

T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KORONER ARTER HASTALIĞINDA SERUM  
MYELOPEROKSİDAZ, PROLİDAZ AKTİVİTESİ  
VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)  
DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE  
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Biyolog Ayhan SET**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Tülin BAYRAK**

**ORDU-2020**

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ayhan SET

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen, tezimin hazırlanması süresince bana rehberlik eden, geniş tecrübesi ile çalışmalarımında etkin katkısı bulunan ve beni yönlendiren saygıdeğer danışman hocam,

Prof. Dr. Tülin BAYRAK'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım boyunca öneri ve desteklerini eksik etmeyen, tezimin hazırlanması sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet BAYRAK'a, Prof. Dr. Tevfik NOYAN'a ve istatistik çalışmalarına yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI'ya teşekkür ederim.

Yüksek Lisans tez çalışmalarım süresince yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Burhanettin Sertaç AYHAN, Barış ÇELİK'e, Ordu Devlet Hastanesi kan transfüzyon merkezinde çalışan mesai arkadaşlarıma, Ordu Devlet Hastanesi anjiyo servisi çalışanlarına, Ordu Devlet Hastanesi kardiyologları Uzm. Dr. Atilla BİRSİN ve Uzm. Dr. Nurtaç ÖZER ile kalp damar cerrahı Op.Dr.Melih ÜRKMEZ'e teşekkür ederim.

İnsanın işinde başarılı olmasını sağlayan faktörlerin başında olan, bana verdikleri sonsuz ve karşılıksız sevgileri ve de fedakarlıklarıyla beni bu noktaya getiren, öğrenim hayatım boyunca sabırla, güvenle ve sevgiyle yanımda olan ve ideallerimi gerçekleştirmemi sağlayan sevgili anneme, babama, kardeşim Prof. Dr. Erhan SET ve eşi Gülден BAŞ SET'e yürekten teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

### KORONER ARTER HASTALIĞINDA SERUM MYELOPEROKSİDAZ, PROLİDAZ AKTİVİTESİ VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ VE ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

**Amaç:** Ateroskleroza bağlı olarak gelişen kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ciddi bir toplumsal sağlık sorunudur. Bu çalışmada, anjiyografik olarak tanımlanmış aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde serum myeloperoksidaz (MPO), prolidaz enzim aktivitesi ve iskemi modifiye albumin (İMA) düzeyinin belirlenmesinin yanında bu parametrelerin ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, koroner anjiyografi endikasyonu konmuş ve anjiyografi uygulanan 64 birey alınmıştır. Anjiyografi sonucunda koroner damarında tıkanıklık olmayan 32 birey kontrol grubu, çeşitli derecelerde tıkanıklığı olan 32 birey ise koroner arter hasta (KAH) grubu olarak tanımlanmıştır. Serum İMA düzeyi, serum MPO ve prolidaz enzim aktivitesi fotometrik yöntem ile ölçülmüştür.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu arasında demografik veriler açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum MPO (sırasıyla  $39,3 \pm 13,0$  U/L ve  $23,8 \pm 6,7$  U/L,  $p < 0,0001$ ), prolidaz (sırasıyla  $397,7 \pm 67,5$  U/L ve  $330,5 \pm 63,1$  U/L,  $p < 0,0001$ ) enzim aktiviteleri ve serum İMA (sırasıyla  $0,7 \pm 0,1$  ABSU ve  $0,6 \pm 0,1$  ABSU,  $p = 0,002$ ) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda; MPO aktivitesi ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r = 0,392$   $p = 0,032$ ). Yaş ile Gensini skoru arasında pozitif ( $r = 0,431$   $p = 0,014$ ), prolidaz aktivitesi ile HDL-K düzeyleri arasında negatif ( $r = -0,451$   $p < 0,010$ ), MPO aktivitesi ile GGT düzeyleri arasında pozitif ( $r = 0,434$ ,  $p = 0,017$ ) korelasyon bulundu. Gensini skoru ile prolidaz aktivitesi ( $r = 0,088$ ,  $p = 0,631$ ) ve İMA düzeyi ( $r = 0,183$ ,  $p = 0,316$ ) arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda; İMA ve total kolesterol (TK) düzeyleri arasında negatif ( $r = -0,401$ ,  $p = 0,025$ ), MPO aktivitesi ve yaş arasında negatif ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,017$ ), prolidaz aktivitesi ve GGT düzeyleri arasında pozitif ( $r = 0,480$ ,  $p = 0,006$ ) korelasyon bulundu. ROC eğrisi analizinde KAH tanısı için MPO, prolidaz ve İMA'nın sırasıyla tanısal duyarlılığı %86,7, %86,7, %80 ve özgüllüğü, %71, %67,7, %71 olarak bulundu.

**Sonuç:** Bulgularımız koroner arter hastalığı olan bireylerde MPO ve prolidaz aktivitesi ile İMA düzeyinin arttığını ancak bu parametrelerden sadece MPO aktivitesinin ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi ile ilişkisinin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte sonuçlarımız MPO ve prolidaz enzimlerinin tanı değerinin İMA'ya göre daha yüksek olduğunu ve KAH için tanı değişkeni olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** KAH, MPO, Prolidaz, İMA, Gensini skoru

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF SERUM MYELOPEROXIDASE, PROLIDASE ACTIVITY AND ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN (IMA) LEVEL IN CORONARY ARTERY DISEASE AND INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN THEM

**Objective:** Cardiovascular diseases that develop depends on the atherosclerosis are a serious social health problem all over the World. In this study, it was aimed to determine serum Myeloperoxidase (MPO), prolidase enzyme activities and ischemia modified albumin (IMA) levels in individuals with angiographically defined atherosclerotic heart disease and to investigate the relationship between these parameters and the extent and extent of atherosclerosis.

**Materials and Methods:** This study was performed on 64 patients who were diagnosed as coronary angiography and applied angiography. As a result of angiography, 32 individuals without any occlusion of the coronary arteries were defined as the control group and 32 individuals with various degrees of obstruction the coronary artery (CAD) as patient group. Serum IMA level, serum MPO and prolidase enzyme activities were measured by photometric method.

**Results:** There was no significant difference between the patient and control groups in terms of demographic data. In the patient group, serum MPO (respectively,  $39.3 \pm 13.0$  U/L –  $23.8 \pm 6.7$  U/L,  $p < 0.0001$ ), prolidase enzyme activities (respectively,  $397.7 \pm 67.5$  U/L –  $330.5 \pm 63.1$  U/L,  $p < 0.0001$ ) and serum IMA (respectively,  $0.7 \pm 0.1$  ABSU –  $0.6 \pm 0.1$  ABSU,  $p = 0.002$ ) levels were found to be significantly higher than the control group. In patient group, a positive correlation was found between MPO activity and Gensini score ( $r = 0.392$ ,  $p = 0.032$ ). In patient group, there was a positive correlation between age and Gensini score ( $r = 0.431$ ,  $p = 0.014$ ), there was a negative correlation between prolidase enzyme activity and HDL-C levels ( $r = -0.451$ ,  $p < 0.010$ ), there was a positive correlation between MPO activity and GGT ( $r = -0.434$ ,  $p = 0.017$ ). There was no correlation between prolidase activity ( $r = 0.088$ ,  $p = 0.631$ ), IMA ( $r = 0.183$ ,  $p = 0.316$ ) and Gensini score. In the control group; a negative correlation between IMA and total cholesterol levels ( $r = -0.401$ ,  $p = 0.025$ ), a negative correlation between MPO activity and age ( $r = -0.426$ ,  $p = 0.017$ ), a positive correlation between prolidase activity and GGT ( $r = 0.480$ ,  $p = 0.006$ ) were found. In the ROC curve analysis, for the diagnosis of CAD, the diagnostic sensitivity of MPO, prolidase activities and IMA were 86.7%, 86.7%, 80% and specificity, 71.0%, 67.7%, 71.0%, respectively.

**Conclusion:** Our findings show that individuals with coronary artery disease have increased MPO, prolidase enzyme activities and IMA levels, but only MPO activity is associated with the prevalence and degree of atherosclerosis. However, our results show that the diagnostic value of MPO and prolidase enzyme is higher than IMA and can be used as a diagnostic variable for CAD. This study should be supported by studies involving larger patient groups.

**Keywords:** CAD, MPO, Prolidase, IMA, Gensini score.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ONAY .....	
TEZ BİLDİRİMİ.....	I
TEŞEKKÜR .....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	X
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Ateroskleroz .....	4
2.1.1.Normal Arter duvarı.....	4
2.1.2.Endotel yapı .....	5
2.2.Aterosklerozun Patogenezi .....	5
2.3.Aterosklerozda Risk Faktörleri.....	10
2.3.1.Obezite.....	10
2.3.2.Diabetes Mellitus .....	11
2.3.3.Hipertansiyon .....	11
2.3.4.Lipit Bozuklukları .....	12
2.3.5.Sigara Tüketimi.....	12
2.4.Aterosklerozda İnflamasyon ve Oksidatif Stres.....	13

2.4.1.İnflamasyon.....	13
2.4.2.Oksidatif Stres.....	14
2.4.2.1.Lipitler Üzerine Etkileri.....	15
2.4.2.2.Proteinler Üzerine Etkileri.....	15
2.4.2.3.DNA Üzerine Etkileri.....	15
2.4.3.Antioksidan Sistem.....	16
2.4.4.Miyeloperoksidaz ve Ateroskleroz.....	17
2.5.İskemi Modifiye Albumin.....	19
2.6.Ekstraselüler Matriks.....	20
2.6.1.Damar ECM İçeriği.....	22
2.6.2.Prolidaz.....	22
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>25</b>
3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler.....	25
3.3.Etik Kurul İzni.....	26
3.4.Hasta ve Kontrol Grupların Klinik Özellikleri.....	26
3.5.Gensini Skorunun Belirlenmesi.....	27
3.6.Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	28
3.7.Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler.....	28
3.7.1.Serum MPO Aktivitesi Tayini.....	28
3.7.2.Serum Prolidaz Aktivitesi Tayini.....	29
3.7.3.Serum İMA Konsantrasyonu Tayini.....	30
3.8.İstatistiksel Değerlendirme.....	31

<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>32</b>
4.1.Bireylerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	32
4.2.Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	34
4.3.Bireylerin Gensini skoru, İMA Düzeyi, MPO ve Prolidaz Aktivitesinin Karşılaştırılması.....	36
4.4.Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri ile Gensini Skoru, MPO ve Prolidaz Aktivitesi ve İMA Düzeyi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması.....	39
4.5.ROC Eğrisi Analizi .....	42
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>43</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>59</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>78</b>
Ek-1. Kurum İzni-1 .....	78
Ek-2. Kurum İzni-2.....	79
Ek-3. Etik Kurul İzni-1 .....	80
Ek-4. Etik Kurul İzni-2.....	81
Ek-5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	82
EK-6. Hasta Değerlendirme Formu .....	83
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>84</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Normal arter duvarı.....	<b>4</b>
<b>Şekil 2.2.</b> Arter duvarında ateroskleroz oluşumu .....	<b>8</b>
<b>Şekil 2.3.</b> HDL'nin MPO tarafından oksidasyonu.....	<b>18</b>
<b>Şekil 2.4.</b> Albuminin şematik yapısı .....	<b>19</b>
<b>Şekil 2.5.</b> ECM'nin yapısı.....	<b>21</b>
<b>Şekil 2.6.</b> Prolidaz aktivitesi .....	<b>23</b>
<b>Şekil 2.7.</b> Prolin döngüsü .....	<b>24</b>
<b>Şekil 3.1.</b> Gensini skorunun hesaplanması .....	<b>27</b>
<b>Şekil 4.1.</b> Lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	<b>36</b>
<b>Şekil 4.2.</b> Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının MPO aktiviteleri.....	<b>37</b>
<b>Şekil 4.3.</b> Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının Prolidaz aktiviteleri.....	<b>38</b>
<b>Şekil 4.4.</b> Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının İMA düzeyleri.....	<b>38</b>
<b>Şekil 4.5.</b> İMA, Prolidaz ve MPO için ROC eğrisi.....	<b>42</b>

## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 2.1.</b> KAH Risk Faktörleri.....	<b>10</b>
<b>Tablo 2.2.</b> Serbest radikal olan moleküller.....	<b>14</b>
<b>Tablo 2.3.</b> Antioksidan sistemde yer alan bazı moleküller.....	<b>16</b>
<b>Tablo 4.1.</b> Bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	<b>33</b>
<b>Tablo 4.2</b> Biyokimyasal parametrelerin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması.....	<b>35</b>
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarına göre MPO, prolidaz aktiviteleri ve İMA düzeyleri .....	<b>37</b>
<b>Tablo 4.4.</b> Kontrol grubunda biyokimyasal parametreleri ile MPO, Prolidaz aktivitesi ve İMA düzeylerindeki ilişki.....	<b>40</b>
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta grubunda biyokimyasal parametreleri ile MPO, Prolidaz aktivitesi ve İMA düzeylerindeki ilişki.....	<b>41</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
ECM	:	Ekstraselüler Matriks
MPO	:	Myeloperoksidaz
DM	:	Diabetes Mellitus
NO	:	Nitrik Oksit
İMA	:	İskemi Modifiye Albumin
VCAM	:	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
ICAM	:	Hücreler Arası Adhezyon Molekülü
IL-1	:	İnterlökin-1
IL-8	:	İnterlökin-8
PGDF	:	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
bFGF	:	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
TNF- $\alpha$	:	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
PUFA	:	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
MDA	:	Malondialdehit
Ox-LDL	:	Modifiye Olmuş LDL
KVH	:	Kardiyo Vasküler Hastalık
VKİ	:	Vücut Kütle İndeksi
SYA	:	Serbest Yağ Asidi
AGE	:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
HT	:	Hipertansiyon
POX	:	Prolin Oksidaz

TK	:	Total Kolesterol
LDL-K	:	LDL Kolesterol
HDL-K	:	HDL Kolesterol
ALP	:	Alkalen Fosfataz
AST	:	Aspartat Amino Transferaz
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
GGT	:	Gama Glutamil Transferaz
SD	:	Standart Sapma
LVDD	:	Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
LCAT	:	Lesitin Kolesterol Açıltransferaz
Apo-A1	:	Apolipoprotein A 1
PON 1	:	Paraoksanaz 1
ABCA 1	:	ATP Kaset Bağlayıcı 1
ACB	:	Albumin Kobalt Bağlama
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
DTT	:	Dithiothreitol
YKA	:	Yavaş Koroner Akım
CAE	:	Koroner Arter Ektazi
AKS	:	Akut Koroner Sendrom
ABSU	:	Absorbans Ünite
EAA	:	ROC Eğrisi Altında Kalan Alan
ROC	:	Reciever Operator Characteristics
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

## 1.GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) kalbi besleyen ve koroner arterler olarak adlandırılan damarların daralması veya tıkanması ile kan akımının kısmi ya da tamamen kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan iskemik bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre koroner arter hastalıkları, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de yaygın olarak görülmektedir. KAH'ın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki artışından dolayı 21.yüzyılda dünyadaki tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırayı alması beklenmektedir (Melak ve Baynes, 2019). Bu ülkelerde asıl endişe verici olan ise KAH'ın orta yaş ölümlerinin artmasında ana neden olmasıdır. Erkeklerde KAH görülme sıklığı bayanlardan 4 katı fazladır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda azalarak erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir (Feyzioglu, 2006).

KAH yaygınlığı obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, stres, hareketsiz yaşam tarzı ve sigara tüketimi gibi risk faktörlerine bağlı olarak artmaktadır. Bu olguların biri veya bir kısmının birlikte bulunması KAH oluşumuna ve hastalığın ilerlemesine katkı sağlar (Förstermann ve ark., 2017).

