimatik aktiviteye sahiptir. Hidrojen peroksit konsantrasyonunun yüksek olması durumunda katalaz, H₂O ve O₂ oluşturmak suretiyle hidrojen peroksitin yıkımını sağlar, yani katalitik olarak görev yapmaktadır. Bununla birlikte, hidrojen peroksit düşük bir konsantrasyonda ise ve etanol, metanol, fenol gibi uygun bir hidrojen vericinin varlığında, katalaz hidrojen peroksitin yıkımını sağlar ancak substratının yükseltgenmesi ile peroksidatif olarak hareket etmektedir.¹¹³



(Katalitik aktivite)

2.1.4.2. Non-Enzimatik Antioksidanlar

2.1.4.2.1. Glutasyon (GSH):

Glutasyon, tripeptid yapıda olup, en çok bulunan intrasellüler serbest tiyol ve önemli bir antioksidandır. Glutasyonun direkt olarak reaktif oksijen türlerini temizlediği ya da diğer antioksidatif ve onarım enzimleri için substrat olarak görev yaptığına inanılmaktadır. GSH, oksidatif strese bağlı hücre hasarı ve mitokondriyal hasara karşı savunmada önemli rol oynamaktadır.¹¹⁴ Ayrıca C ve E vitaminlerinin aktif formlarının da hücresel düzeylerini korumaktadır.¹¹⁵

GSH, memeli hücrelerinde intrasellüler tiyol redoks durumunu korur ve ekzojen ve endojen reaktif molekülleri detoksifiye etmektedir. İntrasellüler GSH' ın tükenmesi, hücreleri proapoptotik uyarılara yatkın hale getirir ve de/ayrıca bu tür bir uyarının yokluğunda da apoptozu aktive edebilmektedir.¹⁰⁴

2.1.4.2.2. A Vitamini (β-Karoten):

β-Karoten A vitaminin öncül maddesidir. β-Karoten ve diğer karotenoidler, singlet oksijenin ve diğer elektronik olarak uyarılmış moleküllerin tutulması gibi antioksidan fonksiyonlar gösterirler. Ayrıca peroksil ya da alkoksil radikalleri ile reaksiyona girmektedirler. Ek olarak β-Karoten, serbest radikalleri etkisiz hale getirme, süpürme ve hücre

membranındaki lipitleri oksidatif hasara karşı koruma gibi antioksidan etkilere sahiptir.¹¹⁷

A vitamini, vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, kardiyak miyositler ve mesangial hücrelerde iNOS gen transkripsiyonunu inhibe etmektedir.¹¹⁶

2.1.4.2.3. C Vitamini (Askorbik asit):

C vitamini güçlü bir antioksidandır ve reaktif oksijen türlerini önlemek için bir süpürücü gibi davranır ya da reaktif oksijen türlerinden kaynaklanan zararlı etkileri hafifletmektedir. Ayrıca aköz radikaller tarafından uyarılan hücre membranını; oksidatif hasara karşı koruyan suda-çözünür bir antioksidandır. Genellikle, membran içinde ve ekstrasellüler alandaki lipit peroksidasyonunu önlemektedir.¹¹⁷

C vitamini, elektron vericisi, indirgeyici bir ajandır. C vitamininden elektron alarak indirgenen türler arasında; eşleşmemiş elektron içeren radikaller (süperoksit, hidroksil radikali, peroksil radikalleri, sülfür radikalleri ve nitrojen-oksijen radikalleri gibi), radikal olmayan reaktifler (hipokloröz asit, nitrozaminler, nitröz asit ile ilgili bileşikler ve ozon gibi) yer almaktadır.¹¹⁸

2.1.4.2.4. E Vitamini (α -tokoferol):

E vitamini, hidrofobik ortamda etkili bir serbest radikal temizleyici olarak bilinen lipofilik bir antioksidandır. Bununla birlikte, izole edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinde (LDL) hem antioksidan hem de prooksidan faaliyet geliştirebilmektedir.¹¹⁹

E vitamini, ROT kaynaklı lipid peroksil radikallerin üretimini inhibe eder böylece hücreleri; membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonundan, plazmada çok düşük yoğunluklu lipoprotein, hücre proteinleri, DNA' nın oksidatif hasara uğramasından ve membran dejenerasyonundan korumaktadır.¹¹⁶

Tokoferoller, oksidatif strese yanıt olarak biriken GSH ve askorbik asitin tutulması ve temizlenmesini içeren çok sayıda önemli işlevi yerine getirmesi nedeniyle insan diyetinin temel bileşenlerindendir. α-tokoferol, lipidlerin doymamış açil grupları ile etkileşime girer; membranlarını stabilize eder ve çeşitli reaktif oksijen türlerini ve yağda çözünen oksidatif stres ürünlerini temizler böylece lipid peroksidasyonunun güçlü bir sonlandırıcısı olarak hareket eder.¹²⁰

2.1.5. Oksidatif Stresi Gösteren Bazı Parametreler

Serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin; lipid, DNA, protein ve karbonhidratlar gibi biyolojik açıdan önemli hücre bileşenler/moleküller üzerine oksidatif hasarı sonucu oluşan ürünler oksidatif stres parametreleri olarak adlandırılmaktadır.

Oksidatif/nitrosatif stres bazı insan hastalıklarında çeşitli dejeneratif süreçlerden sorumludur. Son zamanlarda, oksidatif/nitrosatif stres parametrelerinin analiz yöntemleri ve ölçüm doğruluğu konusunda büyük gelişmeler olmuştur ve epidemiyolojik çalışmalara bu parametrelerin dahil edilmesi ile hastalıkların patogenezi ve ilerlemesinde ROT/RNT' nin rolünün daha iyi anlaşılmasında umut verici bir alan sağlanmaktadır.¹²¹

Serbest radikal aktivitesi ölçümlerinde i) endojen antioksidan düzeylerinin belirlenmesi, ii) okside makromoleküllerin ürünlerinin

ölçülmesi, iii) serbest radikallerin doğrudan tespit edilmesi olmak üzere üç temel yaklaşım kullanılmaktadır.¹¹⁶

Antioksidan savunma sistemleri ve oksidatif stres durumu ile ilgili parametrelerin ölçümü olmadan, antioksidan müdahalenin seçimi, dozu, sürekliliği ve sürecinin amaçlanan noktaya ulaşip ulaşmadığı ya da oksidatif strese var olan olguları kapsayıp kapsamadığını tespit etmek mümkün değildir. Oksidatif stres parametreleri hastalıkların patojenik evrelerinin tespitinde potansiyel olarak yardımcı olmaktadır ve klinik araştırmaların planlama ve sonuç ölçümlerinin bilgilendirici olması imkanını sağlamaktadır.¹²²

2.1.5.1. Malondialdehit (MDA):

Malondialdehit (MDA), hücre membranlarında ya da düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (LDL) gerçekleşen lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri ve lipit peroksidasyonunun en sık kullanılan indikatörlerinden biridir. Malondialdehit düzeyleri genellikle tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) tayini ile spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Ancak bu yöntemin bilim adamlarınca kullanılabilirliği/işe yararlılığı sorgulanmaktadır. Bunun nedeni, MDA ile MDA dışındaki lipit peroksidasyonu ürünü diğer aldehytlerin absorbans aralıklarının aynı olabilmesi durumudur. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisine (HPLC) dayalı TBARS tayini malondialdehiti diğer aldehytlerden ayırmaktadır ve yüksek sayıdaki örneklerin çalışılmasında kullanışlı olmasından dolayı önerilmektedir.³⁸

Malondialdehit, non-enzimatik olarak lipit peroksidasyon ürünü şeklinde oluştuğu gibi, enzimatik olarak prostaglandin

metabolizmasında siklooksijenaz reaksiyonu ürünü olarak da meydana gelmektedir.¹²³

Malondialdehit, bakteriyel ve memeli hücrelerinde mutajenik, ratlarda karsinojeniktir.¹⁰⁴ Malondialdehit, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipitlere ve nükleik asitlere bağlanarak toksik etki göstermektedir. Membran bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açmaktadır.¹²³ Malondialdehit, doku hasarının bir göstergesi olabilir ve oksidatif hasarı yansıtır, öyle ki birçok çalışmada akut inme hastalarında artmış malondialdehit konsantrasyonları gözlenmiştir.^{124,125}

2.1.5.2. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP):

Proteinlerin in vivo olarak oksidatif modifikasyonu; reseptör, sinyal transdüksiyon mekanizması, taşıma sistemi ve enzimler gibi proteinleri içeren çeşitli hücresel fonksiyonları etkileyebilmektedir.¹²⁸ Proteinlerin oksidatif hasarı, oksidatif stres belirteçlerinden; proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri düzeylerindeki artış tarafından yansıtılmaktadır.¹²⁹

Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri, okside plazma proteinleri, özellikle albümin tarafından taşınmaktadır, böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı olan bireylerde birikmektedir.

Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri, serum albüminin hipokloröz asite maruz kalması ile in vitro olarak oluşturulabilmektedir. İn vivo olarak, proteinlerin ileri oksidasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonu; okside protein bulgusu ditirozin ve oksidatif stresle sıkı bir şekilde ilişkili protein glikoksidasyon belirteci olan pentozidin düzeyleri ile yakından ilişkilidir.¹³⁰ Böylece proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri, oksidatif stres sırasında plazma proteinlerinin, aktif nötrofil

myeloperoksidaz enziminden (ağırlıklı olarak hipokloröz asit ve kloraminler) klorlu oksidanlar ile reaksiyonu sonucu oluşmaktadır ve oksidan-aracılı protein hasarı belirteçleri olarak kabul edilmektedir.¹²⁹

Plazma AOPP düzeyleri, spektrofotometrik bir yöntem ile ölçülebilmektedir.¹³⁰ Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri oksidatif stres indikatörü olarak oksidasyon kaynaklı protein hasarını gösterir ve ayrıca nötrofil, monosit ve T lenfositlerin oksidatif aktivasyonunu da tetikleyen bir inflamatuvar mediatör olarak rol oynamaktadır.¹²⁹ Bu inflamatuvar aktivasyon aterosklerotik plakların gelişimi ve rüptüründe rol oynayabilir.

2.2. İnflamatuvar Mediatörler

İnflamasyon, hücre hasarı ya da ölümü ile sonuçlanan, bakteriyel infeksiyon ve kimyasal yaralanmalardan, çevre kirliliğine kadar değişen çeşitli faktörler tarafından başlatılan karmaşık bir süreçtir.¹³¹ İnflamasyon, yaralanma ya da doku yıkımı için fizyolojik koruyucu bir yanıttır. Fizyolojik olarak kontrollü kendini sınırlayıcı olan inflamasyon, konak savunması ve yara iyileşmesinde immün mekanizmaların aracılığında merkezi bir rol oynamaktadır. Bu savunma sisteminin fizyolojik kontrol mekanizmalarının bozulması, birçok hastalık patolojisinin temelini oluşturur.¹³²

Travma ya da infeksiyon sonrasında hücresel düzeyde, lokal inflamatuvar yanıt başlatılır. Makrofajlar ve monositler aktive edilir. Bu hücreler; moleküler mediatörler olarak hareket eden ve birden fazla organı kapsayan sistemik düzeyde yanıtın ilerlemesinden sorumlu olan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interleükin-6 (IL-6) gibi sitokinleri salgılamaktadırlar. İnflamatuvar kaskad; mikrobiyal patojenleri yok etmek,

doku onarım süreçlerini başlatmak ve fizyolojik homeostaza dönüş için katkı sağlamak üzere yapılanmıştır.¹³³

İnflamatuar yanıt, genellikle reaksiyon süresi ve kinetiğine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.¹³² Akut faz; lökositler ve sitokinler gibi inflammatuar mediatörlerin birikimi ile birlikte artmış kan akımı, vasküler permeabilite ve sıvı birikimi ile karakterizedir. Akut faz yanıtı, enfeksiyon, yaralanma ve diğer faktörlerle ilişki inflamasyon tarafından hızla indüklenmektedir. Bu reaksiyon, patojenleri etkisiz hale getirir ve ileride oluşabilecek invazyonu önler ve de doku hasarını en aza indirmektedir. Subakut/kronik faz ise; doku hasarının olduğu yerde bulunan patojenlere karşı spesifik hümmoral ve hücressel immün yanıtın gelişmesi ile karakterizedir. Hem akut hem kronik inflammatuar süreçleri sırasında, çeşitli çözünür faktörler hücressel adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ve kemotaksis aracılığıyla lökosit göçüne katılmaktadırlar. Bu çözünür mediatörlerin çoğu, yerleşik hücrelerin (fibroblastlar, endotel hücreler, doku makrofajları ve mast hücreleri gibi) ve yeni toplanmış inflammatuar hücrelerin (monositler, lenfositler, nötrofiller ve eozinofiller gibi) aktivasyonunu regüle ederler ve bu mediatörlerin bazıları inflammatuar sürece karşı sistemik yanıtlar sonucunda (örneğin; ateş, hipotansiyon, akut faz proteinlerin sentezi, lökositoz, kaşeksi) meydana gelmektedir.¹³⁴

İnflamatuar sürecin anlaşılması için kimyasal mediatörlerin rolünün anlaşılması önemlidir. Bu mediatörler plazma proteinleri olarak salınan maddelerdir ya da mast hücreleri, trombositler, nötrofiller ve monositler/makrofajlar gibi hücrelerden gelmektedir. Alerjik ya da kimyasal irritasyon, yaralanma ve enfeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir. Bu mediatörler, yaralanma süresine bağlı olarak inflamasyon şiddetini belirlerler ve proinflammatuar temel faktörler olarak adlandırılırlar. Bu maddeler hücrelerde spesifik hedef reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabiliteyi arttırabilir, nötrofil kemotaksisini geliştirebilir/destekleyebilir,

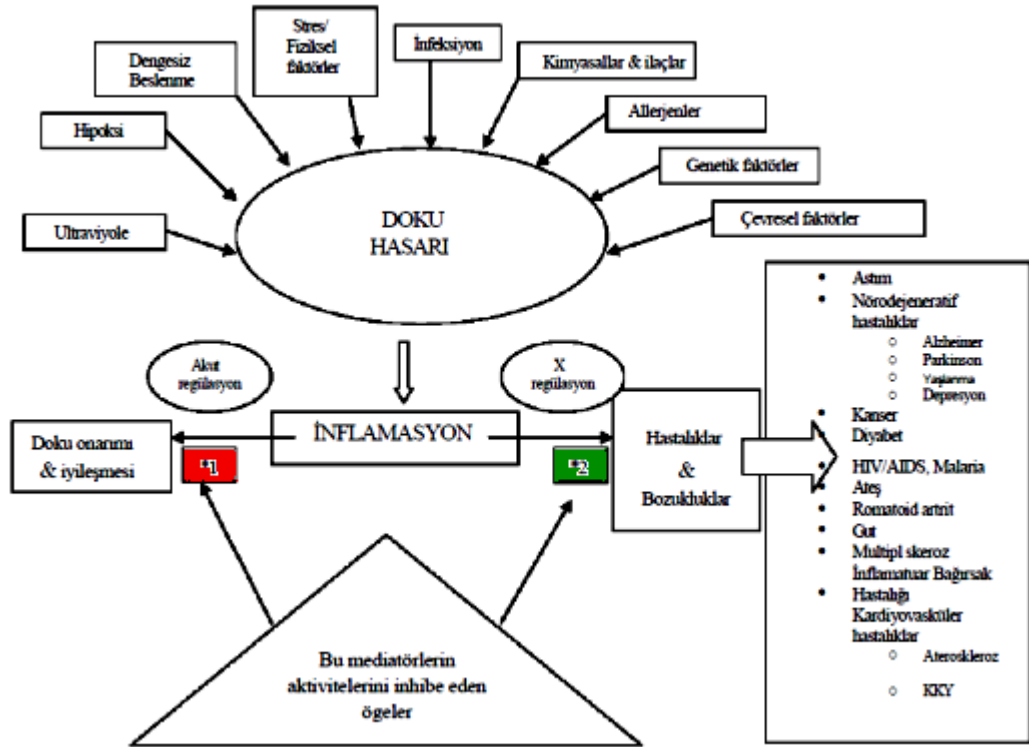
düz kas kasılmasını uyabilir, doğrudan enzimatik aktiviteyi arttırabilir, ağrıyı indükleyebilir ve/veya oksidatif hasara aracılık edebilirler.¹³⁵

Kimyasal mediatörler örnek olarak; nitrik oksit (NO^{*}), prostaglandinler, lökotrienler, vazoaktif aminler (histamin, serotonin) ve sitokinleri (tümör nekroz faktörü ve interlökin-1, -12) içermektedir.¹³⁶

Bu yanıtlara aracılık eden çözünür faktörler dört ana kategoriye ayrılmaktadır: 1) Trombosit aktive edici faktör (PAF) ve hücrel fosfolipitlerden üretilen sayısız araşidonik kaynaklı ürünler (prostaglandinler, lökotrienler, lipoksinler) gibi inflamatuvar lipid metabolitleri; 2) çok sayıda proinflamatuvar peptitleri üreten çözünür proteazlar/substratların kaskadı (pıhtılaşma sistemi, fibrinolitik sistem, kompleman sistemi, kinin sistemi); 3) güçlü bir endojen vazodilatör, nitrik oksit; 4) inflamatuvar yanıtı büyük ölçüde düzenleyen, sitokinler olarak bilinen hücre kaynaklı polipeptit grubu.¹³⁴

Sitokinler hücrel infiltrat yapısının, hücrel aktivasyon durumunun ve inflamasyona karşı sistemik yanıtların en önemli belirleyicileridir. Sitokinlerin çoğu pleiotropik (çok fonksiyonlu) moleküller olup, etkilerini lokal veya sistemik olarak otokrin ya da parakrin biçimde ortaya çıkartmaktadırlar. Sitokinler hem sinerjistik hem de antagonistik etkileşimler içeren ve hem negatif hem de pozitif düzenleyici etkiler gösteren kapsamlı ağlarda yer almaktadır.¹³⁷

Salınan sitokinlerin bazıları (IL-3, -4, -5, -6, -10, -13) hücrelerin içindeki antiinflamatuvar mediatör olarak hareket ederek yararlı olmakla birlikte, bu proinflamatuvar mediatörler vücuttaki bozuklukların ortadan kaldırılabilceği ya da düzeltilebileceği yollarda bulunmaktadır.¹³⁶