Koroner arter hastalığının oluşumunun birçok nedeni olmakla birlikte en büyük etkenlerinden biri uzun yıllar sonunda meydana gelen aterosklerozdur (Wang ve ark., 2019). Ateroskleroz patogenezi; oksidatif stres, inflamasyon, dislipidemi ve endotel hücre hasarını içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte monosit, makrofaj ve düz kas hücreleri yer alır, sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında dengesizlikler meydana gelir (Chan ve ark., 2017).

Oksidatif stres ile inflamasyon, ekstrasellüler matriks (ECM) düzenlenmesini bozarak koroner aterosklerozda plak gelişimine neden olur. Bu durum KAH'ın gelişiminde önemli bir unsurdur. Myeloperoksidaz (MPO), hem inflamasyon hem de oksidatif stres süreçlerinde görev alan bir enzimdir. MPO, halojen iyonlarının varlığında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile Hipoklorik Asit (HOCl), Hipobromik Asit (HOBr), Hipoyodik Asit (HOI) oluşumunu katalizler ve vücutta antibakteriyel etki meydana getiren aktive edilmiş nötrofiller, makrofajlar, monositler gibi hücrelerinin granüllerinde bol bulunur.

Aterosklerotik inflamasyon süresince nötrofil ve monosit aktivasyonuna bağlı olarak MPO aktivitesinde aşırı artışlar meydana gelebilir. Bu durum lezyon bölgesinde serbest radikallerin artmasına ve damar endotel hasarına neden olur (Yayan, 2013). Bununla birlikte MPO'nun lezyon bölgesinde nitrik oksit (NO) düzeylerini azaltması, lipoprotein modifikasyonuna neden olması ve antioksidan savunma sistemini zayıflatması ateroskleroz patogenezinin ilerlemesini sağlayabilir (Stocker ve Keaney, 2004).

Akut iskemik koşullar, asidoz, inflamasyon ve oksidatif stres durumlarında plazmadaki albumin modifikasyona uğrar. Modifikasyona uğramış bu albuminler iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır. İMA'nın kobalt, bakır, çinko, nikel gibi geçiş metallerini bağlama kapasitesi normal albumine oranla çok daha düşüktür (Montagnana ve ark., 2018). Geçiş metalleri bağlama yeteneğini kaybetmiş albumin iskemi tanısında en erken belirteçtir. Bununla birlikte prostat hipertrofisi, pulmoner embolizm, diyabetik ve hiperkolesterolemili hastalar için İMA tanısal bir belirteçtir (Duman ve ark., 2013).

ECM, hücrelere destek sağlayan, hücreler arası sinyal iletişimi, hücre farklılaşmaları, hücre göçleri gibi hayati görevleri olan metabolik olarak aktif bir dokudur (Järveläinen ve ark., 2009). Aterosklerozun ileri safhalarında ECM yapımı ve onarımında birçok düzensizlikler meydana gelebilir. Bu durum lezyon bölgesinde ECM'nin gerekli olan fonksiyonlarını yerine getirememesine ve aterosklerozun ilerlemesine katkı sağlar (Siasos ve ark., 2012).

Prolidaz (EC.3.4.13.9) ya da prolin dipeptidaz, hücre içinde, prokollajen, kollajen ve prolin veya hidroksiprolin içeren proteinlerin katabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Prolidaz kollajen metabolizmasında, yeni matriks oluşumunda ve hücre büyümesinde rol alır. Prolidazın bu etkileri çoğu hastalıkların teşhisi için iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Namiduru, 2016).

KAH gelişiminin en büyük etkenlerinden biri olan ateroskleroz, uzun süreçler sonunda meydana gelen bir hastalıktır. Bu hastalığın teşhisinin pahalı olması ve tedavi sürecinin yetersizliği insan sağlığı ve ülke ekonomisini olumsuz etkilemektedir.

KAH'ın erken tanı ve tedavisi üzerine araştırmalar günümüze kadar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Buna rağmen şu ana kadar olan çalışmalar yeterli düzeyde değildir.

Bu çalışmada, KAH tanısı konmuş bireylerde serum MPO ve prolidaz enzim aktiviteleri ile İMA düzeyinin, Gensini skoru kullanılarak koroner aterosklerozun yaygınlığı ve derecesi ile olan ilişkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

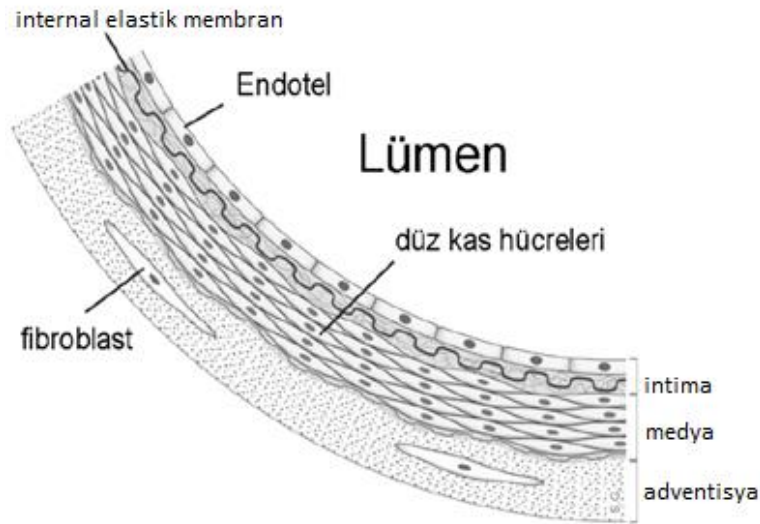
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz bozulmuş kan akımının olduğu orta büyüklükteki arterlerde intima tabakasının kalınlaşması ve endotel fonksiyon kaybı ile başlayan, lipid ve fibröz birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Zaman içinde bu arterlerde lümen daralmasına bağlı olarak intimal yırtılma, arteriyel tromboz ve organ iskemisine kadar ilerleyen ciddi bir inflamatuvar süreç gelişir (Pant ve ark., 2014).

#### 2.1.1. Normal Arter Duvarı

Normal bir arter duvarı intima, medya ve adventisya tabakalarından meydana gelmektedir. İntima tabakası arterin lümene bakan yüzeyinde tek sıra dizilmiş endotel hücrelerden oluşan matriks açısından zengin, dar bir bölgeden meydana gelmektedir. Bu bölge, arter duvarında aterosklerotik lezyonların geliştiği bölgedir. Arter duvarının en kalın tabakası olan medya düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir. Adventisya tabakası arter duvarının en dış katmanında yer alan bağ dokusundan oluşmuş bir tabakadır (Tanrıverdi ve Tetik, 2017). Normal arteri duvarı şematik olarak Şekil 2.1. de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Normal arter duvarı (Çobanoğlu, 2011)



### **2.1.2. Endotel Yapı**

Endotel, kan ile damar duvarı arasında kalan tek katlı yassı epitelyum dokudan oluşan metabolik olarak etkin bir dokudur. Endotel yüzeyinde birçok glikoprotein, büyüme faktörleri ve reseptörler barındırması, bu dokunun fizyolojik olaylarda önemli görevler üstlendiğini gösterir (Yaylalı ve Küçükaslan, 2011). Seçici geçirgen bir yapıya sahip olan endotelin, kan dolaşımı ile dokular arasında madde alışverişi, bağ doku oluşumunun düzenlenmesi, lökosit, monosit adhezyonunun düzenlenmesi, kan ürünlerinin arter duvarına girişinin kontrolü, arter duvarında trombosit agregasyonunun inhibisyonunu sağlamak ve kaygan bir yüzey oluşturmak gibi birçok görevi vardır (Gürel, 2009).

Endotel fonksiyon kaybı genellikle endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması için kullanılmakla birlikte, aynı zamanda endotel ve lökositler, trombositler ve düzenleyici moleküller arasındaki anormallikleri ve anormal endotel aktivasyonu ile sonuçlanan koşulları içerir (Konukoğlu ve Uzun, 2017). Endotel fonksiyon kaybı sonucu damar yapısının kayganlığı ve seçici geçirgen özelliği azalır.

### **2.2. Aterosklerozun Patogenezi**

Ateroskleroz patogenezi ekstraselüler matriks (ECM), arteriyal duvar hücreleri, plazma lipoproteinleri ve kan hücrelerinin yer aldığı, büyük ve orta boyuttaki damar duvarı içerisinde kolesterol birikmesiyle karakterize bir süreçtir (Çobanoğlu, 2011).

Aterosklerozun oluşumunda inflamasyon, oksidatif stres, mekanik, toksik ve immünolojik olaylar yer alır. Bu etkenlere bağlı olarak endotel fonksiyon kaybı oluşur (Matsuzawa ve Lerman, 2014). Endotelin görevini yerine getirememesi sonucu endotel üzerindeki kasılma ve gevşeme faktörlerinde dengesizlikler, NO ve çeşitli büyüme faktörlerinin üretiminde bozulma meydana gelir. Endotel fonksiyon kaybının oluşması kan ile damar arasındaki seçici geçirgen özelliğin ve antitrombotik yapının bozulmasına neden olur. Endotel üzerinde moleküllerin yapışmasını ve büyümesini engelleyen kaygan özelliğin ortadan kalkması bu bölgede bir lezyon oluşmasını tetikler (Cibor ve ark., 2016).

Endotel fonksiyon kaybı yalnız koroner ateroskleroz gelişiminin ilk safhası olmakla kalmaz. Oluşan ileri safhalarda aterosklerotik plak oluşumu, gelişimi ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (Milutinović ve ark., 2020).

Bu süreçten sonra aterosklerotik lezyon bölgesinde oluşan hasara karşı inflamatuvar yanıtlar oluşur. Bozulmuş endotel yapı üzerinde vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM), hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM) gibi adhezyon molekülleri, interlökin-1 (IL-1), interlökin-8 (IL-8) , tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokin molekülleri ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PGDF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi büyüme faktörlerinin salınmasında artışlar meydana gelir. Bu moleküler lökositlerin damar duvarından hücreler arası alana göçünü hızlandırır. Bu durum hasar görmüş endotel yapı üzerine daha çok lökosit ve monosit gibi hücreleri çekerek aterosklerozun erken evresini oluşturur (Göksoy, 2008; Emimi Veseli ve ark., 2017; Rucher ve ark., 2019).

Lezyon bölgesinde oluşan hasara karşı inflamatuvar yanıtların oluşması yanında lipoproteinlerinde değişime uğraması bu bölgede kolesterol birikmesine bağlı olarak kompleks lezyon oluşumuna katkı sağlar.

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ni içerir. Başlıca proteini apolipoprotein B 100 (apoB100) olan LDL periferik dokulara kolesterol sağlar (Yılmaz, 2008). Ancak LDL'nin üzerinde barındırdığı çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) serbest radikal saldırılarına açıktır. LDL bu oksidatif saldırıya karşı yine üzerinde barındırdığı güçlü bir antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini) ile PUFA'ların oksidasyonunu önlemeye çalışır (Çiftçi ve ark., 2011). Antioksidan düzeyindeki azalmalar ya da endotel fonksiyon kaybı sonucu bu bölgede aşırı serbest radikal aktivitesinin artması LDL üzerindeki PUFA'ları serbest radikal ataklarına karşı savunmasız bırakır ve LDL üzerinde bir peroksidasyon zincir tepkimesi başlatır. Bu durum LDL'nin glikolizasyon, oksidasyon, asetilasyon gibi modifikasyon mekanizmaları ile değişime uğramasına ve LDL'nin aterojenik özellik kazanmasına neden olur (Carracedo ve ark., 2011; Yang ve ark., 2012; Arai, 2014).

Hangi etken olursa olsun modifiye olmuş LDL (Ox-LDL) monositler, düz kas hücreleri ve çeşitli sitokinleri bu bölgeye çeker. Bununla birlikte NO salınımını inhibe ederek düz kas gevşemesini azaltarak endotel üzerinde sitotoksik bir etkiye neden olur. Bu durum lezyon bölgesinde endotel fonksiyon kaybını artırır (Xu ve ark.,2013; Zhu ve ark., 2019).

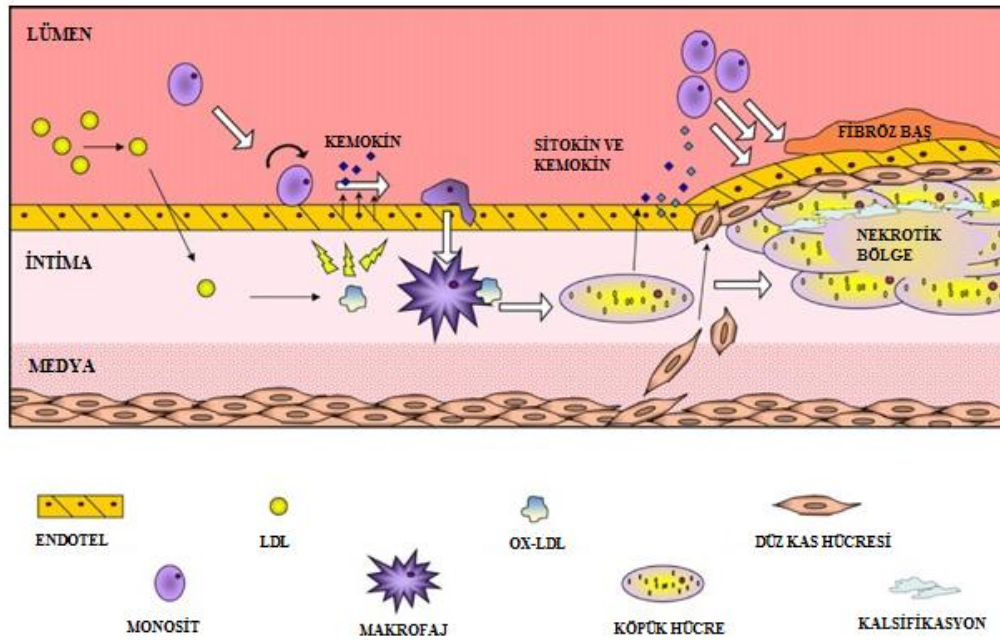
Endotel fonksiyon kaybı sonucu lezyon bölgesinde, ECM'de yer alan lipolitik ve lizozomal enzimler plazma lipoproteinlerinin endotel tabakasına tutulmalarını sağlar. Bu durum inflamatuvar yanıt oluşmasına neden olur. İnflamatuvar yanıt sonucu monositler damar intimasına göç ederek makrofajlara dönüşür (Shirpoor ve ark., 2015). Makrofajların yüzeyinde yer alan çöpçü reseptörler Ox-LDL için seçicidir. Ox-LDL alımı, çöpçü reseptörler aracılığıyla kontrol edilmeyen bir şekilde artar. Bu durum köpük hücre deneni yapının oluşmasına neden olur (Vickers ve ark., 2009).

Makrofajlar bir yandan lipit biriktirirken öte yandan inflamatuvar molekülleri salgılamaya devam ederler. Köpük hücrelerin endotel tabaka altında birikmeleri aterosklerozun ileri evrelerini oluşturur ve bu durum yağlı çizgi denilen yapıyı meydana getirir (Zengin, 2012). Yağlı çizgi içerisindeki Ox-LDL'ler, immun hücrelerden özellikle T hücreleri için bir antijen gibi davranarak immun yanıtı uyarırlar. Uyarılan T hücreleri aterogenez patogenezinde rol oynar. Aktive olan T hücreleri medya tabakasında yer alan hücrelerle birlikte çeşitli sitokinler, fibrojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgılar (Tokgözoğlu, 2009). Salgılanan bu moleküller düz kas hücre göçüne aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstraselüler matriks oluşmasını sağlarlar. T hücreleri tarafından meydana gelen immun yanıt lezyon bölgesinde plak oluşumunu tetikler

Düz kas hücrelerinin elastin ve kollajeni kendi enzimleri aracılığıyla yıkması, düz kas hücrelerinin intima altına göçünü kolaylaştırır. Bu durum aynı zamanda intima altında daha çok monosit birikmesine olanak sağlar. Ayrıca sitotoksik T hücreleri lezyon bölgesinde birçok düz kas, monosit ve makrofaj hücrelerini apoptozise teşvik ederek o bölgede birikmelerine neden olmaktadır (Yaroğlu, 2013).

Lezyon bölgesinde makrofaj ve lipid içeriğinin artması, düz kas hücre göçünün hızlanması ve ECM'ye bağlı olarak fibröz yapımındaki artışlar kısır bir döngü oluşturur ve intima tabakasında kalınlaşma giderek artar (Rudijanto, 2007).

Sonuçta, ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz başlığın yer aldığı aterom yapı meydana gelir. Aterom yapı damar lümeninin daralmasına ve kan akımının bozulmasına neden olur. Arter duvarında ateroskleroz oluşumu Şekil 2.2.' de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Arter duvarında ateroskleroz oluşumu (Zaid ve ark., 2017)

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) dokulardan ters kolesterol taşınmasında görev alır. Bununla birlikte antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri de vardır. HDL bu özellikleri sayesinde aterosklerozun başlaması ve gelişiminde yer alan oksidatif stres ve inflamasyonun olumsuz etkilerini azaltarak aterosklerozun önlenmesine katkı sağlar (Millar ve ark., 2017).

HDL'nin bu olumlu katkısı kendi bazı fonksiyonel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu özellikler, makrofajlardan kolesterol alımı, LDL oksidasyonunu önleme yeteneği, endotel hücrelerinde NO üretimini artırma, monosit kemotaktik aktivitesini inhibe etme, eritrosit membranları üzerinde hidroperoksitleri metabolize etme, endotel hücrelerinde antiapoptotik etkinlik, adhezyon molekül ekspresyonunu baskılamak, hücrel kolesterol akışını düzenleyerek kolesterol birikimini sınırlandırmak ve immün hücre aktivasyonunu kontrol etmektir (Bonacina ve ark., 2019).

HDL bu fonksiyonel özelliklerini yapısında bulunan apolipoprotein A-1 (Apo-A1), lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) ve paraoksanaz 1 (PON1) gibi moleküllerin anti-aterojenik ve vasküler koruyucu özelliği sayesinde gerçekleştirir (Mackey ve ark., 2012).

Aterosklerozun gelişebilmesi için intima tabakasında makrofajlar tarafından kolesterol birikimi esastır. Makrofajlardaki kolesterol miktarı LDL'den kaynaklanır. HDL direkt olarak LDL'den kolesterol alamaz. HDL molekülleri intima bölgesine girerek yapısında bulunan Apo-A1 ile makrofajların ATP Kaset Bağlayıcı 1 (ABCA 1) reseptörlerine bağlanır ve LDL kaynaklı kolesterolü etkili bir şekilde alır (Ganjali ve ark., 2017; Miller ve ark., 2017). HDL molekülünün bu özelliği makrofajlardaki kolesterol seviyesini azaltarak aterosklerozun şiddetini sınırlar (Kovanen, 2019).

Ayrıca karaciğer tarafından salgılanan LCAT enzimi, kanda HDL ile dolaşır. LCAT kolesterolü esterleştirir ve HDL'nin kolesterolü dokulardan taşıma ve potansiyel olarak alma kapasitesini artırır (Flores ve ark., 2019). LCAT'ın bu özellikleri HDL'nin antiaterojenik etkisine katkı sağlar. Ayrıca HDL üzerinde yer alan PON1, hem LDL molekülünün hemde hücre zarlarının oksidasyonunu engeller (Kotur-Stevuljević ve ark., 2019). Böylece aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi için kritik olan okside olmuş lipitlerin seviyelerini azaltır (Mahrooz ve ark., 2019).

Ancak yapılan çalışmalarda HDL'ninde glikolizasyon, oksidasyon, asetilasyon gibi birçok etkenden dolayı LDL gibi modifikasyona uğradığını ve aterojenik özellik gösterdiğini ortaya koymuştur (Kontush ve Chapman, 2010; Riwanto ve ark., 2015). Ayrıca oksidatif stresin artması, serbest radikallerin HDL üzerinde yer alan Apo-A1'in nitrasyonuna neden olarak, HDL'nin antioksidan etkisinin bozulmasına sebep olur. Bu durum, lezyon bölgesinde makrofajlar tarafından biriktirilen kolesterollerin HDL üzerinde yer alan Apo-A1 tarafından geri alınmasını engeller (Marsche ve ark., 2013). Bu yüzden HDL-K düzeylerinden çok HDL'nin fonksiyonel olarak işlevli olup olmadığı daha çok önem arz etmektedir (Niisuke ve ark., 2018).

### 2.3. Aterosklerozda Risk Faktörleri:

Ateroskleroza bağlı gelişen KAH risk faktörleri tablo 2.1.'de özetlendiği üzere değiştirilemeyen ve değiştirilebilen bağımsız risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır. Bu faktörler ne kadar fazla ise kişide KAH gelişme olasılığı o kadar fazladır.

KAH'ın gelişimine neden olan değiştirilebilir risk faktörleri yaşam tarzına göre kontrol altına alınabilirken, değiştirilemeyen risk faktörleri yaşam tarzından etkilenmez ve kontrol altına alınamaz.

**Tablo 2.1.** KAH Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Bağımsız Risk Faktörleri
İleri yaş	Obezite
Cinsiyet	Diabetes Mellitus
Genetik Faktörler	Hipertansiyon
	Lipit Bozuklukları
	Sigara Tüketimi
	Azalmış Fiziksel Aktivite
	Stresli Yaşam Tarzı

#### 2.3.1. Obezite:

Obezite vücutta yağ dokusunun artması olarak tanımlanmakla birlikte, vücut sağlığını bozacak ölçüde yağ dokusundaki (adipoz dokuda) aşırı yağ birikmesidir (Yanikkerem, 2017). Obezite tüm dünyada prevalansı artan ve diğer hastalıklar ile ilişkilendirilen önemli bir sorundur. Kilo alımının başlıca sebebi, alınan kalori miktarının harcanan kalori miktarından fazla olmasıdır. Obezite tanısında yaygın olarak vücut kütle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> den yüksek olması obezite olarak tanımlanmaktadır (Sikaris, 2004).

Adipoz doku normalde enerji metabolizması ve yağ doku kütlesini düzenleyen çok yönlü işlevleri olan bir yapıdır. Ancak obezite durumlarında gerekli işlevlerine yerine getiremez ve adipoz doku inflamasyonuna bağlı olarak birçok sitokin ve kemokin salgılar (Demirci ve Gün, 2017).

Obezitenin insülin direnci, kanser, hipertansiyon, KAH, inme ve lipit bozukluğu ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (Robinson ve Burke, 2013). Bununla birlikte obezite, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bağımsız bir risk faktörüdür (Yıldız ve Oduncu, 2013).

### **2.3.2. Diabetes Mellitus (DM):**

Diabetes mellitus (DM) ile KAH arasında güçlü bir ilişki vardır. DM tanısı konmuş bireylerde serum HDL-K düzeyi düşük, Ox-LDL ve trigliserit düzeyleri ise yüksektir. HDL-K normal bireylerde damar endoteli üzerinde koruyucu bir etkinlik taşırken, DM olan kişilerde HDL-K'nın endotel koruyuculuğunun azaldığı görülmüştür. DM olan kişilerde HDL-K düzeylerinin çok düştüğü ve KAH gelişiminde belirleyici bir unsur olduğu bildirilmiştir (Duman, 2011). Ayrıca DM'de yüksek kan şekeri LDL gibi moleküllerin glikasyonuna yol açar. Bu durum damar endotel yapısının bozulmasına neden olur ve KAH için önemli bir risk teşkil eder (Keskin ve Balcı, 2011).

Bununla birlikte DM'de ileri glikasyon son ürünleri (AGE) miktarı çok artar. AGE'ler damarların hücre dışında birikir. Serbest radikallerin miktarını artırır ve antijenik olmalarından dolayı buldukları alanda bağışıklık tepkimesini aktive ederler. Böylece direkt olarak KAH'nın oluşumuna katkı sağlar (Petrie ve ark., 2018).

### **2.3.3. Hipertansiyon:**

Hipertansiyon (HT), damar içerisindeki kanın, damar duvarına yaptığı kan basıncının normal değerinden yüksek olması durumu olarak tanımlanır (Selvi, 2005). HT; KAH, konjestif kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklar için değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür (Dülek, 2018). Bunun yanında HT'ye bağlı dolaylı olarak yüksek kan basıncı damar endotel fonksiyon kaybına, damar hemodinamik stres artışına ve damar oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasına yol açar (Akkoca, 2009).

HT ve KAH arasında diğerk risk faktörlerinden bağımsız olarak sıkı bir ilişki vardır. Öyle ki, yükselmiş kan basıncı iskemik kalp hastalığı, inme ve ateroskleroz gibi kalp hastalıkları indisansını arttırmaktadır (Roger ve ark., 2012).

Nitekim Kim ve ark. (2018), tarafından yapılan bir çalışmada HT'li kişilerde normal kişilere göre karotis arter duvar kalınlığının arttığı ve bu hastalara antihipertansif tedavi uygulanmasının karotis arter duvar kalınlığını azalttığı gösterilmiştir.

#### **2.3.4. Lipit Bozuklukları:**

Lipit bozukluğu kanda trigliserit, total kolesterol (TK) veya LDL kolesterol (LDL-K) miktarının artması veya HDL kolesterol (HDL-K) miktarının azalması durumudur. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve her ikisini de içeren olmak üzere üç çeşitte ele alınır. Bunlardan hiperkolesterolemiden kasıt TK'nın 200 mg/dl'den LDL-K'nın ise 130 mg/dl'den yüksek, HDL-K'nın 40 mg/dl'den düşük olmasıdır (Bektaş, 2016).

Lipoprotein metabolizmasındaki herhangi bir bozukluk, plazmada kolesterol ve lipid düzeylerinde aşırı yükselmelere neden olmaktadır. Bu metabolik dengesizliklerin çoğu kalıtsal olmakla birlikte KAH risk faktörlerine bağılı olarak da ileri yaşlarda tetiklenmektedir. Kanda TK ve LDL-K düzeyleri yükseldikçe KAH riski artar (Islam ve ark., 2018).

#### **2.3.5. Sigara Tüketimi**

Sigara kısa ve uzun dönemde zararlı etkileri olan ancak önlenbilir olması nedeniyle KAH için değiştirilebilen bağımsız bir risk faktörüdür. Sigara tüketiminin vücutta oksidatif strese yol açarak, vücudun antioksidan sisteminin zayıflamasına neden olur. Oksidatif stresin serbest radikal üretimine aşırı katkısı, lipoproteinlerin modifikasyonunda temel rol aldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (Aygün, 2011).

Bununla birlikte sigara tüketimine bağılı olarak damar sertleşmesi ve sigaraya bağılı sistemik faktörlerin koroner plaklarda tromboza neden olduğu düşünülmektedir. Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için önemli risk faktörlerindedir (Günel, 2012).



Ülkemizde Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonucu, sigara içiminin erkeklerde %59,4 kadınlarda ise %18,9 düzeylerinde olduğu saptanmıştır. Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (Abacı, 2011).

## **2.4. Aterosklerozda İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

### **2.4.1. İnflamasyon**

İnflamasyon; toksin, patojen ve kimyasal maddeler gibi dış etkenler ile endojen etkenlerin oluşturduğu tepkiye karşı organizmanın verdiği bir cevaptır. Organizmanın bu tepkisi sonucu hasara neden olan etkenler hafifletilmeye ya da giderilmeye çalışılır. İnflamasyon sürecinin başlangıcında lezyon bölgesindeki damarlarda genişleme ve kan akımında hızlanma olur. Böylece lezyon bölgesinde inflamasyon sürecinde yer alan hücre ve çeşitli sitokinlerin göç etmeleri sağlanır (Kolaç, 2015).

Lezyon bölgesindeki alana göç eden hücreler nötrofiller, makrofajlar, monositlerdir. Bu hücreler inflamatuvar yanıtı neden olan patojen ve zararlı maddeleri fagosite eder (Kuralay ve Çavdar, 2006).

İnflamasyon sürecinde mast hücreleri etkin olarak rol alırlar. Mast hücreleri inflamasyona neden olan uyarılar sonucu aktive olup granüllerinden birçok kimyasal molekülleri salgılayarak fizyolojik ve patolojik süreçlere katılırlar (Bayramgürler ve Demirsoy, 2013).

Mast hücreleri, hem intima hem de adventisya tabakasında inflamasyona bağlı olarak aktive olur ve özellikle histamin, heparin, proteaz ve sitokinleri serbest bırakarak koroner aterosklerozda etkin rol alırlar. Mast hücrelerinden salınan kemokin ve sitokinler ECM yapısı ve fonksiyonu bozabilir. İnflamasyona bağlı olarak aktive olan mast hücreleri koroner aterosklerozun başlatılmasına ve ilerlemesine ve nihayetinde aterosklerotik plakların kararsızlaşması ve yırtılmasına katkıda bulunur (Kovanen ve Bot, 2017).

### 2.4.2. Oksidatif Stres

Vücudumuzda çoğu biyokimyasal tepkimeler sonucu serbest radikaller oluşur. Bu moleküller fizyolojik ve patolojik reaksiyonlar sonucunda oluşabilen dış yörüngelerinde ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Bu moleküller dış yörüngelerindeki elektron açığını gidermek için vücudumuzda birçok moleküle saldırıp, dış yörüngelerinden bir elektron alırlar. Böylece diğer molekülü radikal hale getirerek bir dizi zincirleme radikal tepkime meydana getiriler (Derviş, 2011).

Vücudumuzda serbest radikaller ekzojen kaynaklı olduğu gibi endojen kaynaklı da oluşabilir. Ekzojen kaynaklı serbest radikaller radyasyon etkisi sonucu oluşmaktadır. Endojen kaynaklı serbest radikal üretimi ise en fazla mitokondride elektron taşıma sistemi esnasında meydana gelmektedir. Bir kısımda ksantin oksidaz, siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi oksidan enzimlerin katalizlediği tepkimeler sonucu oluşmaktadır (Podda ve Grundmann-Kollmann, 2001).

Serbest radikaller eletron açıklarını kapatmak için biyomoleküllere saldırırlar. Bu durum bu biyomoleküllerin yapılarının bozulmasına neden olur. Serbest radikal olan moleküller Tablo 2.2.'de sunulmuştur.

**Tablo 2.2.** Serbest radikal olan moleküller

Süperoksit anyonu ( $O_2^{\bullet-}$ )	Lipid peroksilleri ( $LOO^{\bullet}$ )
Hidroksil radikali ( $OH^{\bullet}$ )	$R^{\bullet}$ (Alkil radikali)
$ROO^{\bullet}$ (Peroksil radikali)	$RCOO^{\bullet}$ (Organik peroksit radikali)
Reaktif Azot Türleri (RNS)	$RO^{\bullet}$ (Alkoksil radikali)

#### **2.4.2.1. Lipidler Üzerine Etkileri:**

Hücre zarlarının en önemli bileşenlerinden olan lipidler serbest radikal ataklarına çok yatkındırlar ve bu olay lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonunda bir yağ asidinin metilen (CH<sub>2</sub>) grubundan bir hidrojen atomu kopması ve karbon atomunda (•CH) eşlenmemiş bir elektron bırakmasıyla başlar ve oluşan lipid molekülü de bir serbest radikal olarak davranır. Bu molekülün O<sub>2</sub> ile tepkimesi sonucu lipid peroksilleri (LOO• ) oluşur. Peroksil de kendisi bir radikal olduğundan yakınındaki yağ asitlerinin metilen gruplarına saldırır ve açığa çıkan hidrojen atomunu kendi yapısına katarak lipit hidroperoksitlerine dönüştür (LOOH•). Bu molekül çok kararsızdır ve hemen yıkıma uğrayarak MDA ve 4-hidroksi nonenal gibi moleküller meydana gelir (Ayala ve ark., 2014).