Şekil 2. Diagramda doku hasarı ve inflamatuvar hastalıklar ve bozuklukların yolları gösterilmektedir. **1**: akut inflamatuvar fazda 5-HT, histamin, PG, ROT salınan; mast hücreleri, lökositler (bazofiller, monositler, nötrofiller, eozinofiller) ve trombositlerin varlığına işaret edilmektedir. **2**: kronik inflamatuvar fazda IL-1, 12, NF-kappa B, TNF-alfa, COX-2, LOX, NO, ROT ve daha yıkıcı proinflamatuvar sitokinlerin salındığı trombositler, lenfositlerin (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, NK hücreleri) varlığı gösterilmektedir.¹³⁸

2.2.1. İnterlökin-6 (IL-6):

İnterlökin 6, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokin olarak tanımlanmakta ve hastalık süresince önemli rol oynamaktadır. IL-6, enfeksiyon, travma ve immünolojik uyarım sırasında T-hücreleri, B-hücreleri, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, mezanjial hücreler, adipositler ve bazı tümör hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Ancak IL-6, immün sürecin

regölasyonu için gerekli olmasına rağmen, sitokinin aşırı üretimi inflamasyon ve hastalıklara yol açmaktadır.¹³⁹

IL-6 çeşitli hücre tiplerini etkiler ve kendine özgü reseptör sistemleri aracılığıyla çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir.¹³⁹ IL-6 fonksiyonel özellikleri bakımından çok çeşitlidir ve bu durum bu sitokinin aktivitelerinin tanımlanmasında kullanılan terminoloji ile yansıtılmaktadır (interferon β 2, hepatosit-uyarıcı faktör, sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör, B hücre farklılaştırıcı faktör ve B hücre/lenfosit uyarıcı faktör 2).¹⁴⁰

IL-6; hemopoietik progenitör ve diğer hücre türlerinin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşmasının düzenlenmesi, belli kanser hücre hatlarının büyüme regölasyonu ve hücrel metabolik aktivitelerin kontrolü gibi faaliyetlere sahip, antijene özgü immün yanıtı, hematopoezi, akut faz yanıtını düzenleyen ve inflamatuvar reaksiyonları etkileyen çok fonksiyonlu bir sitokindir.¹³⁹

IL-6, T hücrelerin çoğalması ve aktivasyonu, B hücrelerin farklılaşması ve hepatositler tarafından akut faz reaktanların indüksiyonu yoluyla inflamatuvar olayları ilerletmektedir/artırmaktadır (promote). Buna karşılık, IL-6 ayrıca hastalık sırasında koruyucu bir rol gerçekleştirir ve belli inflamatuvar yanıtların ortaya çıkışını dengelemektedir.¹⁴⁰

2.2.2. Hyaluronik asit (HA)

Ekstrasellüler matriks; organogeneizde, büyümede, işlevsel olarak ve hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Hyaluronik asit (HA), tekrarlayan D-glukuronik asit ve N-asetil-D-glukozamin disakkarit ünitelerinden oluşan sülfatlanmamış bir glikozaminoglikan olup,

ekstrasellüler matriksin ana bileşenlerindedir, inflamasyonun erken ve önemli bir mediatörüdür.^{141,142}

HA, plazma zarının iç yüzeyindeki zara bağlı hyaluronan sentaz enzimleri tarafından sentezlenir. Yıkımı ise hyaluronidaz enzimleri ve serbest radikaller tarafından gerçekleştirilmektedir. Mezenşimal hücreler hyaluronik asitin baskın kaynağı olmasına rağmen, hyaluronik asit salınımı birçok hücre tarafından gerçekleştirilebilir. Önemli olarak, hemen hemen tüm hücre tipleri, HA uyarımına, kendi salgılayıcı ve davranışsal özelliklerini değiştirerek cevap vermektedirler. HA, sulu çözeltilerde spesifik ve stabil tersiyer yapılar oluşturmaktadır.¹⁴¹

Hyaluronik asit, hücre motilitesi, doku proliferasyonu, embriyonik gelişim, malign progresyonu ve metastazı, yara iyileşmesi ve angiogenez gibi birçok farklı süreçlere katılmaktadır.¹⁴³

Ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimi; doku hasarı işaretlerindendir. HA, doku hasarı, doku onarımı ve yara iyileşmesi sırasında aktif olarak üretilir. HA fragmentleri, hasarlı bölgedeki çeşitli bağışıklık hücrelerinin varlığı ile inflamatuvar genlerin ekspresyonunu uyarır. HA ve bağlayıcı proteinleri, inflamatuvar hücre toplanmasının düzenlenmesi yoluyla doku hasarı ve onarımı, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve kök hücre göçü ile inflamasyonu regüle ederler.¹⁴¹

İnflamasyonun hyaluronik asit ile regülasyonu, doza ve molekül büyüklüğüne bağlıdır. Süperoksit ve peroksinitrit, hyaluronik asitin kimyasal parçalanmasına neden olmakta ve düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asit inflamatuvar süreci uyarabilmektedir.^{144,145} HA yıkım ürünleri, inflamatuvar hücrelerin hasarlı alana göçünü modüle eden ve doku

hasarını gideren kemokinleri ve sitokinleri üretmesi için inflammatuar hücreleri uyarabilmektedir.¹⁴⁵

Genel olarak, yüksek moleküler ağırlıklı HA normal sağlıklı dokularda meydana gelmektedir. Diğer taraftan parçalanmış HA, yüksek derecede inflammatuar, anjiogenik, immün uyarıcı ve stres altındaki dokuların bir yansımasıdır. Büyük HA polimerleri ise aksine, antiinflammatuar, antianjiogenik ve immünsüpresifdir.¹⁴³

Bir mg /ml ya da daha yüksek dozlardaki HA, inflammatuar hücre kemotaksisini, fagositoz ve solunum patlaması aktivitesini ve aynı zamanda elastaz salınımını inhibe etmektedir. Ayrıca HA romatoid ve osteoartritte ve kulak zarı perforasyonunun tamirinde antiinflammatuar ve antifibrotik ajan gibi davranmaktadır. Buna ek olarak, HA kutanöz yara iyileşmesini hızlandırır ve intra-abdominal cerrahi sonrası adezyon oluşumunu azaltır. Diğer taraftan, daha düşük konsantrasyonlarda ve daha düşük moleküler ağırlıklı HA, İnsülin-benzeri büyüme faktörü -1 üretimi ile ölçülen monositlerin makrofajlara farklılaşmasını arttırmaktadır ve HA; miyokard infarktüsü, artrit gibi inflammatuar durumlarda oldukça artmaktadır. Ayrıca miyokard infarktüsünün hyaluronidaz tarafından HA' in parçalanması ile erken tedavisi, azalmış miyokardiyal fibrozis ve infarktüs boyutu ile sonuçlanmıştır.¹⁴⁴

2.3. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Dünya Sağlık Örgütü, koroner arter hastalığının 2020 yılına kadar dünya çapında morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedeni olacağını öne sürmektedir.¹⁴⁶

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin yarısı ve gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin dörtte biri, hipertansiyon ve aterosklerozun neden olduğu hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Ateroskleroz koroner arter hastalığının en sık rastlanılan nedenidir. Süreç, koroner damarların intimasında lipoprotein damlacıklarının birikimi nedeniyle endotel fonksiyon bozukluğu olarak başlar.¹⁴⁷

Koroner arter hastalığı, kalp kasını besleyen kanın kısmen ya da tamamen engellenmesi durumudur. KAH, kalbi çevreleyen ve besleyen bir ya da daha fazla sayıdaki, orta ve büyük boy arterlerde kan akımının azalması ya da olmaması nedeniyle oluşan kompleks bir dejeneratif hastalıktır. Koroner arter aterosklerozu, koroner arter hastalığının başlıca nedenidir ve miyokard iskemisi ile ortaya çıkan, normal kan akımı bozukluğu veya tıkanmaya yol açan koroner arter duvarları içinde aterosklerotik değişikliklerin varlığını ifade eder. Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve modifiye lipit birikimi; kolesterol, kalsiyum, nekrotik çekirdekler, göç etmiş düz kas hücreleri, köpük hücreler, endotelyal hücreler ve lökositleri içeren aterosklerotik plakların oluşumu ve damar duvarının intima tabakasında hücrel artıklar ile karakterizedir.^{148,149}

Endotelyal hasar, lipoproteinlere karşı geçirgenliğin artışı, azalmış nitrik oksit üretimi, artmış lökosit göçü ve adezyonu, vasküler büyüme uyarımı ve vazoaktif madde salınımına neden olabilmektedir.¹⁴⁸

Koroner arterler, kalp kasına kan akımının kaynağıdır. Aterosklerotik plak, koroner arterlere hasar verir ve trombositler bu hasarlı bölgelere yapışarak kan akımının tıkanmasına neden olabilmektedirler. Bu durum iskemi veya miyokard infarktüsüne yol açabilir.¹⁵⁰

Koroner arter hastalığı risk faktörleri arasında başlıca; yaş, cinsiyet, aile hikayesi, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, artmış kolesterol düzeyleri, düşük fiziksel aktivite, abdominal yağ birikimi yer almaktadır.¹⁵⁰

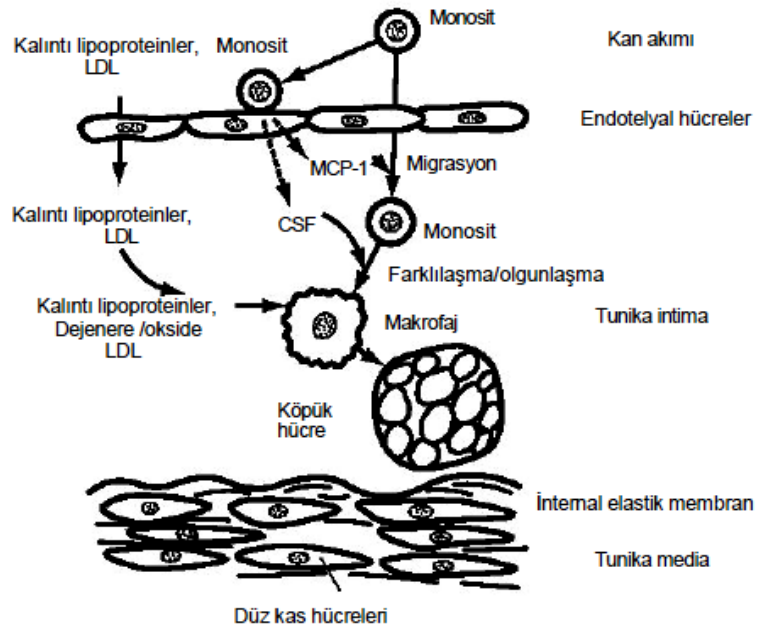
2.3.1. Koroner Arter Hastalığı ve Oksidatif Stres

Kardiyovasküler hastalıkların büyük çoğunluğu, ateroskleroz komplikasyonlarına bağlı olarak oluşmaktadır. Ateroskleroz genellikle lipitler, fibröz elementler ve arter duvar içindeki inflamatuvar hücrelerin ve moleküllerin birikimi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır.

Ateroskleroz lezyonları özellikle büyük ve orta ölçekli elastik ve musküler arterlerde oluşabilir ve infarktüs ile sonuçlanan kalp, beyin veya ekstremitelerde iskemiye yol açabilir. Aterosklerozun başlatılması intimada artmış endotel geçirgenliği ve LDL birikimi ile karakterize olan endotel hasarı veya disfonksiyonu ile başlamaktadır. LDL, lezyon oluşumunun öncelikli olduğu bölgelerde birikir ve ROT ile etkileşiminin sonucu olarak oksidatif modifikasyona uğrar. Endotelyal hasara, fiziksel ya da kimyasal güçler ve enfeksiyonun yanı sıra ox-LDL' nin kendisi de neden olmaktadır. Bu lezyon, kemotaktik ve büyüme faktörleri, P selektin gibi adezyon molekülleri gibi bir dizi proinflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu uyarmaktadır. Bunlar monositlerin ve T lenfositlerin endotel hücrelere yapışması, aktivasyonu ve eklenmesine yol açmaktadır. Monositler lipoproteinleri yutarlar ve makrofajlara dönüşürler; makrofajların köpük hücrelerin oluşumu için aldıkları ox-LDL, makrofajların ROT üretmesi ile yüksek ox-LDL' ye dönüşmektedir. Köpük hücreler lökositler ile birleşerek yağlı çizgilenmeleri oluşturur ve bu süreç devam ettikçe köpük hücreleri intima içine düz kas hücrelerinin göçünü uyaran büyüme faktörlerini salgırlar. Endotel hücreleri, makrofajlar ve düz kas

hücreleri, üretilen ROT aktivasyonu ile LDL' yi yüksek oranda okside etmektedir. Köpük hücreleri, intima içerisine düz kas hücrelerinin göçünü ve fibröz plakların oluşumunun çoğalmasını indükleyen büyüme faktörlerinden daha fazla salgırlar. Daha sonra kalsifikasyon oluşmakta ve bu durum plak stabilizasyonuna neden olabilmektedir.

Miyokard infarktüsüne yol açan akut koroner sendromlar örneğinde olduğu gibi kalsifiye olmayan fibröz plaklar da rüptüre olmakta ve sonuçta damarları tıkayan trombüs oluşmaktadır. Ateroskleroza yol açan endotelial disfonksiyonun olası nedenleri arasında artmış ve modifiye LDL düzeyi; sigara kullanımı, hipertansiyon ve diabetes mellitus kaynaklı serbest radikaller; genetik değişimler; artmış plazma homosistein konsantrasyonları (endotele toksik ve protrombotik); mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar ve bu veya diğer faktörlerin kombinasyonları yer almaktadır. Ateroskleroz süreci öncelikle koroner ve karotis arterler gibi belirli arterlerde oluşmaktadır.⁴

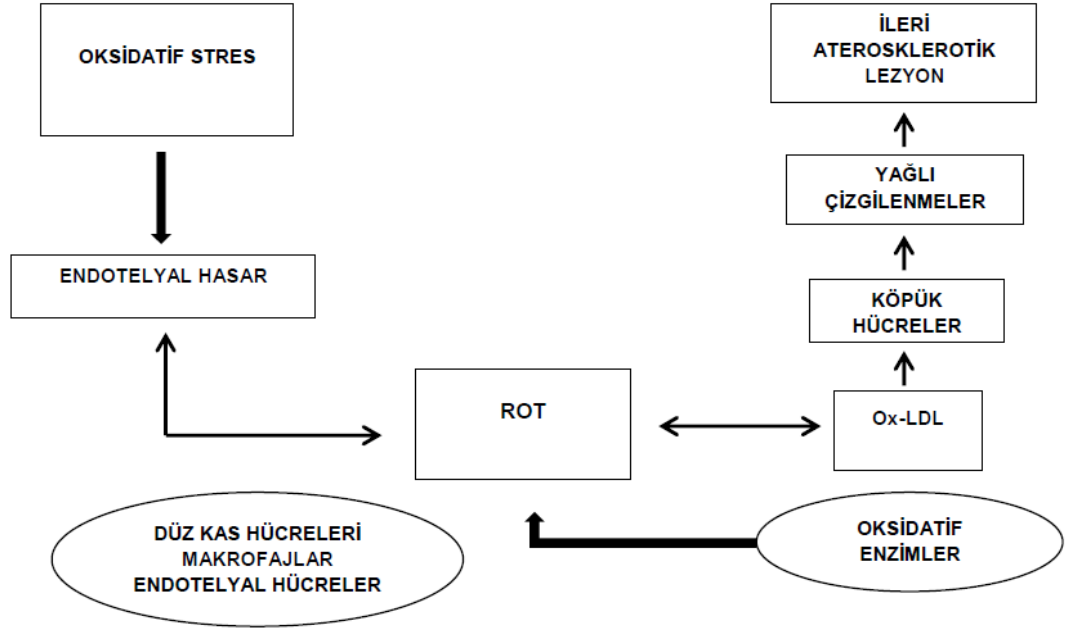


Şekil 3. Monositlerin endotel hücreler üzerine adezyonu ve köpük hücrelerin oluşumu.¹⁵¹

Oksidatif stres, aterom oluşumuna yol açan dislipidemi, LDL oksidasyonu, endotel disfonksiyonu, plak rüptürü, miyokardiyal iskemik hasar ve tekrarlayan trombozun da yer aldığı akut trombotik olaylar ve ateroskleroz patofizyolojisindeki önemli basamakların çoğunda tespit edilmiştir. Yüksek kan basıncı, diyabet ve sigara kullanımı, vazokonstrüksiyon ile ilişkili hastalığın klinik sekelleri, tromboz, plak rüptürü ve vasküler yeniden modellenme gibi çeşitli koroner arter hastalığı risk faktörleri ile oksidatif stresin rolü arasındaki bağlantı Moreno ve Fuster tarafından kabul edilmiştir⁷, ancak spesifik bir terapötik hedef olarak tanınması, oksidatif stres hipotezinin önemini göstermektedir.¹⁵²

Oksidatif stres, aterosklerotik plağın oluşumunda önemli bir role sahiptir. LDL oksidasyonunun ateroskleroza ilerletebilir olması ile oksidasyon hipotezleri birden çok mekanizmayı düşündürmektedir. Arterde tutulan LDL; arterlerde bulunan endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monositler ve makrofajlar ve lenfositlerin dahil olduğu hücre tipleri tarafından okside edilebilmektedir. HDL de kimyasal yollarla ve endotel hücreleri tarafından okside edilebilmektedir.⁴

Ox-LDL aynı zamanda potansiyel olarak aterojenik etkilere sahiptir, doku makrofajlarının mobilitesini inhibe eder, adezyon moleküllerinin ve kemotaktik faktörlerin üretimini artırır, düz kas hücrelerinin göçünü ve endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar için de hem proliferasyonu hem de apoptozu uyarmaktadır. Vasküler sistemde reaktif oksijen türlerinin üretimi, fizyolojik fonksiyonların kontrolü için oluşmaktadır.⁴



Şekil 4. Oksidatif stres ve ateromatoz etkisi. Aterosklerotik damarlarda bulunan oksidatif maddeler ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) ana kaynağı makrofajlar ve düz kas hücreleridir. Reaktif oksijen türlerinin üretimi, endotelyal disfonksiyonu indükler. Ayrıca oksidatif stres LDL' nin oksidatif modifikasyonuna (ox-LDL) ve ileri aterosklerotik lezyonlara yol açar.¹⁵³

Süperoksit anyon radikali, vazokonstrüksiyonun arttırılmasında kullanılmaktadır ve geçiş metali olan Fe^{2+} , diğer radikallerle reaksiyona girerek hidroksil radikalının üretiminde yer alan hidrojen peroksiti oluşturabilmektedir. Myeloperoksidaz, fagositler tarafından salgılanan bir hem proteini olup, süperoksit radikali ile reaksiyona girerek hidroksil radikalının üretiminde yer alan hipokloröz asiti üretmesi nedeniyle hidrojen peroksitin oksidatif gücünü yükseltebilmektedir. Damar duvarındaki diğer ROT kaynakları içerisinde; mitokondri, siklooksijenaz, lipooksijenaz ve ayrık (uncoupled) endotelyal nitrik oksit sentaz bulunmaktadır.⁴

Nitrik oksit kalpte indüklenebilir NOS ve yapısal NOS enzimlerin her ikisi tarafından da sentezlenmektedir. Yapısal NOS; koroner endotelyumda, endokardiyumda bulunur ve vasküler düz kasın aksine miyokardiyumda yer almaktadır. İndüklenebilir NOS; vasküler düz kas hücrelerinin yanı sıra endokardiyumda ve miyokardiyumda bulunmaktadır. Endotelde bulunan yapısal nitrik oksit sentazdan nitrik oksitin fizyolojik üretimi, kardiyovasküler homeostazın korunması açısından önemlidir. Kardiyovasküler sistemi içinde iNOS ekspresyonunun yararlı ve zararlı olmak üzere çift yönlü ters etkisi kanıtlanmıştır.