Lipidlerin oksidasyona uğraması hücre membran stabilitesini bozarak hücre içine su ve Ca<sup>2+</sup> girişini artırır. Ayrıca son ürün olan MDA gibi moleküller DNA ve proteinlerine bağlanarak yapılarının bozulmasına yol açarlar (Łuczaj ve Skrzydlewska, 2003; Zarkovic ve ark., 2013).

#### **2.4.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri:**

Serbest radikallerden en çok etkilenen proteinler, üç boyutlu yapısı içerisinde sülfidril grubu (–SH) ve doymamış bağ içeren amino asitlerden fazla miktarda bulunduranlardır. Çünkü –SH grupları ve doymamış bağlar radikal saldırılara müsaittir. Bu saldırılar sonucunda proteinlerde çapraz bağlanma, üç boyutlu yapının bozulması ve agregasyon görülebilir. Vücudumuzda yer alan enzimler de protein yapısında olduğundan serbest radikal saldırılarına uğrayabilir. Bu durum enzimlerin yapısının bozulmasına ve aktivite kaybına neden olabilir (Büyükgüzel, 2013).

#### **2.4.2.3. DNA Üzerine Etkileri:**

Serbest radikaller DNA yapısındaki nükleik asit bazlarında değişimlere ve zincir kırılmalarına neden olarak DNA yapısında kalıcı mutasyonlara yol açabilirler. Özellikle OH• radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek 8-oksoguanin, 5- hidroksi–metilurasil gibi değişmiş baz yapıları meydana getirebilir (Yokuş ve Çakır, 2012). Serbest radikal kaynaklı DNA yapısındaki değişimler kanser

dahil olmak üzere birçok hastalıkta önemli rol almaktadır (Dizdaroğlu ve Jaruga, 2012).

### 2.4.3. Antioksidan Sistem

Serbest radikallerin olumsuz etkilerine karşı, vücudumuz tarafından geliştirilmiş savunma sistemleri mevcuttur. Bu mekanizmaların tümüne antioksidan savunma sistemi denilmektedir. Bu sistem içerisinde enzimler, vitaminler ve birçok molekül bulunmaktadır. Antioksidan sistem, serbest radikallerin son yörüngelerindeki elektron açığına kapatarak bu moleküllerin radikal özelliğini ortadan kaldırır. Böylece serbest radikallerin hücrede meydana getirdikleri hasarı engellerler (Karabulut ve Gülay, 2016). Antioksidan sistemde yer alan bazı moleküller Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Antioksidan sistemde yer alan bazı moleküller

Enzimatik	Nonenzimatik
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon (GSH)
Katalaz (CAT)	$\beta$ -Karoten
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)	Flavonoidler
Glutatyon redüktaz (GSSG-R)	$\alpha$ -Tokoferol
	Askorbat

Serbest radikallerin aşırı artışına rağmen, antioksidan sistemin azalması veya etki kabiliyetinin düşmesi sonucu, hücreler birçok hasara maruz kalırlar. Oksidatif stres, bu dengenin antioksidan savunma aleyhine gelişen bir durumdur (Wang ve Zheng, 2019). Oksidatif stres günümüzde birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş olup bu hastalıkların tedavilerinde, bu durumun azaltılmasına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır (Ayhan, 2018).

Oksidatif stres koroner aterosklerozun başlaması ve gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür. İnflamasyon süreci ve artmış oksidatif stresin birbirini takip eden karmaşık bir döngü oluşturması intima tabakasında endotel fonksiyon kaybına neden olur (Mikhed ve ark., 2015).

Oksidatif stres, inflamasyonun gelişiminde önemli bir etkidir. Serbest radikal miktarının artması ve antioksidan sistemin yetersiz kalması inflamasyon sürecinde yer alan moleküllerin aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Ayrıca kronik inflamasyonda oksidatif stres hastalıkların oluşumunda rol oynayabilir (Hussain ve ark., 2016).

#### **2.4.4. Myeloperoksidaz ve Ateroskleroz**

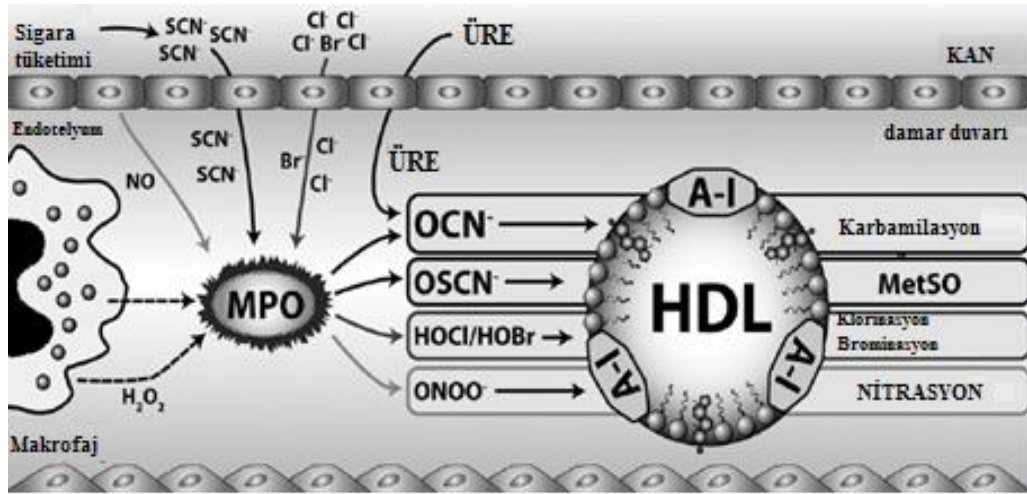
MPO enzimi, oksidatif strese yanıt olarak lökositlerden salgılanan lizozomal bir enzimdir. MPO; tetramerik yapıda olup hem prostetik grubu içerir. MPO sentezi kemik iliğinde yapılır, nötrofil ve monositlerin granüllerinde saklanır. Herhangi bir mikrobiyal etki esnasında lökosit aktivasyonu sonucu aktivite kazanarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den hipoklorik (HOCl) asit oluşumunu katalizler ve antimikrobiyal etki gösterir (Khan ve ark., 2018).

MPO çoğunlukla nötrofillerde bulunmasına rağmen bir kısmı monositlerde yer almaktadır. MPO monositlerin makrofajlara dönüşümü sırasında monositlerden salınır. MPO'nun üç boyutlu konformasyonunda, lizin ve arginin gibi pozitif yüklü amino asit kalıntıları bol miktarda bulunmaktadır. MPO'nun bu katyonik yapısı bakteri hücre yüzeyleri, LDL, apolipoprotein ve seruloplazmin gibi çeşitli negatif yüklü bölgeler ve proteinlerle etkileşimine olanak sağlar (Teng ve ark., 2017).

MPO'nun vücut savunma sistemine olan katkısı dışında bazı hastalıkların oluşumunda da rol aldığı düşünülmektedir (Malle ve ark., 2007). MPO aktivitesine bağlı olarak artmış oksidatif stres; proteinler, nükleik asitler, lipidler ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerin yapısında bozulmaya neden olur. Bu durum endotel fonksiyon bozukluğu, koroner ateroskleroz, ve diğer komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (Hartman ve Ford, 2018). Yapılan çalışmalar insan aterosklerotik lezyonlarında MPO varlığını ve oksidasyon ürünlerinin biriktiğini göstermiştir. Aktive edilmiş nötrofillerden salınan MPO arter duvarının subintimal boşluğunda birikebilir. Bu bölgede MPO aktivitesinin artması lipoprotein oksidasyonuna katkı sağlar (Tay ve Tamam, 2013).

LDL'nin MPO tarafından oksidatif modifikasyonu, koroner aterosklerozun başlangıcında önemli bir unsurdur. MPO katyonik yapısından dolayı LDL'ye kolay bir şekilde bağlanır ve LDL molekülü üzerindeki lipid ve protein yapılarını oksitleyerek Ox-LDL oluşumuna neden olur. Ox-LDL kolesterol birikmesini ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü teşvik ederek koroner aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur (Schindhelm ve ark., 2009).

Bununla birlikte Şekil 2.3.'de görüleceği üzere MPO, LDL gibi HDL'inde oksidatif modifikasyonundan sorumludur. HDL üzerinde yer alan Apo-A1'in nitrasyonu sonucu HDL'nin yapısı bozulur (Marsche ve ark., 2013). Bununla birlikte ApoA-I'nın yanı sıra HDL'nin yapısında bulunan PON-1 ve LCAT gibi önemli moleküllerin modifikasyonu da, HDL'nin antioksidan içeriğini azaltır. Bu durumun proaterojenik HDL oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (Santana ve Brown, 2018).



Şekil 2.3. HDL'nin MPO tarafından oksidasyonu (Marsche ve ark., 2013)

MPO'nun ateroskleroz gelişimine katkısının başka bir etkisi de NO tüketilmesine bağlı olarak damar genişlemesinde azalmadır. NO'nun endotelial yapışmayı azaltıcı, antitrombosit ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler gibi biyolojik etkileri de vardır. Endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan lezyon bölgesinde lökosit göçünün artması bu bölgede MPO aktivitesini artırır. MPO,

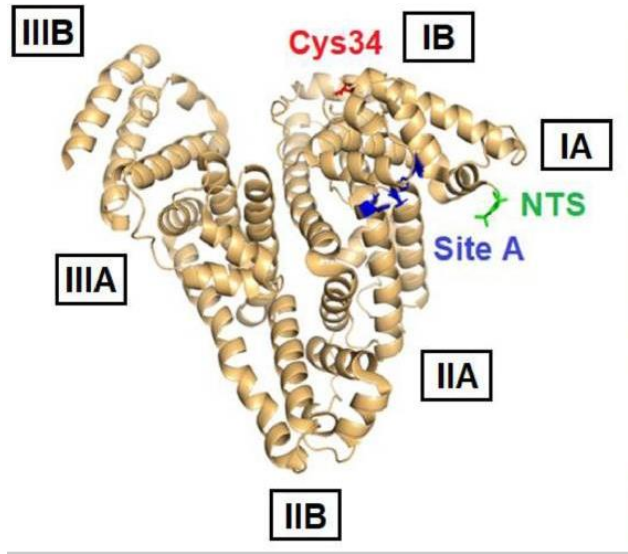
aktivitesi için katalizör olarak NO kullanmaya başlar ve NO seviyelerinde azalmalar gerçekleşir. Bu durum NO'nun endotel üzerindeki olumlu etkilerinin azalmasına bağlı olarak lezyon bölgesinde plak oluşum süreçlerinin başlamasına neden olur (Stocker ve Keaney, 2004).

## 2.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

Albumin, 585 aminositten oluşan yaklaşık olarak 66 kDa ağırlığında ve kan plazmasında yer alan tüm protein konsantrasyonunun %50'sini oluşturan bir proteindir. Serum albumin konsantrasyonu 3,5-5,3 gr/dl dir. 17 disülfid bağı ve bir adet serbest sistein amino asidi içeren albuminin fizyolojik olarak başlıca görevleri yağ asitleri, kolesterol, bilirubin ve farmakolojik ilaçlar gibi küçük moleküllerin taşınmasıdır (Coverdale ve ark., 2018).

Bununla birlikte albumin fizyolojik fonksiyon düzenlenmesinde gerekli olan  $Ca^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ve  $Cd^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  gibi toksik metal iyonlarının taşınmasında da görev alır. Albuminin bu geçiş metallerini taşıması N terminalinde (amino ucu) bulunan bağlanma bölgesinden kaynaklanır (Bahinipati ve Mohapatra, 2016).

Şekil 2.4.' de görüleceği üzere albuminin çeşitleri molekülleri bağlayan spesifik alanları mevcuttur.



Şekil 2.4. Albuminin şematik yapısı (Coverdale ve ark., 2018)

Koroner arterlerde kan akımı azalmasına bağlı olarak kalp dokusunda meydana gelen hipoksi durumlarında ve iskemik hasar sonucu artan oksidatif stres nedeni ile albumin modifiye olur ve bu molekül İMA olarak adlandırılır (Hazini ve ark., 2015). Bu durum albuminin  $Ca^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  ve  $Ni^{2+}$  gibi geçiş metalleri bağlama kapasitesini azaltır. İskemik kalp hastalığı ve ateroskleroza bağlı arterlerde kan akışı azalması sonucu serum İMA düzeyleri artar (Ghosh ve ark., 2017).

İMA iskeminin başlangıcından hemen sonra dakikalar içinde yükselir, 6-12 saat yüksek kalır ve 24 saat içinde normale döner. Son yıllarda yapılan alışmalar İMA'nın inflamasyon sürecinde de arttığını göstermektedir (Valle Gottlieb ve ark., 2010).

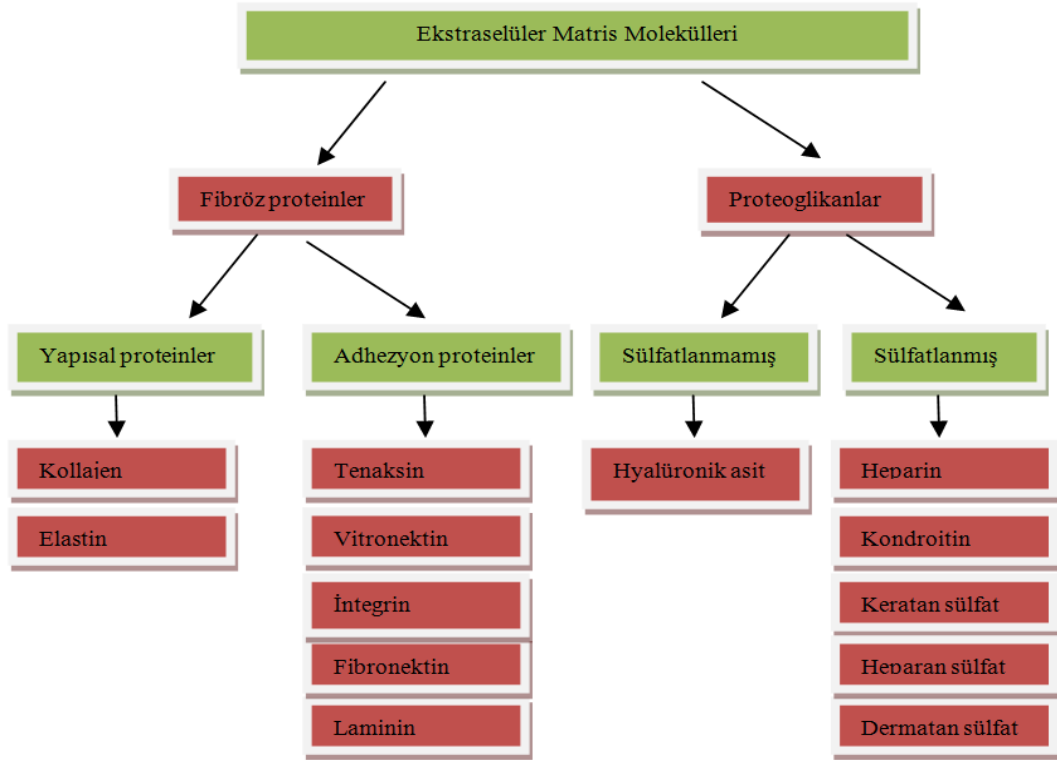
## **2.6. Ekstraselüler Matriks (ECM)**

ECM, dokular içinde hücrelerin arasında yer alan ve onlara destek sağlayan karmaşık bir yapıdır. ECM önceleri hücelere mekanik destek sağlayarak hücreleri koruyan bir yapı olarak düşünölmüştür. Ancak günümüzde ECM'nin mekanik destekten daha da önemli biyolojik işlevleri olduğu görölmüştür (Järveläinen ve ark., 2009). Bu işlevler büyüme faktörlerinin aktivasyonu ve inhibisyonu, hücreler arası sinyal iletimi, hücre farklılaşmaları, hücre göçleri, besin ve madde alışverişi gibi hayati fonksiyonları içerir.

ECM molekülleri her dokuda farklı yapılar içerse de temel olarak su, protein ve polisakkarit yapıdan oluşmaktadır. Bununla birlikte her dokunun kendi işlevine göre yapısında farklı oranlarda epitel, yağ hücreleri, fibroblastlar ve proteinler içerir (Üçgül ve ark., 2018).

ECM'nin Şekil 2.5.'de göröleceği üzere temel iki proteini vardır. Bunlar fibröz yapıda olanlar ve proteoglikan yapıda olanlardır. Fibröz proteinler kollajen ve elastin içeren yapısal proteinler ve adhezyon proteinler olmak üzere kendi arasında iki gruba ayrılır. Proteoglikanlar yapılarında bir veya daha fazla sayıda polisakkarite bağlı olan glikozaminoglikanlardan oluşur. Proteoglikanlar da kendi aralarında sülfatlanmış ve sülfatlanmamış olarak iki gruba ayrılır (avdar, 2008).





**Şekil 2.5.** ECM'nin yapısı

Kollajen her canlıda bulunan insan da ise toplam protein miktarının yaklaşık %30'unu oluşturan temel bir proteindir. Üçlü sarmal yapıda bulunan kollajen ECM'de mekanik kuvvet ve doku gelişiminden sorumludur. Günümüze kadar 29 farklı alt türde kollajen tanımlanmıştır (Reel ve ark., 2010).

Elastin özellikle aort, akciğer ve kan damarları gibi gerilim esnasında esnekliği sağlamak üzere görevli prolin ve glisinden zengin hidrofobik yapıda bir proteindir. Adhezyon proteinler ise hücreleri ECM'ye bağlayan glikoproteinlerdir. Hücrelerin ECM ile bağlanması hücre göçü, hücre farklılaşması gibi hücre sel yanıt larda merkezi rol oynar (Şen, 2012).

Proteoglikanlar, ECM'de kollajen ve elastin gibi fibröz proteinlerin seyrek olduğu bölgelere yerleşen makromoleküllerdir. Sülfatlanmamış yapıda olan hyalüronik asit ECM'de bol miktarda bulunur. Hyalüronik asitin hücre zarından dışarı salgılanması ve yüksek anyonik yapısı bu molekülü diğer proteoglikanlardan ayıran temel özelliktir. Anyonik yapısının su çekimi etkisini arttırması doku sıvı dengesinin

sağlanmasında büyük bir önem teşkil eder. Bununla birlikte bu moleküller, enfeksiyonlara karşı doku onarımında ve proteolitik enzimlere karşı korunmada da görev alırlar (Üçgül ve ark., 2018).

### **2.6.1. Damar ECM İçeriği**

Damarlardaki ECM içeriği ve oranları damarların kendine özgü fonksiyonlarına göre değişmekle birlikte, temel olarak laminin, fibronektin, elastin ve kollajen alt ünitelerinden oluşmaktadır (Aksu, 2008).

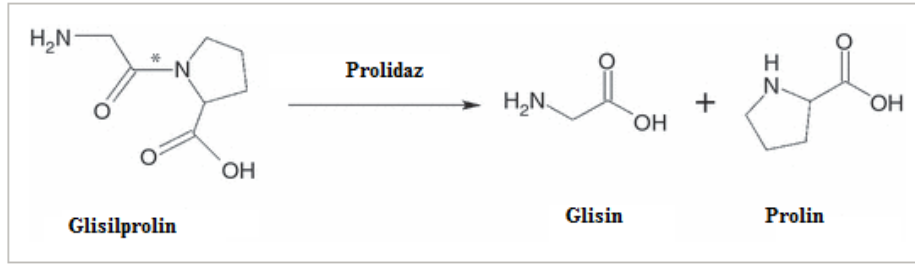
Bununla birlikte damarın kendi tabakalarındaki ECM içeriği de farklılık göstermektedir. Kan damarlarının intima katmanında laminin, tip I, III, IV kollajen ve entaktin proteinleri ECM'yi meydana getirirken, medya katmanında fibronektin ve proteoglikan ağırlıklı bir yapı mevcuttur (Seyfeli ve ark., 2001).

### **2.6.2. Prolidaz**

Prolidaz (EC 3.4.13.9) hücre içinde prekollajen, kollajen ve prolin veya hidroksiprolin içeren proteinlerin katabolizmasında yer alır. Prolidaz, kollajen metabolizmasında, yeni matriks oluşumunda ve hücre büyümesinde rol oynar (Aktürk ve ark., 2018).

Prolidaz yapısında  $Mn^{2+}$  bulunan metallo enzimdir. Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Enzimin aktif bölgesinde tiyol grubu bulunmaktadır. Enzimin insan da prolidaz-1 ve prolidaz-2 olmak üzere iki izomeri bulunmaktadır. Prolidaz -1 tüm dokularda yer alırken prolidaz -2 plazmada yer almaz (Albayrak, 2015).

Prolidaz tüm iminopeptidleri hidroliz etmesine rağmen Şekil 2.6.'da görüleceği üzere asıl substratı glisilprolindir.



**Şekil 2.6.** Prolidaz aktivitesi

İnsanlarda prolidaz, hücre içi protein yıkımının son basamağında prekollajen yıkımında görev alır. Prolidazın bu birincil fizyolojik rolü dışında, beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninde bulunan aminoasitlerin geri kazanılmasında da önemli rolü vardır (Elçi, 2007).

Prolidaz enzimi kollajen metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Kollajen ECM'nin ana proteinlerinden biridir. Bu yüzden prolidaz ECM'nin düzenlenmesinde aktif olarak rol alır (Surazynski ve ark., 2008).

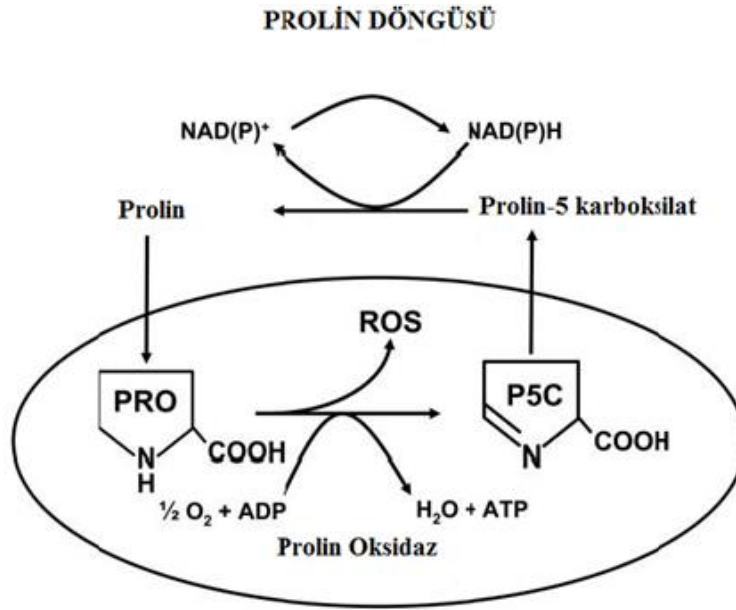
Damar duvarı intimasında yer alan ECM'nin yapım ve yıkımındaki bozukluklar aterosklerotik plak gelişiminde ve plak yırtılmalarında önemli bir yer tutar. ECM'nin kontrolsüz büyümesi aterosklerozun ilerlemesine katkı sağlar. Yapılan çalışmalar kollajen sentezindeki artışların prolidaz aktivitesindeki artışlarla korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (Yıldız ve ark., 2008).

ECM'nin %80'i ve bağ dokusunun %90–95'i kollajen içerir (Phang ve ark., 2008). Kollajen yıkımı, doku hasarı sonucu kan akışının bozulması gibi metabolik stres koşullarında ortaya çıkar. Kollajen yıkımı, matriks metalloproteinazların aktivasyonu ile başlar ve endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar tarafından tripeptidler ve dipeptitler olarak daha küçük peptitlere ayrıştırılır. Oluşan peptitlerden prolin içerenler de prolidaz enzimi tarafından katalizlenir (Sultan ve ark., 2017).

Özellikle kollajen tip I ve III lifleri arter duvarının mekanik direncinin sağlanmasında görev alır. Herhangi bir stres durumunda, MMP'ler ve prolidaz aktivitesindeki artışlar sonucu arter duvarlarındaki kollajen döngüsü olumsuz etkilenir. Bu durum ateroskleroz gelişimine ve lümen daralmasına neden olur.

Bununla birlikte prolidazın, oksidatif stres ve inflamasyonda aktivitesi artar. Bu durum oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş hastalıklarda prolidaz aktivitesinin bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (Aslan ve ark., 2017).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar prolidaz aktivitesine bağlı olarak artmış prolinin de tek başına bir stres unsuru olduğunu göstermektedir (Sahu ve ark., 2016). Prolin amino asidi diğer aminoasitlerden farklı olarak kendine özgü bir metabolizmaya sahiptir. Şekil 2.7.'de görüleceği üzere prolin, prolin oksidaz (POX) enzimi tarafından metabolize edilir. POX enzimi mitokondri iç zarına sıkıca bağlıdır. Bu enzimdeki aktivite artışı mitokondride oksijen düzeylerini düşürerek süperoksit anyonu üretimini arttırır. Bu durum mikro çerçevede oksidatif stresi arttırarak bu bölgede antioksidan savunma sistemini zayıflatır. Oksidatif stresin artması sonucu arter duvarı intimasında lezyon bölgesi oluşmasına katkı sağlayarak ateroskleroz gelişimini tetikler (Phang ve ark., 2008).



**Şekil 2.7.** Prolin döngüsü (Phang ve ark., 2008)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- ❖ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ; Sigma (7722-84-1)
- ❖ O-dianisidin dihidroklorid ; Sigma (D3252)
- ❖ KOH ; Lobachemie (1310-58-3)
- ❖ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ; Panreac (141509-1211)
- ❖ NaOH ; Sigma (1310-73-2)
- ❖ HCl ; Merck (K48724917-704)
- ❖ Glasiyel asetik asit ; Merck (K49770563-748)
- ❖ GSH (L-Glutasyon) ; Sigma (70-18-8)
- ❖ Gly-Pro ; Sigma (704-15-4)
- ❖ MnCl<sub>2</sub> ; Merck (13446-34-9)
- ❖ Tris HCl ; Sigma (1185-53-1)
- ❖ Ninhidrin ; Lobachemie ( 485-47-2)
- ❖ L- Prolin ; Merck (K41142234-102)
- ❖ Ortofosforik asit ; Merck (Z0429173-705)
- ❖ Kobalt II Klorür ; Sigma (7791-12-1)
- ❖ Dithiothreitol (DTT) ; Sigma (D2128200)
- ❖ İzotonik NaCl Çözeltisi

#### 3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- ❖ Masa Üstü Santrifüj (Nuve NF400R. Türkiye)
- ❖ Buzdolabı (Arçelik-A<sup>+</sup>)
- ❖ Termal Plaka Çalkalayıcı (Biosan Thermo-Shaker PST-60HC)
- ❖ Distile Su Cihazı (Krosclinic 35, KRS2003-YS)
- ❖ Spektrofotometre (UV-VOS Spectrophotometers, UVmini-1240, Shimadzu)
- ❖ Beher
- ❖ Otomatik pipet

### 3.3. Etik Kurul İzni

Proje Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş olup, kurulun 04.05.2017 ve 19.12.2019 tarihinde yapılan toplantılarında gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna karar verilmiştir (Karar No: 2017/58; 2019/173).

### 3.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri

Çalışmaya, Ordu Devlet Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde muayene olarak koroner anjiyografi endikasyonu konmuş olan ve haftanın belirli günleri anjiyografi uygulanan 64 hasta alınmıştır. Bütün hastaların klinik demografik özellikleri kaydedilmiştir. Anjiyografi sonucunda koroner damarında tıkanıklık olmayan 32 hasta kontrol grubu, çeşitli derecelerde tıkanıklığı olan 32 hasta ise koroner arter hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Bireylerin vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı ( $\text{kg/m}^2$ ) (Doğan ve ark., 2015).

Çalışmada dahil edilme kriterleri,

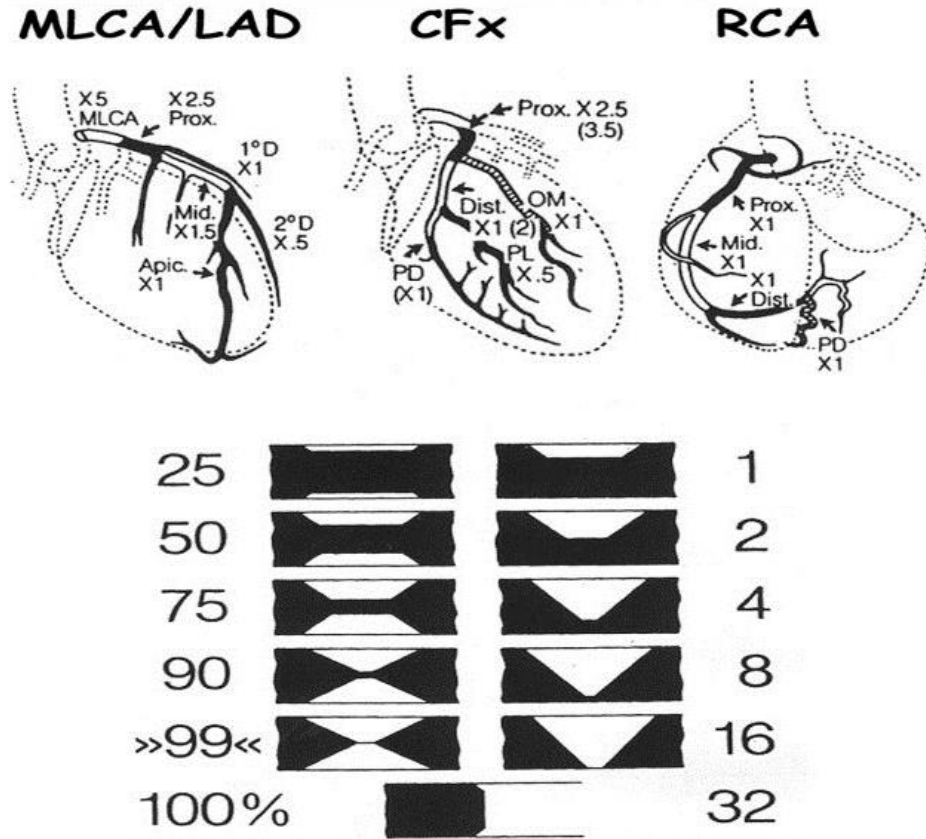
- ❖ Yaş Aralığı 40-65 arası olan bireyler.
- ❖ Sadece erkek bireyler çalışmaya alınmıştır.
- ❖ Antihipertansif tedavi alanlar ( Diastolik basınç: 70 mm-Hg, Sistolik basınç: 160 mm-Hg)

Çalışmada dışlama kriterleri,

- ❖ Diabetes Mellitusu olanlar
- ❖ Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar
- ❖ Serebrovasküler hastalığı olanlar
- ❖ Enfeksiyon ve inflamatuvar hastalığı olanlar
- ❖ Son üç ay içinde geçirilmiş şiddetli travma veya cerrahi girişim olanlar
- ❖ Kollajen doku hastalıkları olanlar
- ❖ Malignite ve/veya hematolojik hastalık saptanmış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

### 3.5. Gensini Skorunun Belirlenmesi

Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verilmiştir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpıldı (Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2,5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1,5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0,5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak her hasta grubunun Gensini skoru elde edilmiştir (Rampidis ve ark., 2019).