Nitrik oksit miyosit gevşemesine neden olur ve koroner dolaşımın ve miyokardiyal kontraktilitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Nitrik oksitin trombosit agregasyonu ve lökosit adezyonunu inhibe ederek, hasara karşı endotel hücre savunmasını gerçekleştirebileceği kabul edilmiştir.¹⁵⁴ Ayrıca nitrik oksit reaktif türlerden biri olmasına rağmen, güçlü bir vazodilatör olması ve peroksil radikallerini yok ederek LDL peroksidasyonunu inhibe etmesi nedeniyle antiaterosklerotik olduğu düşünülmektedir.⁴

Damar duvarında NO[•] in aşırı üretimi vazodilatatör ve vazokonstrüktör (büzücü) uyaranlara karşı direnç ile ilişkilidir. Bununla birlikte, endotel hücre hasarı ve artmış vasküler permeabilitenin; artmış nitrik oksit sentezinin sonucu olabileceği gösterilmiştir. Bunun dışında, iNOS' un aşırı ekspresyonu, inflamatuvar yanıt ile karakterize olan; kardiyovasküler sistemin birçok akut ve kronik hastalıklarında hasar ve doku disfonksiyonu mekanizması olarak görülmektedir. Septik şok hastalarında, vazodilatasyon ve hipotansiyonda iNOS'un rolü olduğunu destekleyen biyokimyasal ve fonksiyonel kanıtlar bulunmaktadır. Bu bulgulara göre, kardiyovasküler sistemde nitrik oksit modülasyonunun net etkisinin olasılıkla yararlı hemodinamik etkiler ve sitotoksite arasındaki dengeden kaynaklandığı ileri sürülebilmektedir. Normal fizyolojik NO

üretimi kardiyovasküler sistem için koruyucu ve aterom oluşumunu engelleyici iken iNOS'un uyarımı ile NO'nun aşırı yapımı zararlı olmaktadır.¹⁵⁴

Kardiyak ve vasküler miyositlerde, ROT-kaynaklı oksidatif stres kardiyovasküler doku hasarı ile bağlantılıdır. ROT-kaynaklı oksidatif stres, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda rol oynamaktadır. Kardiyovasküler sistemde oksidatif stresin ana kaynakları olarak; (i) ksantin oksidoredüktaz enzimleri, (ii) NAD(P)H oksidaz, (iii) NOS, (iv) mitokondriyal sitokromlar ve (v) hemoglobin yer almaktadır. NOS ve hemoglobin, reaktif nitrojen türlerinin de (RNT) başlıca kaynaklarıdır.¹⁰⁴

Kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olduğu risk faktörleri göz önüne alındığında birçoğu, oksidatif stres yoluyla hastalığın ilerlemesinin en azından bir kısmına katkıda bulunması ile dikkat çekmektedir. Sigara dumanı, yüksek miktarlarda, çeşitli serbest radikalleri içermektedir ve bazı üretim sistemleri ile radikallerin üretimini düzenlemektedir.¹⁵⁵ Sigara dumanı ayrıca C vitamini, karoten, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi ekzojen ve endojen antioksidanları baskılayabilmektedir ve mitokondriyal hasarın yanı sıra endotel hücreler, monositler ve düz kas hücrelerinde disfonksiyona neden olabilmektedir.

Oksidatif stres ve DNA hasarı, okside LDL ve beslenme kaynaklı hiperkolesterolemi ile indüklenmektedir ve bunun endotel hücrelerin, vasküler düz kas hücrelerin, T lenfositler ve makrofajların disfonksiyonuna katkıda bulunma potansiyeli bulunmaktadır.¹¹

ROT kardiyovasküler sistem içinde ve başka yerlerde birçok hücre tiplerinde çok sayıda fizyolojik hücresel sinyal yolunun bir parçasıdır.

Endotel disfonksiyonu ve/veya hücre ölümüne katkıda bulunabilecek değişmiş bir redoks durumuna yol açan, ROS üretimi ve hücrenin antioksidan savunma etkinliği arasında dengesizlik geliştiğinde oksidatif stres oluşmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin birçoğu düz kas hücrelerinin intima tabakası içine göçünden sorumlu tutulmuştur. İntimal ekstrasellüler matrisleri parçalayan ve düz kas hücre göçünü arttıran matriks metalloproteinazların aktivasyonu ve ekspresyonu ROT-bağımlı değişiklikler ile daha da kolaylaştırılabilmektedir. Katılan kesin ROT türü ve proliferatif yanıtın (artırılabilir veya azaltılabilir) yönü karmaşık ve belirsiz olsa da vasküler düz kas hücrelerinin proliferatif aktivitesi de ROT ile düzenlenmektedir. Monositler/makrofajlar da; lezyon progresyonu ve inflamasyonda rol oynayan ve düşük dansiteli lipoprotein oksidatif değişikliğe yol açtığı gösterilen ROT' ni üretme yeteneğine sahiplerdir. Trombositler de üretebilir ve süperoksit ve diğer radikaller tarafından aktive edilebilirler, bir araya toplanma ve trombogenezi arttırabilmektedirler. Çok sayıdaki hücre tipleri ve hücresel süreçler göz önüne alındığında oksidatif stres kardiyovasküler hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.¹¹

2.3.2. Koroner Arter Hastalığı ve İnflamatuar Mediatörler

Koroner arter hastalığında (KAH) inflamasyonun rolünü destekleyici kapsamlı bir literatür bulunmaktadır. İnflamasyon, koroner arter hastalığının (KAH) ilerlemesinde önemli bir belirteç olduğu gibi aterosklerotik plağın başlatılması ve ilerlemesinin, plak rüptürü ve aterotrombozun, özellikle oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı bilinen tekrarlayan trombozun dahil olduğu koroner arter hastalığının hemen her alanında rol oynayan önemli bir faktördür.^{156,157}

Ateroskleroz, damar duvarında süregelen bir dizi inflamatuvar yanıtlar ve immün reaksiyonlardan meydana gelen inflamatuvar hastalık olarak kabul edilebilmektedir.¹⁵⁶ Aterosklerotik lezyonlar, inflamatuvar yanıtları koordine eden ve etkileyen bağışıklık hücreleri ile doludur.

Aterosklerozun başlangıçtaki lezyonları; sitokinleri üreten ve salgılayan makrofajlar ve T hücrelerinden oluşmaktadır.¹⁵⁸ Bağışıklık hücreleri erken aterosklerotik lezyonlarda baskındır, onların efektör molekülleri lezyonların ilerlemesini hızlandırmaktadır ve inflamasyonun aktivasyonu, akut koroner sendromları ortaya çıkarabilmektedir.¹⁴⁹

Vasküler endotel, hemodinamik kuvvetler, oksidatif stres ve modifiye lipoproteinler gibi çok sayıda potansiyel travmatik etkenlerden kaynaklanan hasara maruz kalmaktadır. Dolaşımdaki lökositler normal vasküler endotele bağlanmazken, hasarlı endotel selektif/seçici olarak lökositlere bağlanan adezyon moleküllerinin çeşitli sınıflarını eksprese etmektedir. Vasküler hücreler arasındaki adeziv etkileşimler inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Vasküler endotele dolaşımdaki lökositlerin alımı, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına infiltrasyonu ile sonuçlanan çok basamaklı adeziv ve sinyal verici olayları gerektirmektedir.

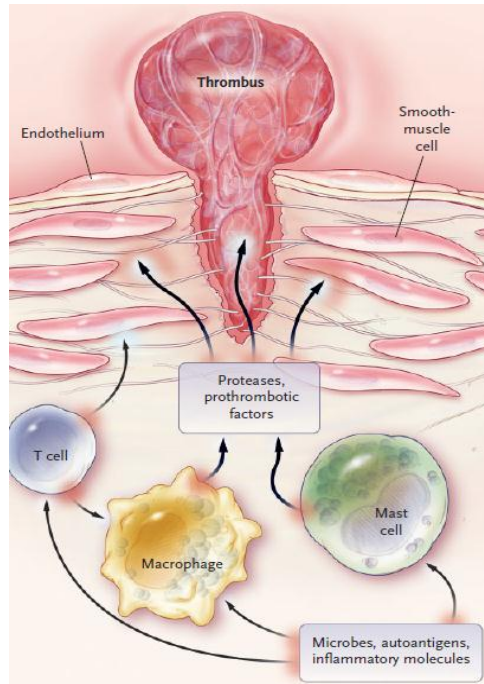
Endotel disfonksiyonu; vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi hücresel adezyon moleküllerinin upregülasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir. Endotele bağlanmanın ardından, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemoatraktan sitokinler, inflamatuvar hücrelerin subendotelyal alana (intimaya) geçişine aracılık ederler. MCP-1'e ek olarak, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), monositlerin makrofajlara farklılaşmasına katkıda bulunur. Monosit kaynaklı makrofajlar

tarafından okside düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (ox-LDL) eşzamanlı alımı ile LDL' ler ileri aterosklerotik lezyonun ilk tanınabilir progenitörü olan yağlı çizgilenmenin önemli bir elemanı olan lipit yüklü köpük hücreleri haline dönüştürülürler.

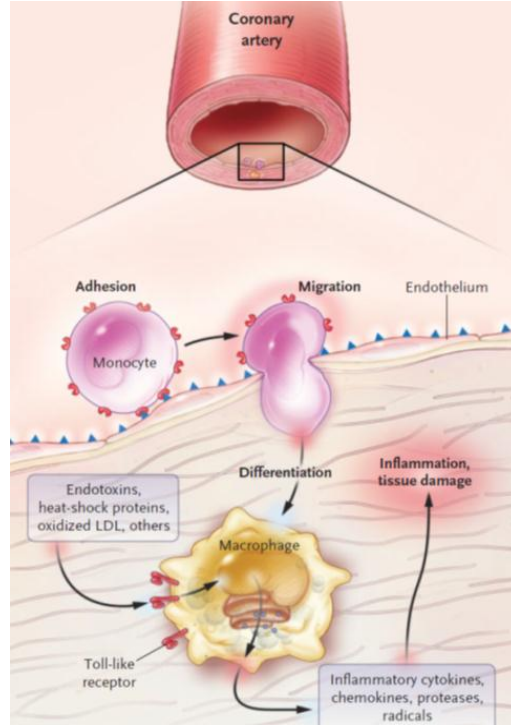
Mononükleer hücrelerden interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinler salınır. Bu sitokinler de düz kas hücre proliferasyonunu ve bu inflamatuvar karışımı kaplayan kollajenöz fibröz kapağın gelişimini stimüle ederler. Bu fibröz kapak, dolaşımdaki kandan aterom çekirdeğinin pro-koagülan içeriğini ayırır; lezyondaki düz kas hücreleri tarafından üretilen kollajen; fibröz kapağa mekanik dayanıklılık ve stabilite sağlamaktadır. Kollajenin sentezi ve yıkımı inflamatuvar sinyaller tarafından dinamik olarak kontrol edilmektedir.¹⁵⁹ Aterom plağında bol miktarda bulunan aktive makrofajlar, plağın koruyucu fibröz kapağına dayanıklılık veren kollajeni parçalama yeteneğine sahip olan proteolitik enzimler üretebilmektedir, kollajenin yıkımı ile bu plak kapağı ince, zayıf ve rüptüre yatkın hale gelmektedir. Makrofajlar ayrıca majör pro-koagülan ve plakta trombozu tetikleyen doku faktörünü üretmektedirler. İnflamatuvar mediatörler arteriyel inflamasyon ve tromboz arasında temel bir bağlantı gösteren, plak makrofajları tarafından doku faktörü ekspresyonunu düzenlemektedirler.¹⁶⁰

Rüptürler öncelikli olarak fibröz kapağın ince ve kısmen tahrip olduğu yerde meydana gelmektedir. Bu bölgelerde, aktif bağışıklık hücreleri bol miktarda bulunmaktadır. Bu hücreler, kapağı zayıflatan ve çekirdeği aktive edebilen, stabil plağı savunmasız/hassas, rüptüre yol açabilecek anstabil yapıya dönüştürebilen, trombüsü uyaran ve akut koroner sendroma neden olabilen çok sayıda inflamatuvar hücreler ve proteolitik enzimler üretmektedirler.¹⁴⁹

Trombosit aktivasyonu, koagülasyon kaskadı, vazomotor disfonksiyon ve sonuçta lümen tıkanıklığına yol açan daha ileri inflamatuvar reaksiyonlar sonrasında plak rüptürü, pro-koagulan lipit çekirdeği ve kan arasında temasa imkan sağlar.¹⁵⁹ Temas sonucu rüptüre plağın üzerinde hızla trombüs meydana gelmektedir. Tıkayıcı trombüs nedeniyle koroner kan akımı ani ve tam olarak kesintiye uğrar, sonuç olarak miyokard infarktüsü gelişir. Plak rüptürü; fosfolipidler, doku faktörü ve trombosit-adeziv matriks molekülleri gibi protrombotik materyalleri plak çekirdeğinden kana bıraktığı için tehlikelidir.¹⁴⁹



Şekil 5. Koroner plakta bağışıklık hücre aktivasyonunun sonuçları. Mikroplar, otoantijenler ve çeşitli inflamatuvar moleküller, plak stabilitesini azaltan inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açan T hücreleri, makrofajlar ve mast hücrelerini aktive edebilir. Aktive makrofajlar ve mast hücreleri direkt olarak plak rüptürünün olduğu yerde trombüs oluşumuna katılan protrombotik ve prokoagulan faktörleri üretebilmektedir.¹⁴⁹



Şekil 6. Arter inflamasyonunda makrofajın rolü. Monositler aktive edilmiş endotelyuma toplanarak makrofajlara farklılaşırlar. Makrofajlar üzerindeki kalıp tanıma reseptörlerine (toll-benzeri reseptörler) çeşitli endojenler ve mikrobiyal moleküller bağlanabilirler ve aktivasyonu indükleyerek inflamatuvar sitokinler, kemokinler, oksijen ve nitrojen radikalleri ve diğer inflamatuvar moleküllerin salınımına ve sonuç olarak inflamasyona ve doku hasarına yol açabilirler.¹

Koroner arterlerdeki inflamatuvar immün aktivasyon, durumun klinik seyrini yansıtan dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri ile birlikte akut koroner sendromları başlatmaktadır. Akut koroner sendromu olan hastaların aktive edilmiş plaklarında aktif inflamasyon derecesi artmış olmasına karşın asemptomatik inflamasyon sessiz plakları karakterize etmektedir. Bu tür lezyonlardan da sistemik dolaşıma inflamatuvar mediatörler salınabilmektedir.¹⁴⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı' nda gerçekleştirilmiş olup, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: 01/2012-13).

3.1. Kullanılan Gereçler

3.1.1. Deney Grupları

Numuneler Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi Kardiyoloji A.B.D. Anjiyografi bölümünden temin edilmiştir. Araştırma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi Etik Kurulu' ndan gerekli izin alınmıştır. Çalışmada toplam 134 hastaya ait serum örnekleri interlekin-6 (IL-6), hyaluronik asit (HA), malondialdehit (MDA) ve proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) tayinlerinde numune olarak kullanılmıştır. Numuneler çalışılan zamana kadar -80 °C' de saklanmıştır.

Katılımcılara yapılan anjiyografik tetkik sonrası katılımcıların koroner arter hastalığı derecesi Gensini tarafından tanımlanan stenoz skorlaması ile belirlenmiştir. Gensini skoru; anjiyografik stenoz derecesine göre, %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildikten sonra, her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılarak ve sonuçlar toplanarak elde edilmektedir.¹⁶¹

Çalışmada koroner arter hastalığı dokümente edilen bireyler hasta grubunu (Grup-I) oluşturmaktadır. Hasta grubu sayısı 68 olarak belirlenmiştir. Koroner anjiyografide en az bir major epikardiyal koroner arterinde en az %50 darlık saptanan, Gensini skoru en az 20 olan ve son 3 ay içinde revaskülarizasyon işlemi ya da miyokard infarktüsü geçirmemiş, ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF<%30) olmayan, antioksidan preparat kullanmamış olma kriterlerine sahip bireyler hasta grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmada koroner anjiyografi sonucu normal olan bireyler, kontrol grubunu (Grup- II) oluşturmaktadır. Kontrol grubu sayısı 66 olarak belirlenmiştir. Koroner anjiyografisinde anlamlı koroner arter hastalığı tespit edilmeyen olgular (Gensini skoru<20) (Yukarıdaki dışlama kriterlerine dikkat edilmek ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından denklenmek kaydıyla) kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Klinik araştırmanın tamamında bulunan katılımcı sayısı 134 olup, tamamı yetişkindir (18-65 yaş) ve 49' u kadın, 85' i erkektir.

Tüm bireyler sistemik olarak muayene edilmiş ve detaylı anamnez alınmıştır. (Koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri, kullandığı ilaçlar, son 3 ay içinde miyokard infarktüsü ya da revaskülarizasyon öyküsü başta olmak üzere).

Fizik muayenede kan basıncı ölçülerek, boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı hesaplanmıştır.

Tüm hastaların serumlarından HA ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle, AOPP ve MDA ise spektrofotometrik yöntemlerle çalışılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Vorteks (Heidolf Reax 200, Labinco L 24)
- Hassas terazi (Schimadzu, Libror, AEG 220)
- pH metre (Jenway)
- Su banyosu (Barnstead/lab-line)
- Santrifüj (Hermle Z 380K)
- Soğutmalı santrifüj (Damon IEC, B-20A soğutmalı, Hermle Z 323 K)
- Orbital çalkalayıcı (Nüve SL 350)
- HITACHI U-2900 Spektrofotometre
- BIOTEK ELx50 ELISA plaka yıkayıcı
- BIOTEK ELx800 ELISA plaka okuyucu

Ayrıca araştırma laboratuvarında mevcut bulunan ve biyokimyasal analizler için gerekli olan diğer malzemeler de kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sülfürik asit (H_2SO_4), Dipotasyum fosfat (K_2HPO_4), Monopotasyum fosfat (KH_2PO_4), Kloramin-T, Asetik asit (CH_3COOH), Potasyum iyodür (KI), 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP), Trikloroasetik asit (TCA), Tiyoobarbitürik asit (TBA), n-butanol.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Serum MDA Düzeylerinin Ölçümü

Lipit peroksidasyonu, daha önce de belirtildiği gibi serbest radikaller ile uyarılan membranlarda çoklu doymamış yağ asitlerinin

oksidasyonunu kapsayan ve oksidatif hücre hasarının bir göstergesi olan zincir reaksiyonudur. Aktif oksijen türleri ve serbest radikaller son derece kısa ömürlü oldukları için insanlarda oksidatif stresin direkt ölçümü zordur.¹⁶² Bunun yerine, oksidatif süreç ürünleri ölçülmektedir.

Lipit peroksidasyonu ürünleri, Yoshioka ve arkadaşlarının geliştirdiği bir yöntem¹⁶³ ile kanda MDA üretiminin bir göstergesi olarak ölçülmüştür. MDA' nın asidik koşullar altında tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifi ile reaksiyonu sonucu pembe renkli bir ürün oluşmaktadır ve metod, oluşan pembe renk absorbansının 532 nm de spektrofotometrik ölçümü esasına dayanmaktadır. Sonuçlar, nmol MDA/ml olarak verilmiştir.

Reaktifler

- % 20 Trikloroasetik asit
- % 0.67 Tiyobarbitürik asit
- n-butanol
- 20 nmol/ml stok standart: 25 µl 1,1,3,3-tetraetoksipropen 100 ml' ye deiyonize su ile tamamlandı. Bu karışımdan 1 ml alınarak %1 Sülfürik asit ile 50 ml' ye tamamlandı ve 2 saat oda ısısında bekletildi.

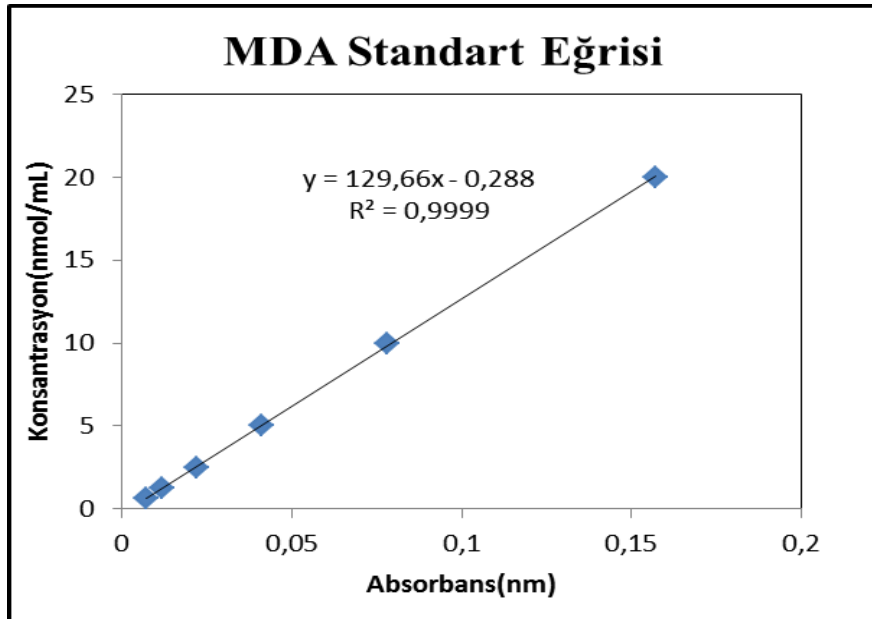
Deneyin Yapılışı

1. Standart olarak stok standarttan 0.625 nM, 1.25 nM, 2.5 nM, 5 nM, 10 nM' lik 1,1,3,3 tetraetoksipropen (TEP) hazırlandı. % 20 TCA ve % 0.67 TBA çözeltileri hazırlandı.
2. Numune ve standartlar için tüpler hazırlandı. 125 µl serum ve standartlar üzerine sırasıyla; 625 µl TCA ve 250 µl TBA

eklenerek vortekslendi. Tüpler, 90 °C' deki sıcak su banyosunda 30 dk bekletildi ve sonrasında hemen soğutuldu. Tüplere 1 ml n-butanol eklendi ve 3000 x g' de + 4 °C'de 5 dk santrifüj edildi.

3. Santrifüj sonrası süpernatantlardan 120 µl alınarak plaka kuyucuklarına konuldu ve spektrofotometrede n-butanole karşı 532 nm' de okundu.

4. Numunelerdeki MDA değerleri standart eğri üzerinden (Grafik 1) hesaplanarak, nmol/ml olarak ifade edildi.



Grafik 1. MDA Standart Eğrisi.

3.2.2. Serum AOPP Düzeylerinin Ölçümü

Serum AOPP düzeylerinin ölçümü Witko-Sarsat ve arkadaşlarının tanımladığı spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır.

Metodun prensibi, plazma/serumda bulunan uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm' de ölçülmesi esasına dayanır. Bu yöntemle göre; AOPP oluşumu klorlu oksidanların (kloraminler ve hipokloröz asit gibi) oluşumu ile indüklenmektedir. Bu sebeple konsantrasyonu da bunlara korele olarak değişir. AOPP konsantrasyonu ölçümünde bu ilişki nedeni ile Kloramin - T standart olarak kullanılmıştır.¹⁶⁴

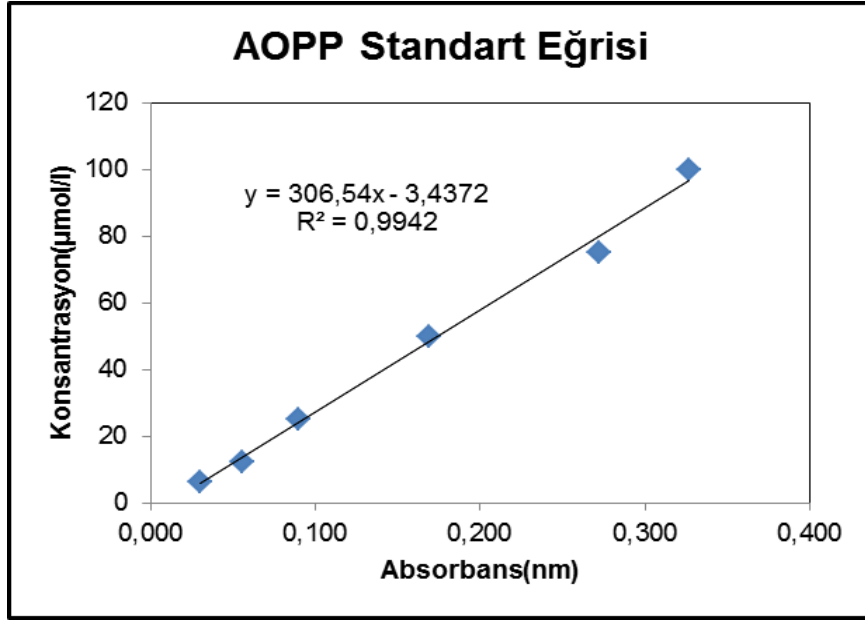
Reaktifler

- 20 mM PBS (Fosfat tampon solüsyonu, Ph: 7.4)
- 1.16 M KI (Potasyum iyodür)
- Asetik asit % 100
- Kloramin-T (0-100 µM arasındaki konsantrasyonlarda standart olarak hazırlandı).

Deneyin Yapılışı

1. 200 µl serum 1:5 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile dilüe edildi. Linearite sınırı üzerine çıkmayan durumda, 40 µl serum üzerine 160 µl PBS reaktifi eklenip üzerine 10 µl KI ve 20 µl asetik asit eklenerek numuneler vortekslendi ve 340 nm absorbansta PBS' e karşı spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.
2. 100 µmol/l, 75 µmol/l, 50 µmol/l, 25 µmol/l, 12.5 µmol/l, 6.25 µmol/l' lik Kloramin - T standartları da numune gibi çalışıldı. Linearite sınırının üzerinde çıkan serumlar dilüe edilerek çalışıldı.

Sonuçlar standart eğri üzerinden (Grafik 2) hesaplanarak, µmol/l kloramin eş değeri olarak ifade edildi.



Grafik 2. AOPP Standart Eğrisi.

3.2.3. Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümü

Serum IL-6 düzeyleri, Diasource marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No: KAP1261) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler

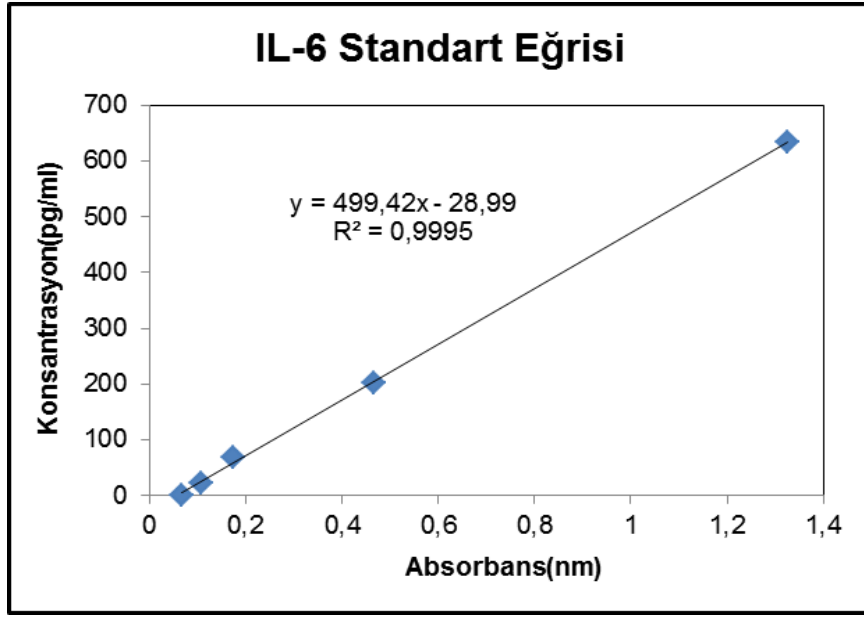
- Kalibratör (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan altı adet kalibratör)
- Kontrol (Her biri 1ml deiyonize su ile hazırlanacak olan iki adet kontrol)
- Örnek seyreltici (Her biri vialler üzerinde yazan miktar kadar deiyonize su ile hazırlanacak olan üç adet örnek seyreltici)

- Yıkama solüsyonu (10 ml hacimli bir adet vial; 1990 ml deiyonize su eklenip magnet kullanılarak karıştırılır.)
- Konjugat (Kullanıma hazır 11 ml hacimli bir adet vial)
- İnkübasyon tamponu (Kullanıma hazır 11 ml hacimli bir adet vial)
- Kromojen TMB solüsyonu (Kullanıma hazır 25 ml hacimli bir adet vial)
- Durdurma solüsyonu (Kullanıma hazır 25 ml hacimli bir adet vial)

Çalışma Prosedürü

1. Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon tamponu koyulur.
2. Kalibratörler (0 pg/ml, 23.3 pg/ml, 68 pg/ml, 201 pg/ml, 633 pg/ml, 2560 pg/ml), kontroller (L ve H) ve tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara koyulur.
3. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
4. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
5. Tüm kuyucuklara 100 µl anti-IL-6-HRP konjugat ve 50 µl örnek seyreltici koyulur.
6. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
7. 400 µl Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
8. Yıkamayı takiben, 15 dk içinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojen koyulur.
9. 15 dk oda ısısında, karanlıkta, çalkalayıcıda inkübe edilir.
10. Tüm kuyucuklara 100 µl durdurma solüsyonu koyulur.
11. 450 nm ve 490 nm dalga boyunda absorbands ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğri üzerinden (Grafik 3) hesaplanarak, pg/ml olarak ifade edildi.



Grafik 3. IL-6 Standart Eğrisi.

3.2.4. Serum HA Düzeylerinin Ölçümü

Serum HA düzeyleri, Cusabio marka hazır ticari elisa kiti (Katalog No: CSB-E04805h) ile kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

Reaktifler

- Standart (2 adet) (10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml, 0.312 ng/ml, 0.156 ng/ml, 0 ng/ml' lik standartların oluşturulması için Örnek seyreltici ile dilüsyon yapılır.)

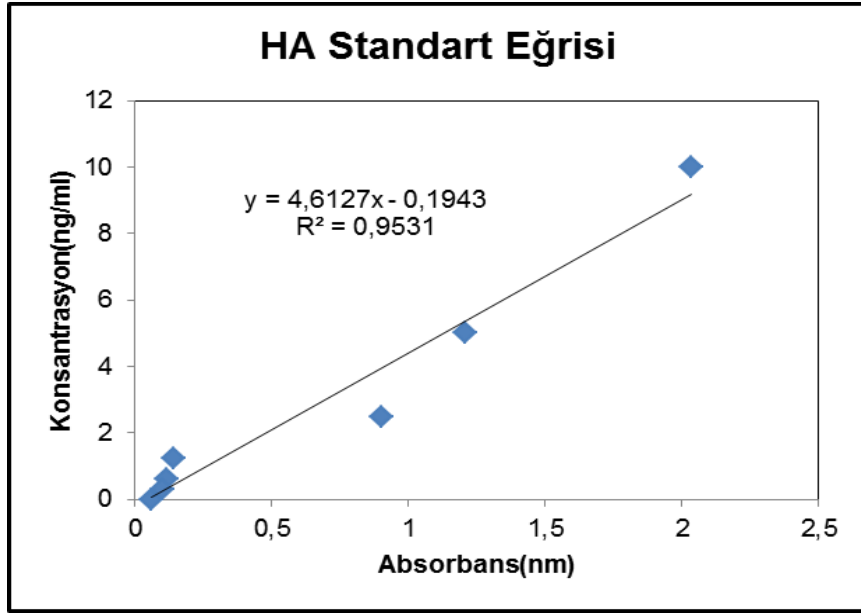
- ✦ Biotin-antikor (1x120 µl) (Biotin-antikor çalışma solüsyonu hazırlamak için; Biotin-antikor 1:100 oranında dilüe edilecek şekilde 20 µl biotin-antikor üzerine 1980 µl Biotin-antikor seyreltici eklenir.)
- ✦ HRP-avidin (1x120 µl) (HRP-avidin çalışma solüsyonu hazırlamak için; HRP-avidin 1:100 oranında dilüe edilecek şekilde 20 µl HRP-avidin üzerine 1980 µl HRP-avidin seyreltici eklenir.)
- ✦ Biotin-antikor seyreltici (1x10 ml)
- ✦ HRP-avidin seyreltici (1x10 ml)
- ✦ Örnek seyreltici (1x20 ml)
- ✦ Yıkama tamponu (1x20 ml) (Yıkama solüsyonu hazırlamak için, Yıkama tamponu 1:25 oranında dilüe edilecek şekilde 20 ml yıkama tamponu üzerine toplamda 500 ml olacak şekilde 480 ml deiyonize su eklenir.)
- ✦ TMB substratı (1x10 ml)
- ✦ Durdurma solüsyonu (1x10 ml)

Çalışma Prosedürü

1. Standartlar, kör ve/veya tüm numunelerden 100 µl kuyucuklara koyulur. Bant ile kapatılan plaka 37 °C' de 2 saat inkübe edilir.
2. Tüm kuyucuklardaki sıvı alınır, yıkama işlemi yapılmaz.
3. Her bir kuyucuğa 100 µl Biotin-antikor çalışma solüsyonu koyulur. Yeni bir bant ile kapatılan plaka 37 °C' de 1 saat inkübe edilir.
4. 200 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapılır.
5. Her bir kuyucuğa 100 µl Biotin-avidin çalışma solüsyonu koyulur. Yeni bir bant ile kapatılan plaka 37 °C' de 1 saat inkübe edilir.

6. 1 saat oda ısısında, çalkalayıcıda inkübe edilir.
7. 200 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapılır.
8. Her bir kuyucuğa 90 µl TMB substrat koyulur. Yeni bir bant ile kapatılan plaka 37 °C' de 1 saat inkübe edilir.
9. Yeni bir bant ile kapatılan plaka 37 °C' de 15–30 dk karanlıktan korunarak inkübe edilir.
10. Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu koyulur.
11. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapılır.

Sonuçlar standart eğriden (Grafik 4) hesaplanarak, ng/ml olarak ifade edildi.



Grafik 4. HA Standart Eğrisi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Elde edilen verilerin sunumu için ortalama, standart hata kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ilk olarak parametrik test koşullarının (Denek sayısı ve normal dağılıma uygunluğu) sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi (anlamlılık düzeyi) olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan hastaları, bir stenoz skorlaması olan Gensini skorlama sistemi ile hastalığın derecesine göre iki gruba ayırdık. Gensini skoru en az 20 olan ve koroner anjiyografide en az bir major epikardiyal koroner arterinde en az %50 darlık saptanan bireyleri hasta grubu (Grup-I) olarak; Gensini skoru 20' den düşük olan ve koroner anjiyografi sonucu normal olan bireyleri kontrol grubu (Grup-II) olarak belirledik.