RCA: Sağ koroner arter; CFx: Circumflex; LAD: Sol ön inen arter; MLCA: Ana sol koroner arter

Şekil 3.1. Gensini skoru hesaplanması (Ghazal ve ark., 2015)

### 3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Biyokimyasal tetkikler için anjiyografi öncesinde hastalardan düz tüpe kan örnekleri alındı. Numuneler 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek elde edilen serum numuneleri çalışma süresine kadar -80 °C'de saklanmıştır.

### 3.7. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum MPO ve prolidaz aktivitesi ile serum İMA düzeyi spektrofotometrik yöntemi ile ölçülmüştür. Serum glukoz, üre, kreatinin, TK, trigliserid, HDL-K, LDL-K, albumin, ALT, AST, GGT, ALP spektrofotometrik yöntemle Ordu Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarında Roche Hitachi cobas 800 otoanalizöründe Roche Diagnostics GmbH, Almanya üretimi Cobas marka kitler ile ölçülmüştür.

#### 3.7.1. Serum MPO Aktivitesi Tayini

MPO aktivitesi O-dianisidinin, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) varlığında, MPO tarafından oksitlenerek sarı-turuncu renkli bir ürün oluşturması ve bu oksidasyon reaksiyonunun, zamana bağlı absorpsiyon artışının 460 nm'de izlenmesine dayanan yöntem ile tayin edilmiştir (Bradley ve ark., 1982).

Enzim aktivitesi son hacmi 3 ml olacak şekilde, %16,7 mg O-dianisidin dihidroklorid ve %0,0005 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6,0) ile 0,1 ml serum içeren ortamda tayin edildi. Tepkimenin köre karşı absorpsiyon artışı 25 °C, 460 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak tayin edildi. Numune tüplerindeki absorpsiyon artışı 5 dk süreyle kaydedildi.

Numune ve kör tüpleri için, ΔOD/dk değerleri hesaplandı ve numune ΔOD/dk değerlerinden kör değeri çıkarılarak, net ΔOD/dk değerleri bulundu. Okside O-dianisidinin molar ekstinksiyon katsayısı ε=1,13x10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> olarak alınmıştır. MPO aktivitesinin bir ünitesi, bu ölçüm koşullarında dakikada bir mikromol O-dianisidinin oksidasyonunu hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmış ve enzim aktivitesi μmol/dk/l (U/l) şeklinde ifade edilmiştir.

$$U/l = \frac{\text{net } \Delta OD/dk \times \text{total hacim(ml)}}{\epsilon \times \text{serum hacmi (ml)}} \times 10^6 \mu\text{mol / mol}$$



### 3.7.2. Serum Prolidaz Aktivitesi Tayini

#### Ölçüm yöntemi (Modifiye = Optimize Chinard Metodu):

Substrat olarak Glisil-Prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçüldü. Rengin şiddeti Prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür (Özcan ve ark., 2007).

#### Kullanılan Çözeltiler:

**Ön inkübasyon çözeltisi A:** pH:7’de, 50 mmol/l Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/l GSH (glutasyon) ve 50 mmol/L MnCl<sub>2</sub> çözdürüldü.

**Ön inkübasyon çözeltisi B:** pH:7,8’de, 50 mmol/l Tris HCl tamponu içerisinde 1 mmol/l GSH (glutasyon) ve 50 mmol/l MnCl<sub>2</sub> çözdürüldü.

**Substrat çözeltisi:** Ön inkübasyon B çözeltisi içerisinde 144 mmol/l glisil-L prolin dipeptidi çözdürüldü.

**Tepkimeyi durdurma çözeltisi:** 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.

**Ninhidrin çözeltisi (Modifiye Chinard Çözeltisi) :** 0,5 mol/l’lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dl olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yardımıyla 70 °C’de eritildi.

**Prolin standartı:** 5 mg L-prolin bir miktar distile su içerisinde çözdürülüp son hacmi 100 mL ye tamamlandı.

**a-)** Yöntemde, 100 µl serum ile 100 µl serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 µl, ön inkübasyon A çözeltisinden 75 µl alınarak, 37 °C’ de 30 dakika inkübe edildi.

**b-)** Karışımın üzerine substrat çözeltisinden 100 µl eklenerek 37 °C’ de 5 dakika inkübe edildi.

**c-)** Daha sonra inkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) olacak şekilde iki grup tüp hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1 ml glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Sıfır zaman tüplerine ise aynı hacimde preinkübe edilmiş örnek eklenerek 1ml glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

**d-)** İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300 µl Tris HCl tamponu (pH:7,8) ve 1 ml ninhidrin çözeltisi eklendi.

Yukarıdaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı flaster bantla kapatılarak 90 °C’ de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden 515 nm’deki absorbanlar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu (Elçi, 2007; Koyuncu, 2010).

Ölçülen absorban düzeyleri standart olarak kullanılan 5 mg/dl’lik L-prolin ile karşılaştırılarak hesaplandı.

$$\text{Prolidaz aktivite düzeyi} = \frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$$

1 litrede 1 dakikada oluşan mmol prolin miktarı

**Serumda aktivite tanımı:** 1µmol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/l olarak tanımlanmıştır.

**A:** İnkübasyon tüpü absorban değeri

**B:** Sıfır zaman tüpü absorban değeri ( inkübasyonsuz )

**[S]:** Standart konsantrasyonu (mmol/l)

**S:** Standart absorban değeri

**Faktör:** Dilüsyon değerleri / İnkübasyon zamanı

### 3.7.3. Serum İMA Konsantrasyonu Tayini

İMA düzeyleri Bar-Or ve ark. tarafından geliştirilen kolorimetrik tayin yöntemi kullanılarak albumin kobalt bağlama (ACB) testi ile belirlendi (Bar–Or ve ark., 2000). Bu yöntemin prensibi, albuminin kurşun, nikel, kobalt gibi metallerin taşınmasında görevli olan NH<sub>2</sub> terminalinde, iskeminin indüklediği asidoz, ekstrasellüler hipoksi, serbest radikal hasarı ve Na-K pompası disfonksiyonu sonucu meydana gelen endotelial hasarın, albumin kobalt bağlanmasını azaltması esasına dayanır.

Deney prosedürü: Serumdan 200 µl cam tüplere alındı ve üzerlerine %0,1’lik 50 µl CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O eklendi. Daha sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi.

Renklendirici ajan olarak 50 µl 1,5 mg/ml'lik DTT eklendi ve 2 dakika beklendi. Kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla 1 ml %0,9'luk NaCl eklenerek reaksiyon durduruldu.

Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada, 50 µl 1,5 mg/ml'lik DTT yerine 50 µl distile su konarak DTT' siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede 470 nm dalga boyunda ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Grup varyanslarının homojenlik kontrolü Levene's testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında bağımsız iki örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler iki-yönlü ki-kare testi ile incelendi. Varsayımları sağlayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile, varsayımları sağlamayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rank korelasyon katsayısı ile belirlendi. Testlerin diagnostik performansının değerlendirilmesinde Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile testlerin kestirim, duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri hesaplandı. Hesaplamalarda ve sonuçların yorumlanmasında I. tip hata olasılığı ( $\alpha$ ) %5 olarak dikkate alındı. Çalışmada gerekli olan tüm istatistik analizler SPSS v25 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar  $X \pm sd$  şeklinde sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya, Ordu Devlet Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde muayene olarak koroner anjiyografi endikasyonu konmuş ve haftanın belirli günleri anjiyografi uygulanan 40-65 yaş aralığına sahip erkek bireyler seçilmiştir. Anjiyografi sonucunda koroner damarlarında tıkanıklık olmayan 32 birey ile çeşitli derecelerde tıkanıklığı olan 32 hasta olmak üzere toplam 64 birey çalışmaya alınmıştır.

### 4.1. Bireylerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının yaşları 40 ile 65 arasında değişmekte olup hasta grubunda yaş ortalaması  $55,7 \pm 7,4$  yıl kontrol grubunda ise  $55,8 \pm 6,1$  yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu ( $p=0,956$ ). Hasta grubunda VKİ ortalama  $28,2 \pm 2,4$   $\text{kg/m}^2$  iken, kontrol grubunda  $27,0 \pm 3,7$   $\text{kg/m}^2$  bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu ( $p=0,137$ ). Sistolik kan basınç, hasta grubunda ortalama  $132,9 \pm 15,3$  mmHg iken, kontrol grubunda  $133,7 \pm 17,3$  mmHg bulundu. Diastolik kan basınç ise hasta grubunda ortalama  $77,5 \pm 9,7$  mmHg iken, kontrol grubunda  $79,5 \pm 10,6$  mmHg olarak bulundu. Sistolik ve diastolik kan basınç düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulundu (sırasıyla  $p=0,849$ ,  $p=0,429$ ). Sigara kullananların oranı hasta grubunda %43,8 ( $n=14$ ) iken kontrol grubunda %40,6 ( $n=13$ )'dir. Antihipertansif tedavi görenlerin oranı hasta grubunda %53,1 ( $n=17$ ) iken kontrol grubunda %50 ( $n=16$ )'dir. Lipid düşürücü ilaç kullananların oranı hasta grubunda %21,9 ( $n=7$ ) iken kontrol grubunda %6,3 ( $n=2$ ) olarak tespit edildi (Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Bireylerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>Hasta Grubu ( n=32)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=32)</b>	<b>p-değeri</b>
Yaş ( yıl)	55,7±7,4	55,8±6,1	0,956
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,2±2,4	27,0±3,7	0,137
<b>Kan Basıncı</b>			
Sistolik (mm-Hg)	132,9±15,3	133,7±17,3	0,849
Diastolik (mm-Hg)	77,5±9,7	79,5±10,6	0,429
<b>Sigara kullanımı</b>			
Kullanıyor	%43,8 (14)	%40,6 (13)	
Kullanmıyor	%56,2 (18)	%59,4 (19)	
<b>Tansiyon ilacı kullanımı</b>			
Kullanıyor	%53,1 (17)	%50 (16)	
Kullanmıyor	%46,9 (15)	%50 (16)	
<b>Lipid Düşürücü ilaç kullanımı</b>			
Kullanıyor	%21,9 (7)	%6,3 (2)	
Kullanmıyor	%78,1 (25)	%93,2 (30)	

#### 4.2. Bireylerin Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Tablo 4.2.'de hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması verilmiştir.

Kan glukoz düzeyleri ortalaması hasta grubunda  $109,1 \pm 17,8$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $102,2 \pm 18,2$  mg/dl bulundu ve glukoz düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,134$ ).

TK düzeyleri hasta grubunda ortalama  $181,1 \pm 51,4$  mg/dl iken kontrol grubunda  $173,9 \pm 33,3$  mg/dl bulunmuş olup; TK düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,513$ ) (Şekil 4.1).

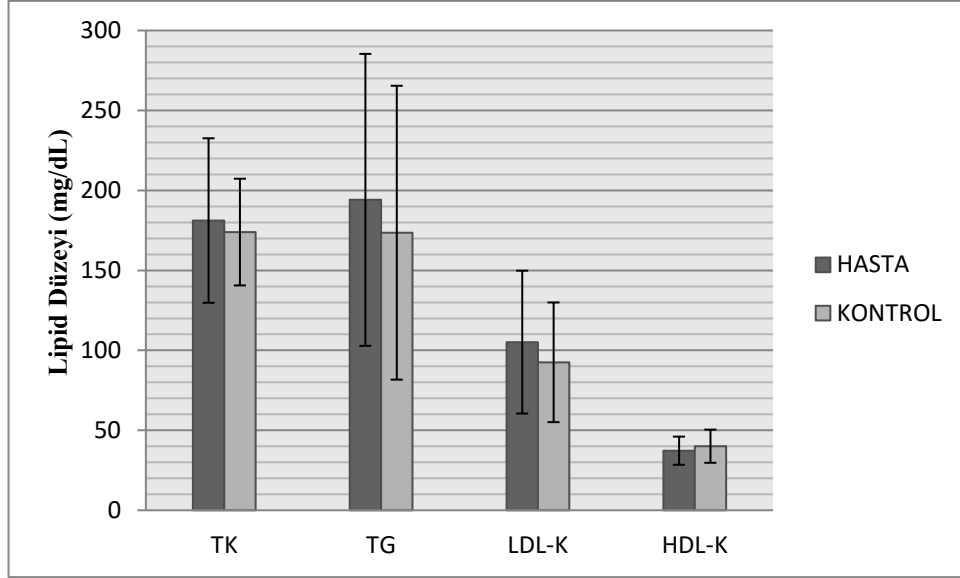
LDL-K düzeyleri hasta grubunda ortalama  $105,1 \pm 44,6$  mg/dl iken kontrol grubunda  $92,5 \pm 37,4$  mg/dl bulundu. LDL-K düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ( $p=0,234$ ) (Şekil 4.1).

Trigliserit düzeyleri hasta grubunda ortalama  $194,1 \pm 91,2$  mg/dl iken kontrol grubunda  $173,5 \pm 91,8$  mg/dl bulunmuş olup; trigliserit düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ( $p= 0,377$ ) (Şekil 4.1).

HDL-K düzeyleri hasta grubunda ortalama  $37,2 \pm 8,8$  mg/dl iken kontrol grubunda  $40,1 \pm 10,3$  mg/dl bulunmuştur. HDL-K düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p=0,252$ ) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.2.** Biyokimyasal parametrelerin hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırılması.

	<b>Hasta Grubu (n=32) (ort±SD)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=32) (ort±SD)</b>	<b>p-değeri</b>
Glukoz (mg/dl)	109,1±17,8	102,2±18,2	0,134
T.K (mg/dl)	181,1±51,4	173,9±33,3	0,513
LDL-K (mg/dl)	105,1±44,6	92,5±37,4	0,234
Trigliserit (mg/dl)	194,1±91,2	173,5±91,8	0,377
HDL-K (mg/dl)	37,2±8,8	40,1±10,3	0,252
Albumin	4,3±0,3	4,3±0,2	0,962
ALP	85,1±21,1	81,7±21,2	0,531
AST	20,4±6,7	21,1±6,5	0,731
ALT	22,1±11,2	19,3±10,3	0,314
GGT	31,1±27,3	24,3±17,4	0,248
Kreatinin	0,9±0,2	0,9±0,1	0,760
Üre	30,6±9,5	30,7±8,5	0,943



TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserit, LDL-K: LDL Kolesterol, HDL-K: HDL Kolesterol

**Şekil 4.1.** Lipid düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.

#### **4.3. Bireylerin Gensini Skoru, İMA Düzeyi, MPO ve Prolidaz Aktivitesinin Karşılaştırılması**

Tablo 4.3.'de hasta ve kontrol gruplarına ait Gensini skoru, İMA düzeyi, MPO ve prolidaz aktivitesi verilmiştir.

Hasta grubunda ortalama MPO aktivitesi  $39,3 \pm 13,0$  U/l iken, kontrol grubunda  $23,8 \pm 6,7$  U/l dir. Hasta grubunda MPO aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ), (Şekil 4.2).

Hasta grubunda ortalama prolidaz aktivitesi  $397,7 \pm 67,5$  U/l iken, kontrol grubunda  $330,5 \pm 63,1$  U/l dir. Hasta grubunda prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ), (Şekil 4.3).