Oksidatif stres ve inflamasyon ile koroner arter hastalığının ciddiyet derecesi ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak ve sorgulamak amacıyla, çalışmada yer alan bireylerin serumlarında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve AOPP düzeylerinin, inflamatuvar belirteçlerden ise HA ve IL-6 düzeylerinin gruplar arasında oluşan farklarını inceledik.

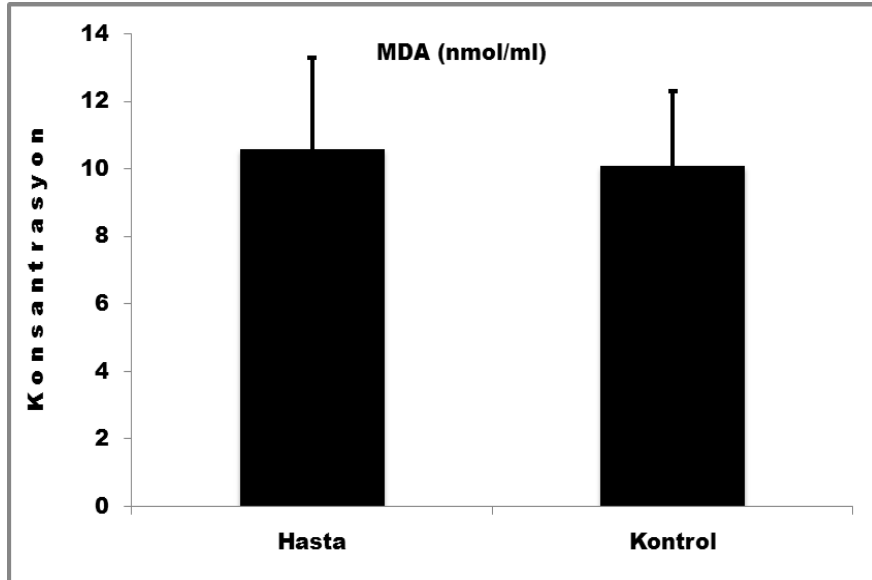
Çalışma sonrasında yapılan ön incelemeler ışığında sonuçların doğru değerlendirilmesi amacı ile mide kanseri saptanan 1 hasta, romatoid artrit saptanan 2 hasta, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu saptanan 1 hasta, steroid grubu ilaç kullanımı saptanan 1 hasta, kronik böbrek yetmezliği saptanan 1 hasta ve kontrolsüz diyabet ve sigara kullanımı saptanan 3 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, çalışmaya hasta grubundan 63, kontrol grubunda 62 hasta olmak üzere, 125 katılımcı (46 kadın, 79 erkek) alındı.

Çalışmamızdaki her iki gruba ait MDA, AOPP, IL-6 ve HA düzeylerinin yer aldığı istatistiksel sonuçlar Tablo 3 ve Tablo 4' de gösterilmektedir.

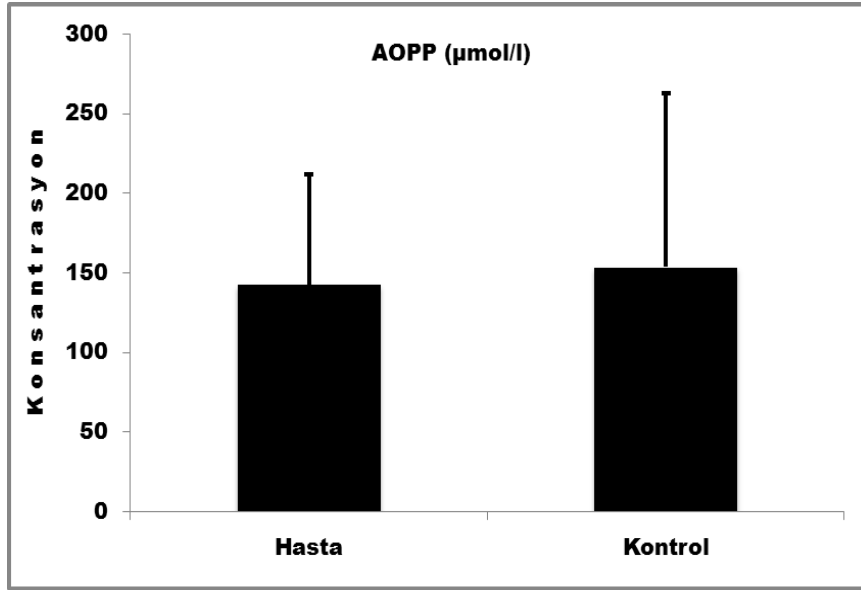
Tablo 3. Serum MDA ve AOPP düzeyleri (ortalama±standart hata).

	Gruplar		
Biyokimyasal Parametreler	Hasta Grubu (Gensini skoru ≥ 20)	Kontrol Grubu (Gensini skoru < 20)	P
MDA (nmol/ml)	10.6 ± 2.7	10.1 ± 2.2	0.383
AOPP (μmol/l)	142.7 ± 69.6	153.6 ± 109.3	0.811

Serum MDA ve AOPP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Serum MDA ve AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama±standart hata) grafiksel olarak Grafik 5 ve Grafik 6’ da gösterilmektedir.



Grafik 5. Serum MDA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama±standart hata).



Grafik 6. Serum AOPP düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama±standart hata).

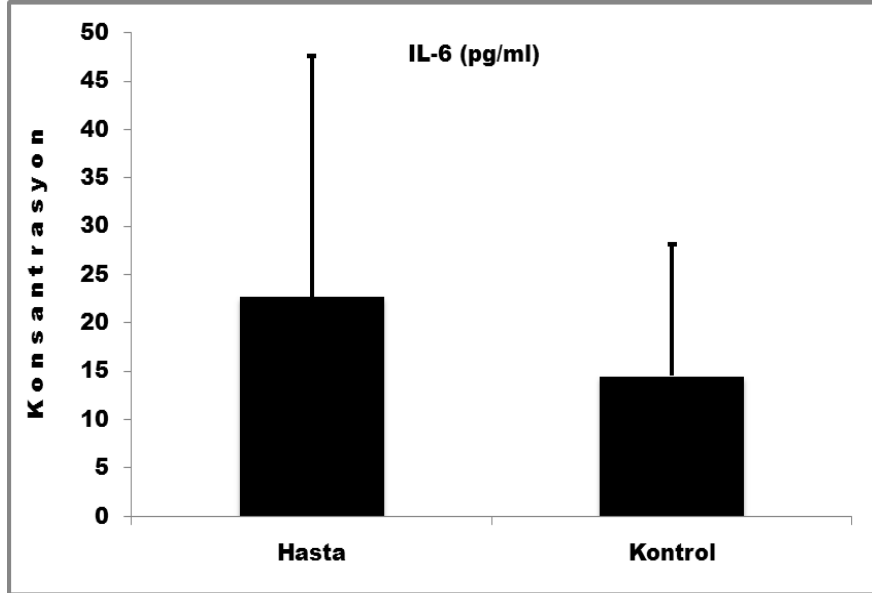
Tablo 4. Serum IL-6 ve HA düzeyleri (ortalama±standart hata).

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar		P
	Hasta Grubu (Gensini skoru ≥ 20)	Kontrol Grubu (Gensini skoru < 20)	
IL-6 (pg/ml)	22.7 ± 24.9	14.5 ± 13.6	0.022
HA (ng/ml)	1.9 ± 2.2	1.2 ± 1.1	0.016

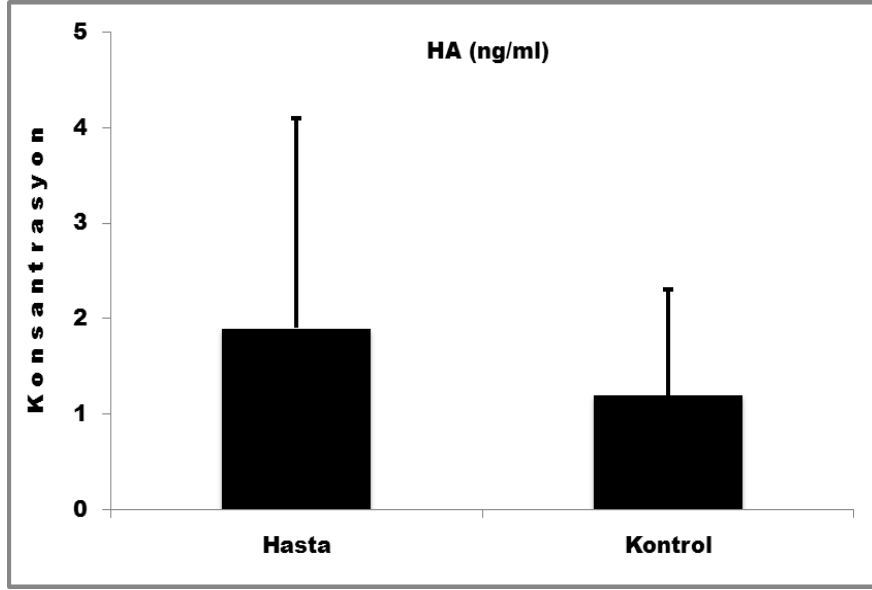
Serum IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmiştir. Böylece gruplar arasında IL-6 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. (p=0.022)

Serum HA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmiştir. Serum HA düzeylerinin, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturduğu saptanmıştır. ($p=0.016$)

Serum IL-6 ve HA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama $\pm$ standart hata) grafiksel olarak Grafik 7 ve Grafik 8’ de gösterilmektedir.



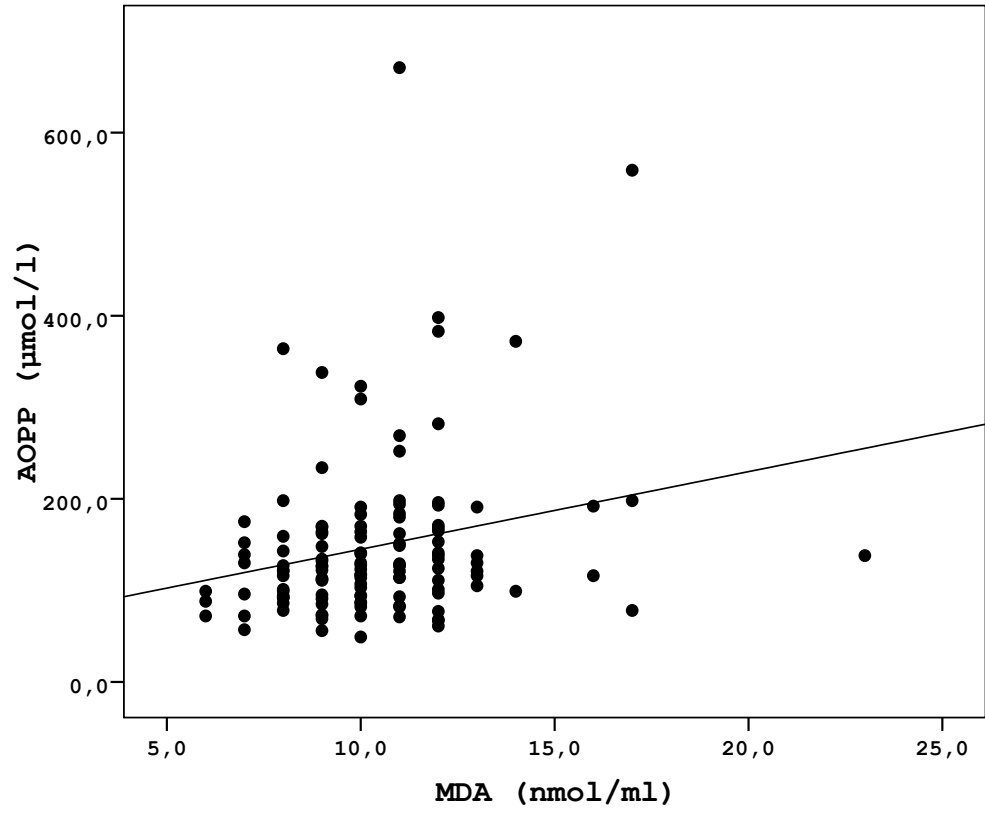
Grafik 7. Serum IL-6 düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama $\pm$ standart hata).



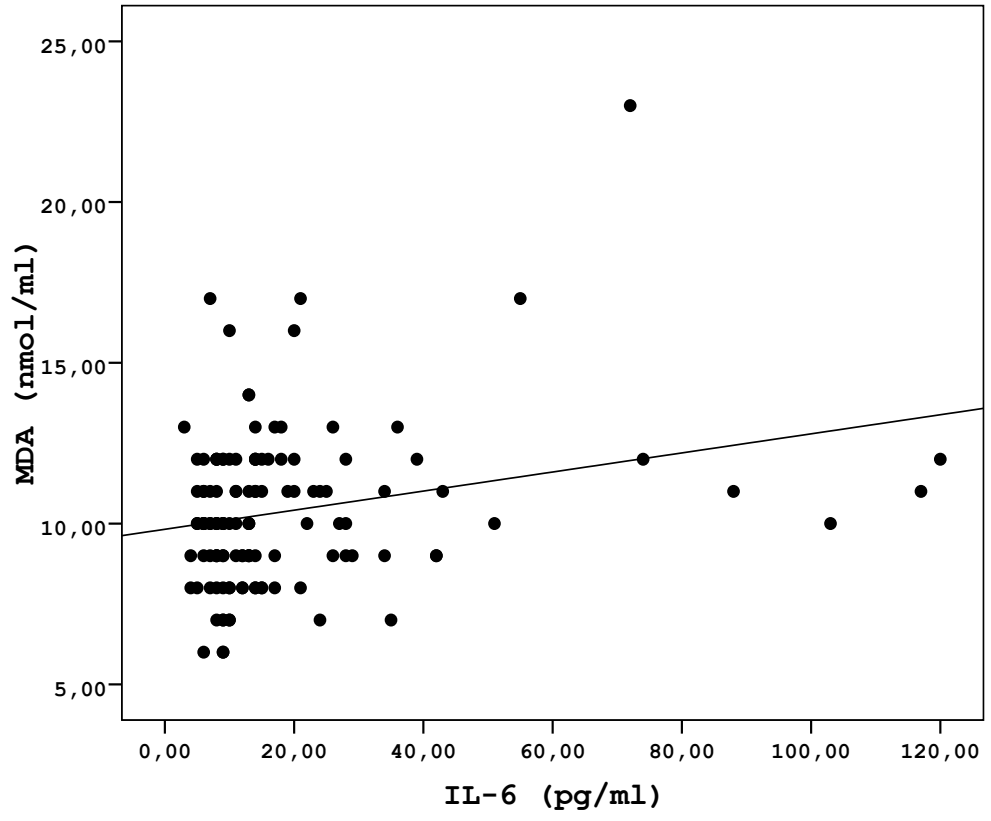
Grafik 8. Serum HA düzeylerinin gruplar arasındaki farkı (ortalama±standart hata).

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirmesi sonucunda MDA ile AOPP arasında ($r=0.230$, $p<0.01$) ve MDA ile IL-6 arasında ($r= 0.200$, $p<0.05$) düşük düzeyde pozitif, anlamlı korelasyon, MDA ile HA arasında ise çok düşük düzeyde negatif, anlamlı olmayan korelasyon ($r=-0.091$, $p>0.05$) olduğu gözlenmiştir.

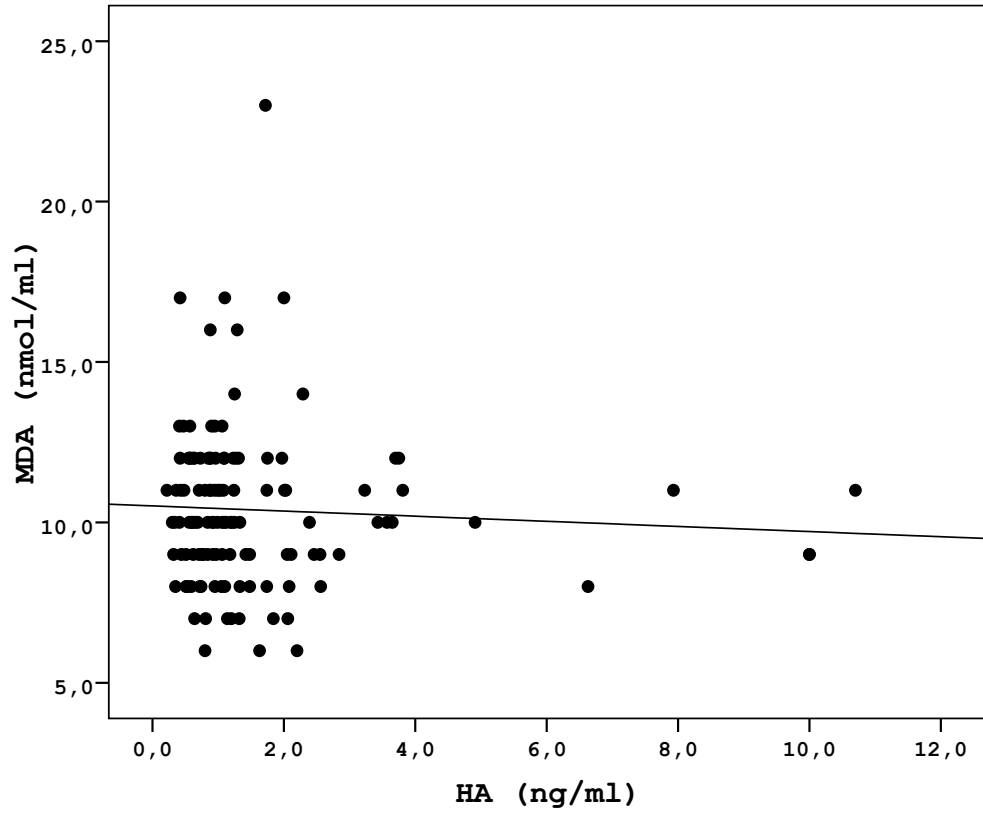
Çalışmamızda aralarında korelasyon saptanan parametrelerin korelasyon grafikleri Grafik 9, Grafik 10 ve Grafik 11’ de gösterilmiştir.



Grafik 9. AOPP ile MDA arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r=0.230$, $p<0.01$).



Grafik 10. MDA ile IL-6 arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r=0.200$, $p<0.05$)



Grafik 11. MDA ile HA arasındaki korelasyonun grafiksel olarak gösterimi ($r=-0.091$, $p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle koroner arter hastalığı tüm dünyada en başta gelen ölüm nedenidir. Bu durum özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde yer alan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, yaş, obezite, sigara gibi birçok geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, oksidatif stres ve inflamasyon da son derece önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.³

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için önemli olarak kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların büyük çoğunluğu, ateroskleroz komplikasyonlarına bağlı olarak oluşmaktadır.² Ateroskleroz genellikle lipidler, fibröz elementler ve arter duvar içindeki inflamatuvar hücrelerin ve moleküllerin birikimi ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır.⁴ Koroner arter aterosklerozu, koroner arter hastalığının başlıca nedenidir ve miyokard iskemisi ile ortaya çıkan, normal kan akımı bozukluğu veya tıkanmaya yol açan koroner arter duvarları içinde aterosklerotik değişikliklerin varlığını ifade eder.¹⁴⁸

Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon; aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde esas olarak rol oynamaktadırlar.⁵ Oksidatif stres ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalıkların farklı bulgularında yer almaktadır. Bunların meydana gelmesi kısmen, transkripsiyonel habercileri aktive eden ve somut bir biçimde endotelial

disfonkiyona, aterosklerozun başlatılması ve ilerlemesine, iskemik reperfüzyon sonrasında geri dönüşümsüz hasara katkıda bulunan reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı üretiminden kaynaklanmaktadır.⁶

Oksidatif stres, aterom oluşumuna yol açan dislipidemi, LDL oksidasyonu, endotel disfonksiyonu, plak rüptürü, miyokardiyal iskemik hasar ve tekrarlayan trombozun da yer aldığı akut trombotik olaylar ve ateroskleroz patofizyolojisindeki önemli basamakların çoğunda tespit edilmiştir. Yüksek kan basıncı, diyabet ve sigara kullanımı, vazokonstrüksiyon ile ilişkili hastalığın klinik sekelleri, tromboz, plak rüptürü ve vasküler yeniden modellenme gibi çeşitli koroner arter hastalığı risk faktörleri ile oksidatif stresin rolü arasındaki bağlantı Moreno ve Fuster tarafından kabul edilmiştir⁷, ancak spesifik bir terapötik hedef olarak tanınması, oksidatif stres hipotezinin önemini göstermektedir.¹⁵²

Çalışmamızda, lipit peroksidasyon belirteçlerinden serum MDA düzeylerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.383$, $p<0.05$).

Stevuljevic JK ve ark.'nın 2007 yılında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilen 188 koroner kalp hastası (en az bir ana koroner arterde %50 den fazla tıkanıklığı olan (KAH+) 141 hasta, %50 den az tıkanıklığı olan (KAH-) 47 hasta) ve 197 sağlıklı katılımcı (kontrol grubu) ile yaptıkları çalışmada plazma MDA düzeyleri ($\mu\text{mol/l}$)

KAH+ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, KAH- grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.³

Kanbağı Ö ve ark., anjiyografik incelemeler sonucu tespit edilen 50 koroner arter hastası ve 17 sağlıklı birey ile yaptıkları bir çalışmada ölçülen serum MDA düzeylerinin koroner arter hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir farklılık oluşturmadığını bulmuşlardır.¹⁶⁵

Kırımlı Ö ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada koroner anjiyografi uygulanan 86 hastadan 62' sinde KAH saptanırken (KAH+), 24' ünde koroner damarlar normal bulunmuş (KAH-) ve KAH+ hastalarda plazma MDA düzeylerini (mmol/ml) KAH- hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.¹⁶⁶ Ayrıca yaptıkları başka bir çalışmada KAH+ hastalarda ve KAH+ diyabetiklerde MDA düzeylerinin yükseldiğini ve bu yükselmenin diyabetik hastalarda daha belirgin olduğunu bulmuşlardır.¹⁶⁷

Cavalca V ve ark.'nın yaptıkları 40 koroner arter hastası (18' i kronik stabil anjina, 22' si unstabil anjina) ve 70 sağlıklı katılımcının olduğu bir çalışmada; plazma serbest ve total MDA düzeylerini ($\mu\text{mol/l}$) ölçmüşler ve her iki parametre düzeyini de koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.¹⁶⁸

Movahed A ve ark.'nın 2011 yılında anjiyografik olarak koroner arter hastası olduğu tespit edilen, ayrıca belirgin hiperlipidemi ve tip II diyabet öyküsüne sahip 38 katılımcı (hasta grubu) ve koroner arterleri

normal olarak tespit edilen 60 katılımcı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 98 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada plazma MDA düzeylerini (nmol/ml) hasta grubunda 12.19($\pm$ 0.68), kontrol grubunda ise 5.68($\pm$ 0.45) bulmuşlardır ($p<0.0001$).¹⁶⁹

Bhat MA ve ark., 2012 yılında 31 koroner arter hastası ve 19 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada serum MDA düzeylerini (μ mol/l) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada koroner arter hastalarından 20' sinin alkol kullandığı ve aşırı kilolu olduğu da belirtilmektedir.¹⁷⁰

Surekha RH ve ark., 150 sağlıklı birey ve anjiyografik olarak miyokard infarktüsü geçirdiği tespit edilen (98' i hipertansiyon ve 48' i diyabet hastası olan, 50 ' si sigara, 33' ü alkol kullanan) 150 birey olmak üzere toplam 300 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada plazma MDA düzeylerini (nmol/ml) hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.¹⁷¹

Rajesh KG ve ark.' nın 2011 yılında anjiyografik olarak miyokardiyal infarktüs ve koroner arter hastalığı tespit edilen, ayrıca 54' ü sigara kullanan ve 57' si diyabetik olan 120 hasta ve 120 sağlıklı birey olmak üzere toplam 240 katılımcı ile yaptıkları çalışmada plazma MDA düzeylerini (nmol/ml) hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.¹⁷²

Khan MA ve Baseer A.'nın yaptıkları bir çalışmada 19' u sigara kullanan ve 10' u sigara kullanmayan olacak şekilde iki gruba ayrılan 29 erkek hastanın yer aldığı 46 koroner kalp hastasının, kontrol grubu olarak da 50 sağlıklı katılımcının serum MDA düzeylerini ölçmüşler. Serum MDA düzeyleri, koroner kalp hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; sigara kullanan koroner kalp hastalarında da sigara kullanmayan koroner kalp hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁷³

Serdar Z ve ark., 1999 yılında anjiyografi sonucu koroner arter hastalığı tanısı konmuş 177 katılımcı (74' ü sigara içmeyen, 103' ü sigara içen) ile yaptıkları bir çalışmada, serum MDA düzeylerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır.¹⁷⁴ 2001 yılında 92 katılımcı ile yaptıkları başka bir çalışmada; katılımcıları sağlıklı kontrol grubu (n=40), tip II diyabetik grubu (n=20) ve KAH saptanan tip II diyabetik grubu (n=32) olmak üzere üç gruba ayırmışlar ve gruplar arasında serum MDA düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum MDA düzeylerini KAH saptanan tip II diyabetik grubunda komplikasyon gelişmeyen tip II diyabetik grubuna göre; komplikasyon gelişmeyen tip II diyabetik grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.¹⁷⁵

Literatürde yer alan bu çalışmalardan ilk ikisinin sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklerken diğer çalışma sonuçlarının bizim çalışma sonuçlarımızla çeliştiğini görmekteyiz. Bu ortaya çıkan çelişkili sonuçların çalışmada yer alan katılımcılar için seçilen kriterler ve yöntemler arasındaki farklılıklar nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Özellikle oksidatif stresi arttıran sigara kullanımı ve diyabet öyküsü bizim hasta grubumuzda yoktu. Bizim çalışmamızda ateroskleroz gelişiminde rolü olan oksidatif stresin kanda spektrofotometrik yöntemle tespit edilecek bir farklılık oluşturmadığını gözlemledik.

Proteinlerin in vivo olarak oksidatif modifikasyonu; reseptör, sinyal transdüksiyon mekanizması, taşıma sistemi ve enzimler gibi proteinleri içeren çeşitli hücrel fonksiyonları etkileyebilmektedir.¹²⁸ Proteinlerin oksidatif hasarı, oksidatif stres belirteçlerinden; proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) düzeylerindeki artış tarafından yansıtılmaktadır.¹²⁹

Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri, okside plazma proteinleri, özellikle albümin tarafından taşınmaktadır, böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı olan bireylerde birikmektedir.¹³⁰

Kardiyovasküler hastalıklara yol açması bakımından lipit peroksidasyonun etkilerini açıklayan önemli literatür bilgilerine rastlanırken, protein oksidasyonu ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki hakkında oldukça az bilgiye rastlanmaktadır.¹⁷⁶

Çalışmamızda, protein oksidasyonu belirteçlerinden serum AOPP düzeylerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.811$, $p<0.05$).

Kalousová M ve ark.'nın 2005 yılında ateroskleroza olan 42 hasta ve 21 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada AOPP düzeyleri bakımından hasta grubu ve kontrol grubu arasında bizim çalışmamızı destekler şekilde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.¹⁷⁷

Kaneda H ve ark., 2002 yılında koroner arter hastalığı şüphesiyle anjiyografi uygulanarak 140'ının sağlıklı, 252'sinin koroner arter hastası olduğu tespit edilen toplam 392 katılımcı (230'u sigara kullanıcısı, 99'u diyabetik olan) ile yaptıkları bir çalışmada plazma AOPP düzeylerini ($\mu\text{mol/l}$) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ek olarak, dört gruba ayrılmış AOPP (hasta) düzeyleri ile Gensini skorları arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.¹⁷⁸

Yang XB ve arkadaşları kronik böbrek hastası ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları enine-kesitsel kohort çalışmasında, serum AOPP düzeylerini ($\mu\text{mol/l}$) karotid arter plakları olan hastalarda olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada serum AOPP düzeylerinin karotis arter intima-media kalınlığı ve ölçülmüş intima media alanı ile arasında güçlü ilişki saptanmış. Ek olarak; serum AOPP düzeyleri ile serum MDA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ve bu çalışmada serum AOPP düzeyleri ateroskleroz oluşumu ile yakın ilişkili bulunmuştur.¹⁷⁹

Skvarilová M ve ark., 2005 yılında koroner arter hastalığı olmayan 21 sağlıklı birey (Grup I), stabil anjina pektoris olan 23 birey (Grup II), ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu 28 birey (Grup

III) ve ST yükselmesi olan akut koroner sendromlu 22 birey (Grup IV) olmak üzere toplam 94 katılımcı (%18' inde kalp yetmezliği, %21' inde MI, %7' sinde revaskülarizasyon, %14' ü aktif sigara içicisi, % 71' inde hipertansiyon ve %29' unda diyabet olan) ile yaptıkları çalışmada serum AOPP düzeylerini (mmol/l) karşılaştırmışlardır. Sonuçta Grup-I ile Grup-II ve Grup-III arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Grup-I ile Grup-IV' ü ve Grup II ile Grup-IV' ü karşılaştırdıklarında ise Grup-I' de AOPP düzeylerini diğer iki gruba göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır ($p=0.02$).¹⁸⁰

Xi Liu S ve ark., yaptıkları bir çalışmada AOPP nin hiperkolesterolemik ratlarda aterosklerotik plak alanında spontan olarak üretildiği ve arttığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada tespit edilen ilişki hiperglisemi ve hiperkolesterolemi durumunda AOPP' nin arttığını göstermektedir.¹⁸¹

Danzig V ve ark.,' nın 2010 yılında 21 koroner arter hastası (5 diyabetik, sigara içici, 10 MI geçiren) ve 22 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 43 katılımcı ile yapmış oldukları çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası serum AOPP düzeyleri ($\mu\text{mol/l}$) ölçülmüştür. Serum AOPP düzeyleri, egzersiz öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış göstermiştir.¹⁸²

Descamps-Latscha B ve ark., aterosklerotik kardiyovasküler olay geçiren hasta grubu olarak değerlendirilen 21 birey ile kontrol grubu olarak değerlendirilen 59 birey olmak üzere toplam 80 prediyaliz üremik

hastası ile yaptıkları çalışmada plazma AOPP düzeylerini ölçmüşler ve hasta grubunda AOPP düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır ($p<0.0002$).¹⁸³

Bizim çalışma sonuçlarımızla çelişen bu çalışma sonuçlarının farklı olmasının, çalışmalara dahil edilen katılımcıların sayı bakımından farklı olmasından, risk faktörleri göz önüne alınarak çalışmaya dahil edilme ya da edilmeme kriterleri arasındaki farklılıklardan ve AOPP analizi için seçilen yöntemler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Koroner arter hastalığında (KAH) inflamasyonun rolünü destekleyici kapsamlı bir literatür bulunmaktadır. İnflamasyon, koroner arter hastalığının (KAH) ilerlemesinde önemli bir belirteç olduğu gibi aterosklerotik plağın başlatılması ve ilerlemesinin, plak rüptürü ve aterotrombozun, özellikle oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı bilinen tekrarlayan trombozun dahil olduğu koroner arter hastalığının hemen her alanında rol oynayan önemli bir faktördür.^{156,157}

Ateroskleroz, damar duvarında süregelen bir dizi inflamatuvar yanıtlar ve immün reaksiyonlardan meydana gelen inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁶ Aterosklerotik lezyonlar, inflamatuvar yanıtları koordine eden ve etkileyen bağışıklık hücreleri ile doludur. Aterosklerozun başlangıçtaki lezyonları; sitokinleri üreten ve salgılayan makrofajlar ve T hücrelerinden oluşmaktadır.¹⁵⁸ Bağışıklık hücreleri erken aterosklerotik lezyonlarda baskındır, onların efektör molekülleri lezyonların ilerlemesini

hızlandırmaktadır ve inflamasyonun aktivasyonu, akut koroner sendromları ortaya çıkarabilmektedir.¹⁴⁹ Bu nedenle interlekin-1, -6, -18 ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyleri koroner arter hastalığı olan hastaları değerlendirmek için kullanılmaktadır.¹⁸⁴

İnterlekin-6 (IL-6) aterosklerotik vasküler hastalığın klinik seyrinde ve patogenezinde rol oynadığı bildirilen önemli bir inflamatuvar mediyatördür. Yüksek IL-6 düzeyleri koroner arter hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. IL-6 stabil ya da anstabil koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış ölüm yüzdesinin güçlü ve bağımsız bir belirtecidir. Ayrıca artmış IL-6 düzeyleri; kardiyovasküler hastalık yokluğunda, sağlıklı bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü riski ve kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur.⁸

Souza JR ve ark., anjiyografik bulgulara göre koroner arter hastalığı ve stabil anjina pektoris olan diyabetik 36 birey, ST yükselmesi bulunmayan akut koroner sendromu olan diyabetik 38 birey, diyabetik olmayan akut koroner sendromlu 22 birey ve diyabetik olmayan kronik koroner sendromlu 16 birey olmak üzere toplam 112 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada serum IL-6 düzeylerini ölçmüşler. Sonuç olarak; hem diyabetik hem de diyabetik olmayan akut koroner sendromlu bireylerde serum IL-6 düzeylerini kronik koroner sendromlu olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.¹⁸⁴

Kuo LT ve ark.' larının 2008 yılında, anlamsız koroner plak grubu (n=77), basit koroner plak grubu (n=15) ve kompleks koroner plak

grubu (n=43) şeklinde üç gruba ayrılan stabil koroner arter hastalığı olan 135 katılımcı ile yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeylerini (ng/l) ölçmüşler ve sonuç olarak kompleks koroner plak varlığını, serum IL-6' nın yüksek konsantrasyonları ile ilişkili bulmuşlardır.¹⁸⁵

Martins TB ve ark., anjiyografik bulgulara göre koroner arter hastalığı olmayan 199 birey, koroner arter hastalığı olan 686 birey (186' sı MI ya da ölümü içeren kardiyovasküler olay geçiren) olmak üzere toplam 885 katılımcı ile yaptıkları çalışmada plazma IL-6 düzeylerini (pg/ml) karşılaştırmışlar ve koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.¹⁸⁶

Kardiyovasküler hastalık semptomları bulunmayan 356 birey (HIV enfeksiyonu ve kokain kullanımı olan) Lai S ve ark. tarafından 2003-2007 yılları arasında, subklinik ateroskleroz ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı gözleme dayalı bir çalışmaya alındı. Çoklu regresyon analizlerine göre, serum IL-6 düzeyleri (pg/ml), asemptomatik/sessiz KAH riski; koroner kalsifikasyon ve anlamlı koroner stenoz ve plak varlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁷

Heinisch RH ve ark., 2005 yılında kardiyovasküler hastalığı olmayan 20 birey (Kontrol), stabil anjina pektoris olan 20 birey (SA), akut koroner sendromlu 20 birey (ACS) olmak üzere toplam 60 katılımcı ile yaptıkları çalışmada plazma IL-6 düzeylerini (pg/ml) karşılaştırmışlardır. Plazma IL-6 düzeylerinin stabil anjina pektoris olanlar ve kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında akut koroner sendromu olan katılımcılarda yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁸⁸

Tanındı A ve ark., 2011 yılında yılında koroner arter hastalığı olmayan 30 birey (kontrol), stabil anjina pektoris olan 34 birey, anstabil anjina pektoris olan 29 birey, ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü geçiren 16 birey ve ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü geçiren 25 birey olmak üzere 5 gruba ayrılan toplam 134 katılımcı ile yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeylerini (pg/ml) karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak; IL-6 düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmış olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeylerini stabil anjina pektoris olanlar dışında diğer tüm gruplarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p=0.02$).¹⁸⁹