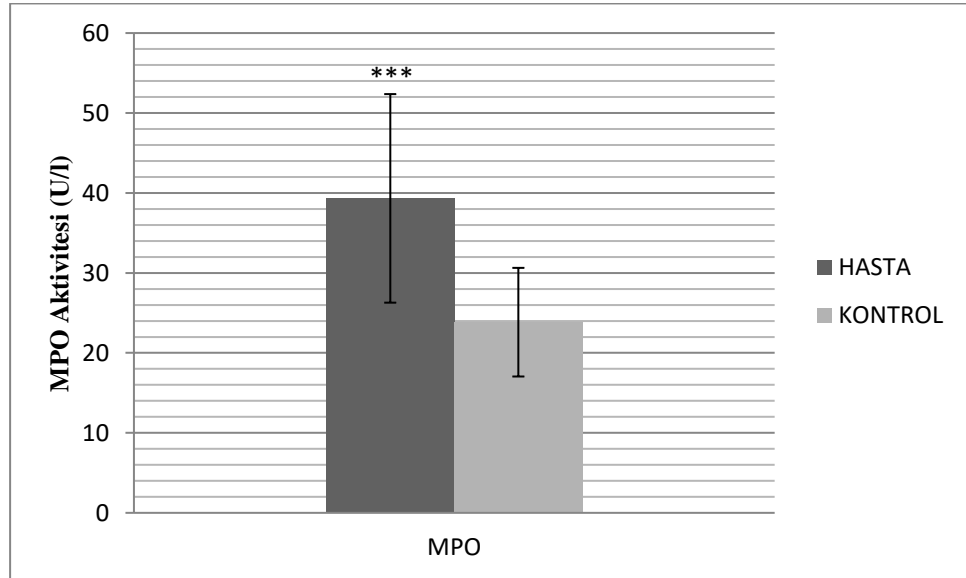
Hasta grubunda ortalama İMA düzeyinin  $0,7 \pm 0,1$  ABSU iken, kontrol grubunda  $0,6 \pm 0,1$  ABSU dur. Hasta grubunda İMA düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p = 0,002$ ), (Şekil 4.4).

Hasta grubunda Gensini skoru düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).



**Tablo 4.3.** Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarına göre MPO, prolidaz aktiviteleri ve İMA düzeyleri

	<b>Kontrol grubu (n=32) (ort ± SD)</b>	<b>Hasta grubu (n=32) (ort ± SD)</b>	<b>p-değeri</b>
MPO (U/l)	23,8± 6,7	39,3± 13,0	<0,0001
Prolidaz (U/l)	330,5± 63,1	397,7± 67,5	<0,0001
İMA (ABSU)	0,6± 0,1	0,7± 0,1	0,002
Gensini Skoru	0,0 [0,0-12,5]	25,0 [2,0-90]	<0,001



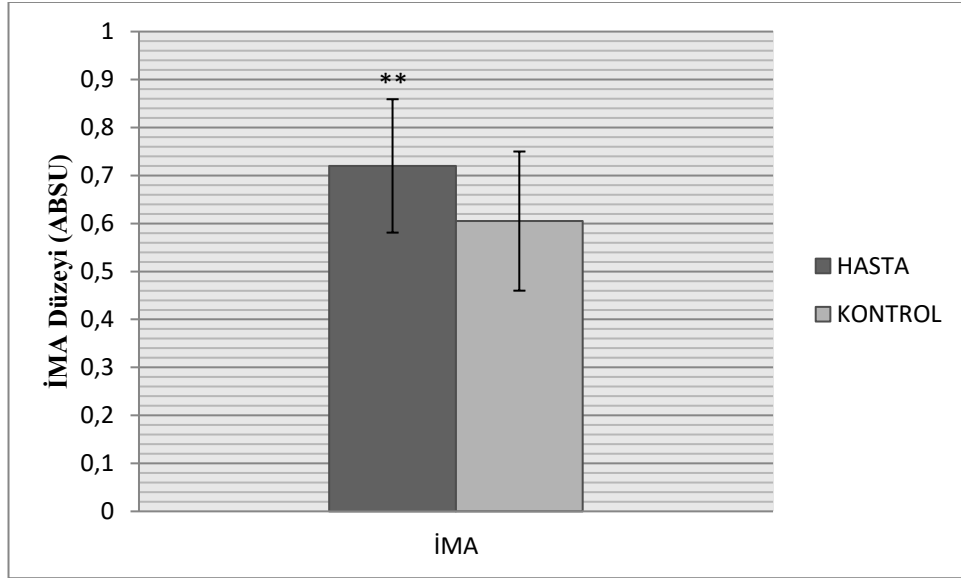
\*\*\*p<0,001

**Şekil 4.2.** Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının MPO aktiviteleri



\*\*\* p<0,001

**Şekil 4.3.** Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının prolidaz aktiviteleri



\*\* p<0,01

**Şekil 4.4.** Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının İMA düzeyleri

#### **4.4. Bireylerin Biyokimyasal Parametreleri ile Gensini Skoru, MPO, Prolidaz Aktivitesi ve İMA Düzeyi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması**

Tablo 4.4.'de kontrol grubunun ve Tablo 4.5.'de hasta grubunun biyokimyasal parametreleri ile MPO, prolidaz aktivitesi ve İMA düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Kontrol grubunda; İMA ve TK düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0,401$ ,  $p=0,025$ ). MPO ve yaş arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0,426$ ,  $p=0,017$ ). Prolidaz ve GGT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,480$ ,  $p=0,006$ ).

Hasta grubunda; MPO aktivitesi ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,392$   $p=0,032$ ). Yaş ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=0,431$   $p=0,014$ ). Prolidaz ile HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0,451$   $p<0,010$ ). MPO ile GGT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r=-0,434$ ,  $p=0,017$ ).

**Tablo 4.4.** Kontrol grubunda biyokimyasal parametreleri ile MPO, prolidaz aktivitesi ve İMA düzeyi arasındaki ilişki

	MPO (U/l)		Prolidaz (U/l)		İMA (ABSU)		Gensini Skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MPO (U/l)	-	-	-0,226	0,223	-0,014	0,942	-0,063	0,735
Prolidaz (U/l)	-0,226	0,223	-	-	0,323	0,072	-0,070	0,702
İMA (ABSU)	-0,014	0,942	0,323	0,072	-	-	0,075	0,684
Gensini skoru	-0,063	0,735	-0,070	0,702	0,075	0,684	-	-
Trigliserit (mg/dl)	0,125	0,512	-0,067	0,720	-0,334	0,067	0,159	0,392
TK (mg/dl)	0,112	0,556	-0,170	0,360	-0,401	0,025*	-0,185	0,320
LDL (mg/dl)	0,141	0,457	-0,116	0,540	-0,036	0,850	-0,075	0,694
HDL (mg/dl)	-0,164	0,388	0,071	0,703	0,130	0,484	-0,333	0,067
Kreatinin (mg/dl)	-0,319	0,086	0,022	0,906	-0,163	0,382	-0,021	0,912
Glukoz (mg/dl)	0,150	0,421	-0,341	0,056	0,074	0,688	0,202	0,267
Albumin (g/dl)	0,036	0,939	-0,262	0,570	0,270	0,558	0,408	0,363
ALT (U/l)	-0,175	0,345	-0,076	0,680	-0,208	0,253	0,037	0,842
ALP (U/l)	-0,198	0,287	0,215	0,237	0,236	0,193	0,217	0,232
GGT (U/l)	-0,019	0,920	0,480	0,006**	0,147	0,431	-0,119	0,524
YAŞ	-0,426	0,017*	0,212	0,245	0,081	0,660	0,233	0,200
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,012	0,950	-0,142	0,438	0,037	0,840	0,034	0,852
Diastolik basınç (mm-Hg)	-0,093	0,618	-0,009	0,963	0,048	0,794	-0,250	0,168
Sistolik basınç (mm-Hg)	0,047	0,803	-0,053	0,772	-0,006	0,973	-0,224	0,219

r: Korelasyon katsayısı, \*p<0,05; \*\*p<0,01

**Tablo 4.5.** Hasta grubunda biyokimyasal parametreleri ile MPO, prolidaz aktivitesi ve İMA düzeyi arasındaki ilişki

	MPO (U/l)		Prolidaz (U/l)		İMA (ABSU)		Gensini Skoru	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MPO (U/l)	-	-	-0,014	0,940	0,044	0,816	0,392	0,032*
Prolidaz (U/l)	-0,014	0,940	-	-	-0,191	0,294	0,088	0,631
İMA (ABSU)	0,044	0,816	-0,191	0,294	-	-	0,183	0,316
Gensini Skoru	0,392	0,032*	0,088	0,631	0,183	0,316	-	-
Trigliserit (mg/dl)	0,021	0,913	0,080	0,663	0,041	0,823	0,027	0,882
TK (mg/dl)	-0,183	0,334	-0,116	0,527	-0,210	0,249	0,081	0,658
LDL (mg/dl)	-0,162	0,391	-0,079	0,667	-0,254	0,161	0,125	0,497
HDL (mg/dl)	-0,218	0,248	-0,451	0,010*	-0,027	0,885	-0,088	0,631
Kreatinin (mg/dl)	-0,080	0,681	-0,039	0,833	-0,259	0,159	0,064	0,734
Glukoz (mg/dl)	-0,106	0,577	0,122	0,507	0,085	0,643	-0,261	0,150
Albumin (g/dl)	-0,410	0,186	0,038	0,907	0,398	0,200	-0,137	0,671
ALT (U/l)	0,353	0,055	0,053	0,772	-0,091	0,620	-0,175	0,337
ALP (U/l)	0,135	0,476	0,061	0,740	0,114	0,534	0,198	0,277
GGT (U/l)	0,434	0,017*	0,036	0,843	-0,005	0,978	0,072	0,697
YAŞ	-0,010	0,958	-0,233	0,199	-0,012	0,947	0,431	0,014*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,322	0,083	0,140	0,443	0,001	0,996	-0,115	0,532
Diastolik basınç (mm-Hg)	-0,050	0,791	-0,232	0,201	0,229	0,208	0,242	0,182
Sistolik basınç (mm-Hg)	-0,193	0,307	-0,275	0,128	0,168	0,357	0,090	0,625

r: Korelasyon katsayısı, \*p<0,05

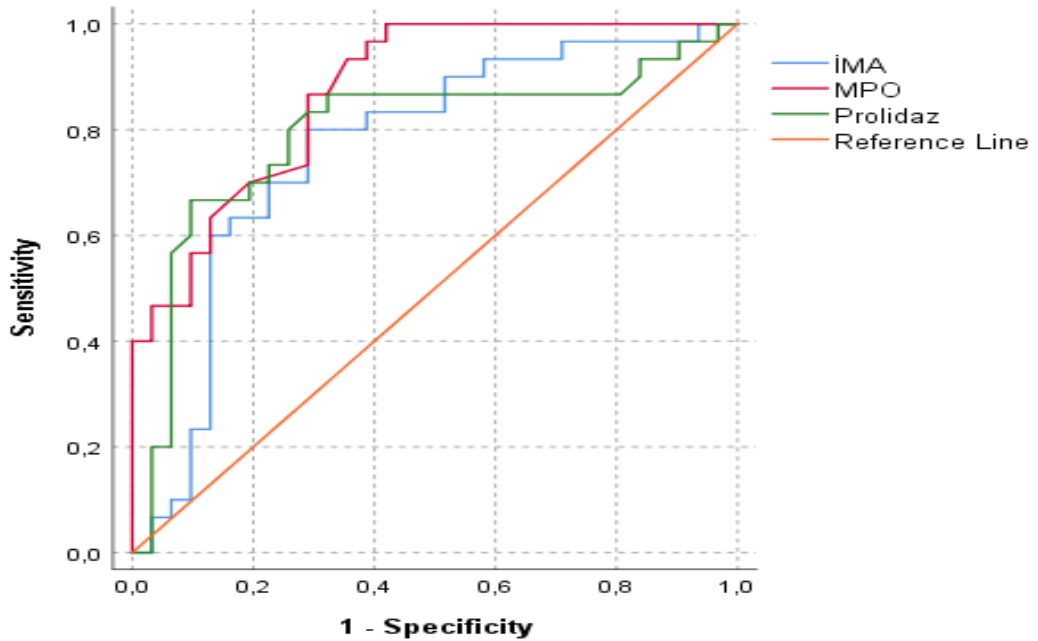
#### 4.5. ROC Eğrisi Analizi

Prolidaz aktivitesi için yapılan ROC eğrisi analizinde EAA=0,792 (%95 GA: 0,668-0,916) ( $p < 0,0001$ ) idi. Başka bir deyişle prolidaz aktivitesi KAH için tanısal değer olarak kullanılabilir. Prolidaz için kestirim değeri 334,528 U/l saptandı. 334,528 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %86,7, %67,7 olarak bulundu.

MPO aktivitesi için yapılan ROC eğrisi analizinde EAA=0,873 (%95 GA: 0,788-0,957) ( $p < 0,0001$ ) idi. Başka bir deyişle MPO aktivitesi KAH için tanısal değer olarak kullanılabilir. MPO için kestirim değeri 26,546 U/l saptandı. 26,546 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %86,7, %71 olarak bulundu.

İMA düzeyi için yapılan ROC eğrisi analizinde EAA=0,65 (%95 GA: 0,639-0,890) ( $p < 0,0001$ ) idi. Başka bir deyişle İMA düzeyi KAH için tanısal değer olarak kullanılabilir. İMA için kestirim değeri 0,62 ABSU saptandı. 0,62 ABSU üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %80, %71 olarak bulundu.

İMA, prolidaz ve MPO için ROC eğrisi grafiği Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. İMA, prolidaz ve MPO için ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

KAH endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterize kronik bir inflamatuvar sendromdur. KAH günümüzde dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. KAH'ın sağlık hizmetlerine olan maliyetleri göz önüne alındığında, genel nüfus içinde yüksek bir sosyo-ekonomik yük oluşturmaktadır (Flora ve Nayak., 2019).

KAH'ın gelişiminde aşırı stres, sigara, serbest radikallere bağlı oksidasyon hasarı, yüksek kan basıncı, genetik değişiklikler, kronik enfeksiyon veya hiperkolesterolemi gibi birçok faktör rol almaktadır. KAH'ın en önemli nedeni olan ateroskleroz, arterlerin intima tabakasını etkileyen bir hastalıktır. Ateroskleroz gelişmesine neden olan risk faktörleri endotel fonksiyon kaybına neden olur (Sitia ve ark., 2010). Bu durum, lezyon bölgesinde inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin göçü, sitokin üretiminin artışı ve köpük hücre oluşumu gibi değişikliklere neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Ayrıca endotel fonksiyon kaybı oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve pıhtı oluşmasına neden olur.

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezler arasında en geçerli olanı oksidatif stres hipotezidir. Oksidatif stres, serbest radikallerin hücresel üretimi ve oksidatif hasarı önleyen antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğin serbest radikal lehine artması sonucunda meydana gelmektedir. Oksidatif stres nedeniyle artmış serbest radikal oluşumu, karbonhidrat, lipit, DNA ve proteinlerde biyokimyasal değişikliklere neden olur. Bu biyokimyasal değişikliklerin endotelde oluşturduğu hasar vasküler reaktivitenin bozulmasına, endotel NO üretiminin azalmasına ve koagülasyon metabolizmasının aktivasyonuna neden olarak ateroskleroz patogenezi tetiklediği düşünölmektedir (Förstermann ve ark., 2017).

Aterosklerozun patofizyolojisini belirlemede büyük ilerlemeler olmasına rağmen, sınırlı miktarda erken teğhis yöntemleri mevcuttur. Bu nedenle günümüzde KAH'ın erken teğhis ve tedavisi yönünde birçok araştırma yapılmaktadır (Zhang ve ark., 2019).