Samborska-Sablik ve ark.'nın 2011 yılında, kardiyak arrest geçirdikten sonra hayatta kalarak taburcu edilen 25 hasta ve kardiyak arrest geçirdikten sonra yatış sırasında ölen 21 hasta olmak üzere toplam 46 katılımcı ile yaptıkları çalışmada plazma IL-6 düzeyleri (IU/ml), kardiyak arrest geçirdikten sonra ölen hastalarda taburcu edilenler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁹⁰

Mevcut literatürde yüksek düzeylerdeki IL-6'nın artmış sayıda koroner arter olaylar ve akut koroner sendromlu ve stabil anjina pektoris geçiren hastalardaki ölüm oranı artışı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.^{191,192}

Gündoğdu F ve ark.'nın 2007 yılında anjiyografik bulgulara göre sınırlı koroner arter hastalığı olan 65 birey ve yaygın koroner arter hastalığı olan 50 birey olmak üzere toplamda 115 katılımcı ile yaptıkları çalışmada, ölçümü yapılan plazma IL-6 düzeyleri (pg/ml), sınırlı koroner arter hastalığı olan bireylerde yaygın koroner arter hastalığı olanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Artmış IL-6 düzeyleri ile inflamatuvar sistem ile KAH yaygınlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir.¹⁹³

Özdemir Ö ve ark.'nın yapmış olduğu toplam 294 katılımcının bulunduğu vaka-kontrol çalışmasında, anjiyografik bulgulara göre stabil akut koroner sendromu saptananlar (Grup I) ve stabil anjina pektoris saptananlar (Grup II) şeklinde iki gruba ayrılmış ve koroner arter hastalığı olanlarda IL-6 gen varyantının etkisi incelenmiştir. Ortalama IL-6 düzeylerinin Grup I' de Grup II' ye kıyasla anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır.¹⁹⁴

Çalışmamızda, inflamatuvar belirteçlerden serum IL-6 düzeylerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.022$, $p<0.05$). Serum IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır. Diğer literatürlerde de görüldüğü gibi inflamasyon belirteçlerinden olan IL-6'nın artışı ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun rolünü kanıtlamakta ve kanda ölçülebilir düzeylerde artış ile bu parametrenin bir belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Ekstrasellüler matriksin önemli bir bileşeni olarak hyaluronik asit (HA)' in, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynadığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, aterosklerotik plağın proliferasyonu ve inflamasyonunda aktif bir modülatör olduğu son zamanlarda ortaya çıkmıştır. HA, aterosklerotik lezyonların aktif regülatör bileşenidir. HA, vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve trombositler ile etkileşime girerek aterogenezi geliştirmektedir. HA' in plak stabilitesini değiştirebildiği çeşitli mekanizmalar vardır. Hücre göçü ve proliferasyonunu, intraplak anjiogenezi ve lipit birikimini düzenler. Düz kas hücre göçü, potansiyel aterosklerotik plak stabilizasyonunu sağlayan HA birikimine bağlı olarak artmıştır. Diğer taraftan HA; lezyonlara inflamatuvar hücre toplanmasını ve aterosklerotik plaklarda lökosit göçü, hücre toplanmasını uyaran CD44 için önemli bir ligandır.⁹

Pek çok çalışma, aterogenezin hücre göçü ve mikroçevre inflamasyonunda önemli role sahip çeşitli ilerleyici aşamalarla karakterize bir durum olduğunu desteklemektedir. Her iki süreçte de hyaluronik asitin katkısı önemli olarak kabul edilmektedir. Arter duvarında, hyaluronik asit esas olarak fibroblast ve insan aortik düz kas hücreleri tarafından üretilmektedir. Hyaluronik asitin aortik düz kas hücrelerinin göçünü uyarma yeteneği üzerine yapılan bir çalışma, bu hücrelerin yalnızca; kinaz ERK 1/2 ve CD44 ile ilgili sinyal yolağını tetikleyen yüksek moleküler ağırlıktaki hyaluronik asit molekülüne duyarlı olduğunu göstermiştir. Hyaluronik asit ve CD44; aterogenezde LDL' nin içe alımı ve okside LDL' nin katılımında önemli rol oynamaktadırlar.^{195,196}

Cantillon D ve ark.'nın 2003 yılında koroner arter hastalığı olan 68 birey ve koroner arter hastalığı olmayan 31 birey olmak üzere toplam 99 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada serum hyaluronik asit düzeylerini (ng/ml) koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada akut miyokard infarktüsü ya da anstabil anjina pectoris geçiren koroner arter hastaları ile bu iki durumun oluşmadığı koroner arter hastaları arasında serum HA düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁹⁷

HA vasküler endotel hücreleri saran dinamik bir yapı olan endotelyal glikokaliksin, temel bir öğesidir. Endotel glikokaliks vasküler permeabilite bariyerinin temel bir belirleyicisi olarak bilinir. Deneysel modellerde glikokaliks entegrasyon kaybı pro-aterojenik olayların olduğu bilinen, geniş spektrumlu vasküler anomalilere yol açar. Hyaluronidaz ile hyaluronandan zengin glikokaliksin ortadan kaldırılması aterosklerotik hasarlara yol açan artmış vasküler permeabilite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Artmış plazma hyaluronan ve hyaluronanın yıkımında sorumlu olan hyaluronidaz düzeyleri; endotel glikokaliks hasarı, mikrovasküler hastalık varlığı ve diabetik bireylerde artmış 'karotid intima-media kalınlığı' ile ilişkili bulunmuştur.

Kucur M ve ark., 2009 yılında anjiyografik bulgulara göre koroner arter hastalığı olan bireylerde (n=109) ve koroner arter hastalığı olmayan bireylerde (n=53) hyaluronan metabolizması ve aktivitesinin indikatörü olarak plazma hyaluronidaz aktivitesini (mU/l) ölçmüşlerdir. Koroner arter hastalığı olan bireylerde plazma hyaluronidaz aktivitesi

koroner arter hastalığı olmayan bireylerin olduğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Bu çalışmada hyaluronidaz aktivitesi, aterosklerozda hyaluronanın rolünü yansıtan koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹⁸

Xi W ve ark., anjiyografik bulgulara göre koroner arter hastalığı olan 172 birey ve normal koroner anjiyografik bulgulara sahip 81 birey ile 2010 yılında yaptıkları çalışmada plazma HA düzeylerini (ng/ml) ölçmüşlerdir. Sonuç olarak; plazma HA düzeylerini koroner arter hastalığı olanlarda normal gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır.¹⁹⁹

Literatürde yer alan bu çalışmaların sonuçlarının bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarını desteklediğini görmekteyiz.

Çok sayıdaki kanıt, HA' in endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonu, inflamasyon ve sitokin salınımı gibi anjiogenez ve arteriogenezin çok çeşitli süreçlerine katıldığını göstermiştir. Ancak koroner arter hastalığında hyaluronik asitin rolünün araştırılması ve akut koroner sendromlarda tanısal yararlılıklar sağlanması bakımından daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, koroner arter hastalığı şüphesiyle koroner anjiyografi uygulanan hastalar, bir stenoz skorlaması olan Gensini skorlama sistemi ile hastalığın derecesine göre hasta ve kontrol grubu oluşturmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Oksidatif stres ve inflamasyon ile koroner arter hastalığının ciddiyet derecesi ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak ve sorgulamak amacıyla, çalışmada yer alan bireylerin serumlarında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve AOPP düzeylerinin, inflamatuvar belirteçlerden ise HA ve IL-6 düzeylerinin gruplar arasında oluşan farkları incelenmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre koroner arter hastalığının ciddiyet derecesi ve yaygınlığı ile inflamatuvar belirteçlerden HA ve IL-6 düzeyleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmektedir. Sonuçlar, koroner arter hastalığına inflamasyonda artışın eşlik ettiğini desteklemektedir. Yüksek HA ve IL-6 değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik ettiği gözlenmektedir. Sonuç olarak, HA ve IL-6 düzeylerinin koroner arter hastalığında erken teşhis belirteçleri olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlara göre oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve AOPP düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermemesinden ötürü koroner arter hastalığının ciddiyet derecesi ve yaygınlığı ile arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde de bu doğrultuda sonucumuzu destekleyen az

sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu sonuçların, risk faktörlerinin göz önüne alınarak çalışmaya dahil edilme ya da edilmeme kriterleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğerk risk faktörlerinin dışlanarak oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve AOPP düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin saptanması için daha geniş ölçekli ve çok sayıda çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Pakkal M, Raj V, Mccann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. Br J Radiol 2011;84 Spec No 3: 280-295.
2. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. Circ Res 2007;100:460–473.
3. Kotur-Stevuljevic J, Memonlimanovska V, Bogavac-Stanojevic N. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. Clin Biochem 2007;40: 1-7.
4. Benfato MS, Medeiros TM, Salomon TB. Coronary Artery Disease and Oxidative Stress. In: Chaikovsky I, Sydorova NN, editors. Coronary Artery Diseases. 1th. Croatia: InTech; 2012.p.1-23.
5. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. Kidney Int Suppl 2008;74(111):4-9.
6. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. Am J Cardiol 2008; 101: 58–68.
7. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(12): 2293–2300.
8. Gündoğdu F, Özdemir Ö,Sevimli S, Açikel M, Pirim İ, Karakelleoglu Ş, ve ark. Akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığının

ciddiyeti ile interlökin-6 polimorfizmi arasındaki ilişki. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35: 278-283.

9. Bot PT, Hoefer IE, Piek JJ, Pasterkamp G. Hyaluronic acid: targeting immune modulatory components of the extracellular matrix in atherosclerosis. Curr Med Chem 2008;15(8):786–791.

10. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, Maier KG. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. J Surg Res 2012;173(2):63-72.

11. Fearon IM, Faux SP. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. J Mol Cell Cardiol 2009; 47: 372-381.

12. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. Ann N Y Acad Sci. 1992;669:7-20.

13. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Phcog Rev. 2010; 4: 118–126.

14. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. Proc Nutr Soc 1987; 46: 13-26.

15. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. British Medical Bulletin 1993; 49(3): 481-493.

16. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. 1990;186:1-85.

17. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2003.
18. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Konya: Mimoza Basım;1995.s.4-113.
19. Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? J Lab Clin Med 1992;119(6):598-620.
20. Pacifici RE, Davies KJA. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. Gerontology 1991; 37: 166–80.
21. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Third Edition, Oxford: Oxford Science Publications; 2001.
22. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2009; 20(2): 79-83.
23. Martínez MC, Andriantsitohaina R. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. Antioxid Redox Signal 2009;11(3):669-702.
24. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: Oxidant/Antioxidant Status. British Journal of Nutrition 2001; 85(2): 67-74.
25. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91: 14-21.

26. Rice-Evans CA. Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. In: Rice-Evans CA and Burdore RH. Free Radical Damage and its Control. 1 st ed. Elsevier Science 1994; 131-153.
27. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. J Annals int med 1987;107: 526-545.
28. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. Dicle Tıp Dergisi 2008; 35(3):211-215.
29. Kappus H, Sies H. Toxic drug effects associated with oxygen metabolism: redox cycling and lipid peroxidation. Experientia 1981; 37(12): 1233-1241.
30. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90(17): 7915–7922.
31. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med 1991; 91(3C): 23-30.
32. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. Exp Nephrol. 1995; 3: 348-354.
33. Thomas CE, Aust SD. Free radicals and environmental toxins. Ann Emerg Med. 1986; 15(9):1075-1083.

34. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol* 2007; 53: 1-2.
35. Voss P, Engels M, Strosova M, Grune T, Horakova L. Protective effect of antioxidants against sarcoplasmic reticulum (SR) oxidation by Fenton reaction, however without prevention of Ca-pump activity. *Toxicol In Vitro* 2008; 22(7) 1726-1733.
36. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-180.
37. Davis KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem* 1987;262: 9895–9901.
38. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3th ed. Midsomer Norton, Avon: Oxford University Press; 1999.
39. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press;2007.
40. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33(2):110 -8.
41. Wolf R, Wolf D, RuoccoV. Vitamin E: The Radical Protector. *J of Eur Acad of Dermatol Venerol* 1998;10(2):103-117.
42. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41(12):1819-1828.
43. Battin EE, Brumaghim JL. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase and

metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2009;55(1):1-23.

44. Mandal S, Yadav S, Yadav S, Nema KR. Antioxidants: A Review. *J Chem & Pharma Res* 2009; 1(1):102-104.

45. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J* 1998; 135(1):115-120.

46. Halliwell B, Gutteridge JMC. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol Aspects Med* 1985;8(2):89–193.

47. Schiller HJ, Andreoni KA, Bulkley GB. Free radical ablation for the prevention of post-ischemic renal failure following renal transplantation. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 1083-1094.

48. Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 1986; 23(1):14-27.

49. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334 (22): 1448-1460.

50. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993; 1: 57 – 60.

51. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant Therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-159.
52. Maria CD, Robert JC Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coord Chem Rev* 2002;233–234:351–371.
53. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. London: Clarendon Press;1989.
54. Hazra B, Sarkar R, Biswas S, Mandal N. Comparative study of the antioxidant and reactive oxygen species scavenging properties in the extracts of the fruits of *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* and *Emblica officinalis*. *BMC Complement Altern Med* 2010;10: 20.
55. Chin KK, Trevithick-Sutton CC, McCallum J, Jockusch S, Turro NJ, Scaiano JC, et al. Quantitative determination of singlet oxygen generated by excited state aromatic amino acids, proteins, and immunoglobulins. *J Am Chem Soc* 2008;130(22):6912-6913.
56. Briviba K, Klotz LO, Sies H. Toxic and signaling effects of photochemically or chemically generated singlet oxygen in biological systems. *Biol Chem* 1997; 378: 1259-1265.
57. Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 1991; 42(4): 569 - 605.
58. Diplock AT. Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview. *Am J Chim Nutr* 1991; 53: 1895-1935.

59. Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol* 2007;152:838–854.
60. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(4): 381-389.
61. Jenner AM, Ruiz JE, Dunster C, Halliwell B, Mann GE, Siow RC. Vitamin C protects against hypochlorous Acid-induced glutathione depletion and DNA base and protein damage in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(4):574-80.
62. Malle E, Marsche G, Arnhold J, Davies MJ. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid. *Biochim Biophys Acta* 2006a;1761:392–415.
63. Messner MC, Albert CJ, Hsu FF, Ford DA. Selective plasmenylcholine oxidation by hypochlorous acid: formation of lysophosphatidylcholine chlorohydrins. *Chem Phys Lipids* 2006;144(1):34-44.
64. Aiyegoro OA, Okoh AI. Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of the aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC Comp Altern Med* 2010;10: 21.
65. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298(Pt 2): 294-258.
66. Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993; 88: 2451-2454.

67. Bergmann L, Kröncke KD, Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Cytotoxic action of IL-1 beta against pancreatic islets is mediated via nitric oxide formation and is inhibited by NG-monomethyl-L-arginine. *FEBS Lett.* 1992;299(1):103-106.
68. Champe PC, Harvey RA. *Biyokimya. Tokulugil S, Dirican M, Ulukaya E (Çev), 2.Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi; 1997.*
69. Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44(1): 6-13.
70. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002;30: 620-630.
71. Stewart VC, Heslegrave AJ, Brown GC, Clark JB, Heales SJR. Nitric oxide-dependent damage to neuronal mitochondria involves the NMDA receptor. *Eur J Neurosci* 2002; 15(3): 458-464.
72. Karataş Y. Endotel ve Nitrik oksit. In: Şan M (Eds). *Endotel ve sistemlerimiz. İstanbul: Printaş basım A.Ş; 2005.s.33-50.*
73. Song YS, Lee YS, Narasimhan P, Chan PH. Reduced oxidative stress promotes NF-kappaB-mediated neuroprotective gene expression after transient focal cerebral ischemia: lymphocytotropic cytokines and antiapoptotic factors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27: 764–75.
74. Barber SC and Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 629-641.

75. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
76. Kohen R. Skin antioxidants: Their role in aging and in oxidative stress-new approaches for their evaluation. *Biomed Pharmacother* 1999;53: 181–192.
77. Fleury C, Mignotte B, Vayssier JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie* 2002;84: 131–141.
78. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Mitochondrial decay in aging. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271: 165–170.
79. Halliwell B. Free radicals and antioxidant: a personal view. *Nutr Rev* 1994;52: 253-265.
80. Brunk UT, Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: Accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *Eur J Biochem* 2002;269: 1996–2002.
81. Canas PE. The role of xanthine oxidase and the effects of antioxidants in ischemia reperfusion cell injury. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1999;49:13–20.
82. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma* 2000;17: 871–890.
83. Shaul PW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase: Location, location, location. *Annu Rev Physiol* 2002;64: 749–774.

84. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000;18: 655–673.
85. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med* 2001;22: 189–216.
86. Babior BN, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002; 397: 342–344.
87. Hawkins CL, Brown BE, Davies MJ. Hypochlorite- and hypochlorite-mediated radical formation and its role in cell lysis. *Arch Biochem Biophys* 2001;395: 137–145.
88. Rodrigues MR, Rodriguez D, Russo M, Campa A. Macrophage activation includes high intracellular myeloperoxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292: 869–873.
89. Comporti M. Three models of free radical-induced cell injury. *Chem Biol Interact* 1989;72: 1–56.
90. Gracy RW, Talent JM, Kong Y, Conrad CC. Reactive oxygen species: The unavoidable environmental insult? *Mutat Res* 1999;428: 17–22.
91. Levine RL, Stadtman ER. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol* 2001;36: 1495–1502.
92. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997;272:19633–19636.

93. Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *J Bot* 2012;1-26.
94. Halliwell B, Chirico S. Lipid Peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57: 715-25.
95. Devasagayam TPA, Boloor KK, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian J Biochem Biophys* 2003;40(5):300–308.
96. Davies KJA. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life* 2000; 50(4-5):279-289.
97. Özel Y. Ratlarda karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarında grape seed proanthocyanidin koruyucu etkilerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
98. Gracian M, Hawkins CL, Pattison DI, Davies MJ. Singlet-oxygen-mediated amino acid and protein oxidation: formation of tryptophan peroxides and decomposition products. *Free Radical Biol Med* 2009;47: 92-102.
99. Barelli S, Canellini G, Thadikkaran L, Crettaz D, Quadroni M, Rossier JS, et al. Oxidation of proteins: Basic principles and perspectives for blood proteomics. *Proteomics Clin Appl* 2008;2(2):142-157.
100. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257(5074):1220-1224.

101. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. FEBS Lett 1991; 281: 9-19.
102. Von Sonntag C. The Chemical Basis of Radiation Biology. London: Taylor & Francis; 1987.
103. Veena CK, Josephine A, Preetha SP, Varalakshmi P. Beneficial role of sulfated polysaccharides from edible seaweed *Fucus vesiculosus* in experimental hyperoxaluria. Food Chem 2007;100:1552-1559.
104. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Review. Int J Biochem Cell Biol 2007;39: 44-84.
105. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997;82(2): 291–295.
106. Chakraborty P, Sureshkumar, Dutta D, Gupta V. Role of antioxidants in common health diseases. Research J Pharm Tech 2009;2: 238–244.
107. Corpas FJ, Barroso JB, Carreras A, Valderrama R, Palma JM, León AM, et al. Constitutive arginine-dependent nitric oxide synthase activity in different organs of pea seedlings during plant development. Planta 2006;224:246-254.
108. Subash S, Subramanian P. Morin a flavonoid exerts antioxidant potential in chronic hyperammonemic rats: A biochemical and histopathological study. Mol Cell Biochem 2009;327;153-161.

109. Sánchez-Venegas JR, Dinamarca J, Gutiérrez A, Gidekel M. Molecular characterization of a cDNA encoding Cu/Zn superoxide dismutase from *Deschampsia antarctica* and its expression regulated by cold and UV stresses. *BMC Res Notes* 2009;2: 198.
110. Seufi AM, Ibrahim SS, Elmaghraby TK, Hafez EE. Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28: 80.
111. Cnubben NH, Rietjens IM, Wortelboer H, van Zanden J, van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environ Toxicol Pharmacol* 2001;10(4):141-152.
112. Schirmer RH, Krauth-Siegel RL, Schulz GE. Glutathione reductase. New York: John Wiley and Sons Press; 1989.
113. Turkseven S, Kruger A, Mingone CJ, Kaminski P, Inaba M, Rodella L, et al. Antioxidant mechanism of heme oxygenase-1 involves an increase in superoxide dismutase and catalase in experimental diabetes. *Am J Physiol* 2005;289:H701-H707.
114. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids* 2012; 2012:736837.
115. Janani AV and Surapaneni KM. Antioxidant vitamins and enzymes status in patients with alcoholic liver disease. *J Clin Diagnostic Res* 2010; 4: 2742-2747.

116. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002;18: 872-879.
117. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1315S-1321S.
118. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003;22(1): 18-35.
119. Kontush A, Finckh B, Karten B, Kohlschütter A, Beisiegel U. Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1996;37(7):1436-1448.
120. Arulmozhi S, Mazumder PM, Narayanan LS, Thakurdesai PA. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of fractions from *Alstonia scholaris* Linn. R.Br. *Int J Pharm Tech Res* 2010;2:18-25.
121. Ogino K, Wang DH. Biomarkers of Oxidative/Nitrosative Stress: An Approach to Disease Prevention. *Acta Med Okayama* 2007; 61(4):181-189.
122. Blumberg JB. Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *J Nutr* 2004;134: 3188S-3189S.
123. Draper HH, McGirr LG, Hadley M. The metabolism of malondialdehyde. *Lipids* 1986; 21: 305-307.

124. Polidori MC, Cherubini A, Stahl W, Senin U, Sies H, Mecocci P. Plasma carotenoid and malondialdehyde levels in ischemic stroke patients: relationship to early outcome. *Free Radic Res* 2002;36:265–268.
125. Sharpe PC, Mulholland C, Trinick T. Ascorbate and malondialdehyde in stroke patients. *Ir J Med Sci* 1994;163:488–491.
126. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008: 135625.
127. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005;77: 598–625.
128. Hawkins CL, Davies MJ. Hypochlorite-induced damage to proteins: formation of nitrogen-centered radicals from lysine residues and their role in protein fragmentation. *Biochem J* 1998; 332:617-625.
129. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa NT, Blandin CC, Nguyen AT, Canteloup S. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Immunology* 1998; 161: 2524-2532.
130. Marsche G, Frank S, Hrzenjak A, Holzer M, Dirnberger S, Wadsack C, et al. Plasma-advanced oxidation protein products are potent high-density lipoprotein receptor antagonists in vivo. *Circ Res* 2009; 104: 750-7.
131. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001;85: 473-483.

132. Blake DR, Bodamyali T, Stevens CR, Winyard PG. Introduction. In: Winyard PG, Blake DR, Evans CH, editors. Free radicals and Inflammation. 1st ed. Basel: Birkhauser; 2000.p.1-9.
133. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
134. Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors. Inflammation. Basic principles and clinical correlates. 2nd ed. New York: Raven Press;1992.
135. Coleman JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol* 2002;129: 4-10.
136. Esch T, Stefano GB. Proinflammation: A common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit* 2002;8(5): HY1-9.
137. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 1997; 2: 12–26.
138. Iwalewa EO, McGaw LJ, Naidoo V, Eloff JN. Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology* 2007; 6(25): 2868-2885.
139. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122:143-159.

140. Jones SA, Horiuchi S, Topley M, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J* 2001; 15: 43–58.
141. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011;91(1):221-64.
142. Savani RC, DeLisser HM. Hyaluronan and its receptors in lung health and disease. In: Garg HG, Roughley PJ, Hales CA, editors. *Proteoglycans and Lung Disease*. 1st ed. New York: Marcel Dekker;2003. p. 73–106.
143. Erickson M, Stern R. Chain gangs: New aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int* 2012, 893947:1–893947:9
144. Østerholt HC, Dannevig I, Wyckoff MH, Liao J, Akgul Y, Ramgopal M, et al. Antioxidant protects against increases in low molecular weight hyaluronan and inflammation in asphyxiated newborn pigs resuscitated with 100% oxygen. *PLoS One*. 2012;7(6):e38839.
145. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23: 435–461.
146. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596–601.
147. Homoud MK. Coronary Artery Disease [online]. 2008 [cited 2012 Nov 21]. Available from: URL: <http://ocw.tufts.edu/data/50/636849.pdf>

148. Vasudevan DM. Coronary artery disease (atherosclerosis)- an overview & the role of coconut oil in hypercholesterolemia. Indian Coconut Journal 2009;52(2):2-16.
149. Hansson GK. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352(16):1685-1695.
150. Torpy JM, Burke AE, Glass RM. Coronary heart disease risk factors. JAMA patient page. JAMA 2009;302(21):2388.
151. Yamada N. Atherosclerosis and oxidative stress. JMAJ 2001; 44(12): 529-534.
152. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114(25):2850-2870.
153. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. Hellenic J Cardiol. 2009;50(5):402-409.
154. Oka JM, Simic DV, Simic TP. Free radicals in cardiovascular diseases. Medicine and Biology 1999;6(1):11–22.
155. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. Prog Cardiovasc Dis 2003;46: 79–90.
156. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126.

157. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):11-16.
158. Hansson GK, Stemme V, Yokota T. Cytokines and the cardiovascular system. In Remick DG, Friedland JS, editors. *Cytokines in health and disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker;1997.p.507–518.
159. Zakynthinos, E. and Pappa, N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009;53(3): 317-333.
160. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
161. Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Co; 1975.
162. Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Rad Biol Med* 1991; 10: 177-184.
163. Yoshika T, Kawada K, Shimada T, Moru M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanisms against activated oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135: 372-376.
164. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Drüeke TB. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (supp 1) :76-78.
165. Kanbağlı Ö, Doğru-Abbasoğlu S, Özdemirler G, Aykaç-Toker G, Uysal M. Oksidatif Stres Göstergesi Olarak Serumda Total Sülfhidril

Düzeyleri ve Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi. İstanb Tıp Fak Derg 2000; 63(3):264-267.

166. Kırımlı Ö, Güneri S, Öztüre H, Kınay O, Nazlı C, Önvural B. Anjiyografik Olarak Koroner Arter Hastalığı Tanısı Almış Hastalarda LP (a) ve Lipid Peroksidlerinin Düzeyi ve Bunlar Arasındaki Korelasyon. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27: 26-30.

167. Öztüre H, Güneri S, Önvural B, Belgi A. Lipid peroxide in coronary heart disease. 24th Meeting of the Federation of European Biochemical Society. Barcelona, Spain, Abstract book,1996.

168. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative Stress and Homocysteine in Coronary Artery Disease. Clinical Chemistry 2001; 47(5): 887-892.

169. Movahed A, Iranpour D, Nabipour I, Jafari M, Akbarzadeh S, Assadi M, Mirzaei K, Hagian N. Plasma malondialdehyde, bilirubin, homocysteine and total antioxidant capacity in patients with angiographically defined coronary artery disease. African Journal of Biotechnology 2012; 11(13): 3187-3191.

170. Bhat MA., Mahajan N and Gandhi G. Oxidative stress status in coronary artery disease patients. International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research 2012; 1(2): 236-243.

171. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A. Oxidative Stress and Total Anti Oxidant Status in Myocardial Infarction. Singapore Med J 2007; 48 (2) : 137.

172. Rajesh KG, Surekha RH, Mrudula SK, Prasad Y, Sanjib KS, Prathiba N. Oxidative and nitrosative stress in association with DNA damage in coronary heart disease. *Singapore Med J* 2011; 52(4): 283-288.
173. Khan MA, Baseer A. Increased malondialdehyde levels in coronary heart disease. *J Pak Med Assoc.* 2000; 50(8): 261-264.
174. Serdar Z, Dirican M, Serdar A, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Tokullugil A. Koroner Arter Hastalarında Sigaranın Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidanlar Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19(5): 266-274.
175. Serdar Z, Sarandöl E, Dirican M, Yeşilbursa D, Serdar A, Tokullugil A. Koroner arter hastalığı gelişen tip II diabetik olgularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2001;14(5):301-309
176. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Serdar A. Lipid and Protein Oxidation and Antioxidant Status in Patients With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Clinical Biochemistry* 2006; 39: 794-803.
177. Kalousová M, Žák A, Soukupová J, Štípek S, Malbohan IM, Zima T. Advanced Glycation and Oxidation Products in Patients with Atherosclerosis. *Čas Lék čes* 2005; 144: 385-389.
178. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased Level of Advanced Oxidation Protein Products in Patients With Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis* 2002; 162: 221-225.

179. Yang XB, Hou FF, Wu Q, Zhou H, Liu ZR, Yang Y, Zhang X. Increased levels of advanced oxidation protein products are associated with atherosclerosis in chronic kidney disease. *Chinese Journal of Internal Medicine* 2005; 44(5):342-346.
180. Skvarilová M, Bulava A, Stejskal D, Adamovská S, Bartek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(1):83-87.
181. Xi Liu S, Hou Fan, Guo Zi, Nagai R, Zhang W, Nagai R. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1156-1162.
182. Danzig V, Míková B, Kuchynka P, Benáková H, Zima T, Kittnar O, Škrha J, Linhart A, Kalousová M. Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. 2010; *Physiol. Res.* 59: 385-392.
183. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Advanced Oxidation Protein Products as Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Nondiabetic Predialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* January 2005; 45(1): 39-47.
184. Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Serum Levels of Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18) and C-Reactive Protein (CRP) in

Patients with Type-2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(2):86-90.

185. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ, Verma S, Hung MJ, Wang SY, Liu MH, Chen SY, Wang CH. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J*. 2008 Jul;49(4):391-402.

186. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Roberts WL, Carlquist JF. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(6):906-13.

187. Lai S, Fishman EK, Lai H, Pannu H, Detrick B. Serum IL-6 levels are associated with significant coronary stenosis in cardiovascularly asymptomatic inner-city black adults in the US. *Inflamm Res*. 2009 Jan;58(1):15-21.

188. Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, Fernandes JL, Ramires JA, Serrano CV Jr. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):245-50.

189. Tanındı A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Relationship Between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5: 110-116.

190. Samborska-Sablik A, Sablik Gaszynski W. The role of immunoinflammatory response in patients after cardiac arrest. *Arch Med Sci*. 2011;7: 619-626.

191. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 14–8.
192. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, et al. PRIME Study Group. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1255–1261.
193. Gündoğdu F, Özdemir Ö, Sevimli S, Açikel M, Pirim İ, Karakelleoğlu Ş, Arslan Ş, Serdar S. The relationship between interleukin-6 polymorphism and the extent of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35(5):278-283.
194. Ozdemir O, Gundogdu F, Karakelleoglu S, Sevimli S, Pirim I, Acikel M, Arslan S, Serdar S. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2008;19: 15-9.
195. Karangelis DE, Kanakis I, Asimakopoulou AP, Karousou E, Passi A, Theocharis AD, Triposkiadis F, Tsilimingas NB, Karamanos NK. Glycosaminoglycans as key molecules in atherosclerosis: the role of versican and hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2010;17(33):4018-4026.
196. Vigetti D, Viola M, Karousou E, Rizzi M, Moretto P, Genasetti A, Clerici M, Hascall VC, De Luca G, Passi A. Hyaluronan-CD44-ERK1/2 regulate human aortic smooth muscle cell motility during aging. *J. Biol. Chem.*, 2008, 283(7), 4448-4458.

197. Cantillon D, Clavijo LC, Greenberg MD, Tracy CM. Increased Serum Hyaluronic Acid Among Patients with Coronary Artery Disease. Accepted for presentation: International Academy of Cardiology, 3rd World Congress on Heart Disease - New trends in Research, Diagnosis and Treatment; 2003 July 13; Washington, District of Columbia;2003.
198. Kucur M, Karadag B, Isman FK, Ataev Y, Duman D, Karadag N, Ongen Z, Vural VA. Plasma hyaluronidase activity as an indicator of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Bratisl Lek Listy. 2009;110(1):21-6.
199. Xi W, Zhou Y, Lv S, Gao Q, Bu G, Wang Y, Cheng G, Xu G. Plasma hyaluronan and collateral development in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2010;21(4):228-232.

8. ÖZET

OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN VE HYALURONİK ASİTİN KORONER ARTER HASTALIĞININ ANJİOGRAFİK YAYGINLIK VE CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Koroner arter hastalığı (KAH), kalp hastalıklarının en yaygın türü olup, tüm dünyada özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedenidir. Koroner arter hastalığı, ağırlıklı olarak ateroskleroz komplikasyonlarına bağlı olarak oluşmaktadır. KAH, kalbi çevreleyen ve besleyen bir ya da daha fazla sayıdaki, orta ve büyük boy arterlerde kan akımının azalması ya da olmaması nedeniyle oluşan kompleks bir dejeneratif hastalıktır. Ateroskleroz, damar duvarında özellikle lipid parçacıkların birikimi ile damar lümeninin tıkanması sonucu normal kan akımının engellendiği patolojik bir süreçtir. Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon; aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde esas olarak rol oynamaktadırlar.

Çalışmamıza koroner anjiyografi uygulanmış 125 hastayı dahil ettik. Katılımcıları, KAH varlığı ve yokluğunu göz önüne alarak; kontrol (n=62) ve hasta (n=63) grupları şeklinde sınıflandırdık. Çalışmada yer alan katılımcıların serumlarında oksidatif stres belirteçlerinden MDA ve AOPP düzeylerinin, inflamatuvar belirteçlerden ise HA ve IL-6 düzeylerinin gruplar arasında oluşan farklarını inceledik.

Yapılan alışmalar sonucunda serum MDA ve AOPP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Serum IL-6 ve HA düzeylerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Sonuç olarak, HA ve IL-6 düzeylerinin koroner arter hastalığında erken teşhis belirteçleri olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak MDA ve AOPP düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin saptanması için daha geniş ölçekli ve çok sayıda çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Ateroskleroz, Oksidatif stres, MDA, AOPP, İnflamasyon, IL-6, HA.

9. SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF OXIDATIVE STRESS MARKERS AND HYALURONIC ACID TO ANGIOGRAPHIC EXTENT AND SEVERITY OF CORONARY ARTERY DISEASE

Coronary artery disease (CAD) is the most common type of heart disease. It is the leading cause of death in the world in developed and developing countries. CAD is mainly due to the complications of atherosclerosis and a complex degenerative disease that causes reduced or absent blood flow in one or more of the large and medium-sized muscular arteries that encircle and supply the heart. Atherosclerosis is a pathological process in which preventing normal blood flow by blocking vessel lumen because of the accumulation lipid particles. Oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation, mainly play a role in the development and progression of atherosclerosis.

We included 125 patients which have applied coronary angiography, in our study. We categorized the participants into control (n:62) and case (n:63) groups according to the presence and absence of a CAD. In the study, we examined participants serum MDA, AOPP and IL-6, HA levels of the differences between the groups.

As the result of study, serum MDA and AOPP levels were not statistically significantly different between the patients and control group. In the patients group serum levels of IL-6 and HA were significantly

increased compared to control group. As a result, HA and IL-6 levels could be used as markers in the early diagnosis of coronary artery disease. We suggest that, for the detection of the relationship between CAD and MDA and AOPP levels with independent of other risk factors, multiplexed and a large scale studies are necessary.

Key Words: Coronary Artery Disease, Atherosclerosis, Oxidative stress, MDA, AOPP, Inflammation, IL-6, HA.

10. EKLER

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında derin bilgisi, deneyimi ve desteğini esirgemeyen, sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yol gösteren, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ayşe BİLGİHAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile destek olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D. Başkanı Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma; bilgilerini, deneyimlerini, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Uğur ERÇİN' e ve Sayın Arş. Gör. Dr. M. Zahit ÇIRACI' ya teşekkür ederim.

Numunelerin toplanması aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan EGE Hastanesi Kardiyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi Sayın Yard. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN' a teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde destek ve deneyimleri ile büyük katkısı olan Sayın Doç. Dr. Bülent ÇELİK' e teşekkür ederim.

Destekleri ile her zaman yanımda olan, sevgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Özge
Soyadı : Özsaçmacı
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 07.08.1984

Eğitimi

2011- : **Yüksek Lisans - Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ANKARA**
Sağlık Bilimleri Enstitüsü –Tıbbi Biyokimya A.B.D.

2007-2009 : **Yüksek Lisans - Gazi Üniversitesi, ANKARA**
Eğitim Bilimleri Enstitüsü –Tezsiz Yüksek Lisans Biyoloji Öğ.

2002-2007 : **Lisans - Gazi Üniversitesi, ANKARA**
Fen – Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: —