KAH oluşumunda TK, LDL-K ve trigliserit yüksekliği, HDL-K düşüklüğü en önemli risk faktörleridir (Huang ve ark., 2019). Büyük çaplı çalışmalar trigliserit, TK ve LDL-K yüksekliğinin koroner ateroskleroz gelişiminde belirgin rol aldıklarını

göstermiştir (Allara ve ark., 2019; Nakamura ve ark., 2019). Bununla birlikte bazı çalışmalar TK ve LDL-K düzeyleri ile ateroskleroz arasında hiçbir ilişki olmadığını ya da negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ravnskov (2002), tarafından yapılan çalışmada ölen kişilerde otopsi sonucu aort ateroskleroz derecesinin, ölümden hemen sonra analiz edilen kan kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu, TK ve LDL-K'ün ateroskleroz gelişmesi üzerindeki rolünün abartıldığı bildirilmiştir. Sachdeva ve ark. (2009), tarafından yapılan bir çalışmada ise KAH şüphesi ile hastaneye başvuru yapan 140.000 hastanın başvuru sırasında ölçülen LDL-K seviyelerinin normal değerlerinden düşük bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada da LDL-K ve koroner kalsifikasyon arasında bir ilişki bulunmadığı ayrıca LDL-K'si yüksek olan bireylerin yaşam süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (Ravnskov ve ark., 2018).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında trigliserit ( $p=0,377$ ), TK ( $p=0,513$ ), LDL-K ( $p=0,234$ ) ve HDL-K ( $p=0,252$ ) düzeylerinde bir fark saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında trigliserit, TK, LDL-K ve HDL-K seviyeleri ile Gensini skoru yani koroner ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

Lipid düzeyleri kişilerin ilaç, diyet, sigara içme ve egzersiz seviyeleri ile ilgili olarak değişebilir. Çalışmamıza katılan hasta grubunun %21,9 ( $n=7$ )'u kontrol grubunun ise %6,3 ( $n=2$ )'ü lipid düşürücü ilaç kullanmaktadır. Yine çalışmamıza katılan bireylerin sigara kullanım oranı hasta grubunda %43,8 ( $n=14$ ), kontrol grubunda %40,6 ( $n=13$ ) idi. Çalışmamızda KAH için önemli risk faktörleri olan trigliserit, TK ve LDL-K düzeyleri arasında fark bulunmamasının nedeni, hasta ve kontrol grubunun lipid düşürücü ilaç kullanması olabilir. Bununla birlikte LDL-K seviyeleri düşük olan bireylerde KAH bulunmasının nedeni LDL-K'nin seviyesinden çok LDL'nin modifiye olmasıyla ilişkili olabilir. Günümüzde LDL'nin modifiye olmuş şekli olan Ox-LDL'nin, aterojenik olarak normal LDL'den daha önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ox-LDL endotel hücrelerinde ve makrofajlarda serbest radikal oluşumunu destekler. Artmış serbest radikal miktarı endotel hücrelerinde eNOS aktivitesini inhibe ederek NO miktarının azaltır ve endotel fonksiyon kaybında önemli rol oynar. Ayrıca artmış Ox-LDL moleküllerinin intima tabakasında makrofajlardaki çöpçü reseptörler tarafından alınımı köpük hücre oluşumuna neden olur ve bu durum intima tabakasında nekrotik bölgelerin



oluşumunu tetikler (Schaeffer ve ark., 2009).

Ters kolesterol taşımında görev alan HDL-K ile ilgili bu zamana kadar yapılan çalışmalarda HDL-K'nin ırk, cinsiyet ve etnisiteden bağımsız olarak KVH riski ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir.

HDL, lezyon bölgesine makrofajların göçünü engellemenin yanı sıra LDL moleküllerinin oksidasyonunu engelleyerek LDL'nin pro-oksidan etkisini azaltır. Bunun yanı sıra HDL makrofajlardan kolesterol alımı, endotel hücrelerinde NO üretimini artırma, monosit kemotaktik aktivitesini inhibe etme, membranlar üzerinde hidroperoksitleri metabolize etme, endotel hücrelerinde antiapoptotik etkinlik ve adhezyon molekül ekspresyonunu baskılama gibi özelliklerinden dolayı ateroskleroz gelişiminde engelleyici bir role sahiptir. Dolaşımdaki HDL partikülleri arteriyel intimadaki LDL'nin, serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasardan güçlü bir şekilde korunmasını sağlar. Bu durum proinflamatuvar okside lipidlerin, özellikle de lipid hidroperoksitlerin oluşumunun inhibe edilmesine neden olur (Kontush ve Chapman, 2010).

HDL'nin bu olumlu etkilerinin yapısında barındırdığı Apo A-I, LCAT, PAF-AH ve PON1 gibi protein ve enzimlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle PON1 plazmada lipoprotein partiküllerinin oksidasyonunu ve Ox-LDL'nin makrofajlar tarafından alımını önlemektedir (Getz ve Reardon, 2004). Ayrıca PON1 makrofajlardan HDL aracılı kolesterol geri alımını uyararak lezyon bölgesinde köpük hücre oluşumunu azaltır.

Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar HDL'nin de glikalizasyon, oksidasyon, asetilasyon gibi birçok etkenden dolayı LDL gibi modifikasyona uğradığını ve aterojenik özellik gösterdiğini ortaya koymuştur. ApoA-I, PON-1 ve LCAT gibi önemli bileşenlerin modifikasyonu, HDL'nin antioksidan içeriğini azaltarak vasküler koruyucu özelliklerini ortadan kaldırır (Santana ve Brown, 2018).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında HDL-K seviyeleri açısından bir fark bulunmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KAH riskini belirlemede HDL-K düzeylerinin belirlenmesinden ziyade HDL'nin antioksidan olarak fonksiyonel işlevinin belirlenmesinin daha önemli olduğunu bildirilmektedir (de Miranda ve ark., 2019). Dolayısıyla KAH riskini belirlemede HDL-K düzeyinin

tek başına değil HDL'nin antioksidan fonksiyonları ile birlikte belirlenmesinin daha anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın erken gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar abdominal obezitesi olan hastalarda koroner ateroskleroz bulunma riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir (Lemanowicz ve ark., 2018).

Obezitenin değerlendirilmesinde en etkili yöntem vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanmasıdır. Bu indekse göre  $VKİ < 25$  normal,  $VKİ 25-30$  fazla kilolu,  $VKİ > 30$  ise obez kabul edilmektedir. VKİ değerinin 30'dan yüksek olması KAH için önemli bir risk faktörüdür.

Çalışmamıza katılan kontrol grubunun VKİ seviyesi  $27,0 \pm 3,7$   $kg/m^2$  iken hasta grubunun VKİ seviyesi  $28,2 \pm 2,4$   $kg/m^2$  olarak bulundu. Çalışmamızda VKİ seviyelerinde hasta ve kontrol grupları arasında bir fark saptanmadı. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında VKİ seviyeleri ile Gensini skoru arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

KAH'ın klasik risk faktörlerinin yanı sıra gün geçtikçe yeni risk faktörleri tanımlanmakta ve kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, inflamasyon ve artmış oksidatif stresin aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde kilit rol üstlenebileceğini ve plak kararsızlığında etkin rol alabileceğini göstermiştir (Voudris ve ark., 2015). Ayrıca artmış oksidatif stres lezyon bölgesinde vasküler düz kas hücrelerinin ve monositlerin çoğalmasına, lipid peroksidasyonu ve inflamasyona neden olur. İnflamasyon çeşitli sitokin ve kemokin salınımını tetikleyerek lezyon bölgesine hücre göçünü artırır. Bu durum aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte artmış oksidatif stres hücre dışı matriks proteinlerinin birikimini teşvik ederek lezyon bölgelerinde plak oluşumuna neden olabilir (Diep ve ark., 2002; Taniyama ve Griendling, 2003).

Fagositler tarafından salınan MPO, hipokloröz asit dahil olmak üzere birçok reaktif oksijen radikalinin üretimine neden olur. İnflamasyona bağlı olarak nötrofil faaliyetinin artması sonucu MPO aktivitesinde aşırı artışlar meydana gelir (Yayan, 2013). Bu durumda MPO kendi substratları dışında NO'yu da bir substrat olarak kullanır ve ONOO $\cdot$  (peroksi nitrit) radikaline dönüşümünü sağlar. MPO aktivitesi sonucunda damar endotelinde NO miktarı azalır (Marsche ve ark., 2013).

NO'nun miktarının azalması ve peroksi nitrit radikalinin oluşması, NO'nun damar endotel üzerindeki olumlu etkilerini engeller ve bu durum lezyon bölgesinde endotel fonksiyon kaybına sebep olur (Cheng ve ark., 2019). Lezyon bölgesinde oluşan plaklar kararlı bir yapı olmayıp kendisinden parça kopmaları sonucu daha küçük damarların tıkanmasına neden olur ve bu yapı hassas plak olarak adlandırılır. MPO, matriks metaloproteinazların aktivasyonuna ve hassas plak gelişimini teşvik eden doku faktörlerinin üretiminin artmasına da katkıda bulunur. Bu durum MPO'nun inflamasyon ile aterosklerozun akut ve kronik belirtilerini birbirine bağladığını düşündürmektedir (Teng ve ark., 2017).

MPO'nun ateroskleroz gelişiminde etkin olarak rol aldığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak ateroskleroz tedavisinde endotel fonksiyon kaybını azaltmak için MPO'nun farmakolojik inhibitörlerinin kullanılabileceği düşünülmüştür (Cheng ve ark., 2019).

Yapılan birçok çalışmada KAH tanısı konmuş bireylerin plazmasında MPO seviyelerinin sağlıklı bireylere oranla yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Nicholls ve ark., 2011; Teng ve ark., 2017). Bununla birlikte insan arter lezyonlarında MPO enzim düzeylerinin, sağlıklı arter bölümlerine oranla yüksek olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Hazell ve ark., 2001; Teng ve ark., 2017)

Vanichkitrungruang ve ark. (2019), tarafından yapılan bir çalışmada ise MPO enzimi aktivitesi sonucu üretilen HOCl'nin fibronektinlerin modifikasyonuna neden olduğu ve bu moleküllerin de arteriyel duvar hücre fonksiyon kaybında önemli bir etken olduğu gösterilmiştir. Yine Nybo ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada, artmış MPO seviyesi ve aktivitesi sonucu ECM bileşenlerinin oksitlenmesine bağlı olarak endotel fonksiyon kaybının geliştiği, bu durumunda aterosklerotik plak gelişiminde önemli bir etken olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, hasta grubunda serum MPO aktivitelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Bulgularımızla benzer şekilde Li ve ark. (2007), akut koroner sendrom (AKS) tanısı konmuş 176 birey ile yapmış oldukları çalışmada hasta grubunda serum MPO aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, MPO aktivitesinin 6 aylık takipte akut göğüs ağrısı olan hastalarda miyokard enfarktüsü riskini öngörmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

Zhang ve ark. (2001), tarafından 175 hasta ile yapılan vaka kontrol çalışmasında ise KAH hastalarında MPO konsantrasyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 874 hastada MPO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Ndrepepa ve ark., 2008).

Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda MPO aktivitesi ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Bulgularımıza benzer şekilde Baseri ve ark. (2014) tarafından anjiyografi ile KAH tanısı alan 66 birey ve anjiyografi sonucu KAH tanısı almamış 66 bireyin katıldığı çalışmada gruplar arası MPO düzeylerinin KAH tanısı almış grupta yüksek olduğu ve KAH ile Gensini skoru arasında pozitif bir korelasyon saptandığı bildirilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından MPO'nun ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Yine Li ve ark. (2007), tarafından yapılan çalışmada MPO düzeylerinin AKS tanısı konan bireylerde Gensini skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca 75 bireyin yer aldığı başka bir çalışmada KAH tanısı almış bireylerde serum MPO düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, MPO düzeyleri ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Düzgünçınar ve ark., 2008).

Bununla birlikte de Azevedo Lucio ve ark. (2011), tarafından 48 hastanın yer aldığı çalışmada MPO düzeyleri ile Gensini skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Yine Hasanpour ve ark. (2016), diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi risk faktörleri olmayan hastalarda plak varlığı ile serum MPO düzeyi arasındaki ilişki üzerine yapmış oldukları çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak MPO seviyelerindeki artışın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak tanısız bir faktör olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Ayrıca Mahat ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada MPO seviyesinin prediyabetik bireylerde tüm KVH risk faktörleri ile pozitif ilişki gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda hasta grubunda MPO aktivitesi ile GGT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,434$ ,  $p=0,017$ ). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kandaki yüksek GGT seviyelerinin, KAH ile ilişkili olduğu ve GGT'nin hipertansiyon, inme, diyabet, lipid bozuklukları ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk

faktörleri ile arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (Ghatge ve ark., 2016). Çalışmamızda hasta grubunda GGT ile MPO aktivitesi arasındaki pozitif korelasyonun bulunması literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda KAH tanısında MPO aktivitesi için EAA=0,873 idi. KAH tanısı için MPO aktivitesi 26,546 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %86,7, %71 olarak bulundu.

Literatürde MPO'nun KAH tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi çalışmalarında MPO aktivitesinden ziyade MPO düzeyleri incelenmiştir. Bununla birlikte Ndrepepa ve ark. (2008), tarafından yapılan çalışma MPO'nun KAH'ın tüm evrelerini kapsamaması açısından önemlidir. Bu çalışmaya toplam 874 birey dahil edilmiş olup bu hastaların 382'si KAH tanısı almış, 298'i AKS tanısı almış ve 194'ü sağlıklı bireyleri kapsamaktadır. MPO'nun KAH tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda MPO düzeyi için EAA=0,731 olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından KAH'nın stabil KAH'dan AKS ve akut miyokard enfarktüsüne geçişi ile MPO seviyelerinin yükseldiği ve MPO'nun bir enflamatuvar belirteç olarak KAH tanısı ve risk değerlendirmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Rudolph ve ark. (2011), tarafından 100 akut miyokard enfarktüsü (AMI), tanısı konmuş hastada yapılan çalışmada ise MPO düzeyi için ROC eğrisi analizi yapılmış olup, MPO düzeyi için EAA=0,749, duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %80 ve %67,8 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından MPO seviyelerinin, ilk iki saat içerisinde AMI'nın erken bir göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Bununla birlikte Variji ve ark. (2019), tarafından anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 174 hastanın katıldığı çalışmada MPO düzeyinin KAH tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucu MPO düzeyi için EAA= 0,51 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar MPO düzeyinin tek başına KAH tahmini için uygun bir belirteç olamayacağını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ROC eğrisi analizi sonucu MPO'nun KAH için tanısal değişken olarak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunun bulunması MPO'nun KAH tanısında belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Tüm bunlara rağmen çalışmamızda da bazı kısıtlamalarının olduğu göz ardı edilmemelidir. Bu kısıtlamalardan en önemlisi çalışmamıza alınan hasta sayısının azlığıdır.

MPO aktivitesinin KAH tanısında belirteç olarak kullanılabilirliğinin saptanması için oksidatif stres ile ilişkili risk faktörlerinin dikkate alındığı daha geniş hasta grupları ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde KAH risk sınıflandırmasında, MPO'nun tanısal bir faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bunun olası nedenleri arasında çalışma gruplarının seçimi ve analitik ölçüm yöntem farklılıkları yer almaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda MPO enzim konsantrasyonu belirlenmiştir. Enziminin konsantrasyonu enziminin aktivitesini tamamen gösteren bir bulgu değildir. Başka bir deyişle bir enzimin konsantrasyonu, aktivitesini %100 ifade etmez (Schindhelm ve ark., 2009). Bununla birlikte MPO'nun yüksek aktivitesinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yerel konsantrasyonuna bağlı olması, MPO'nun *ex vivo* ölçümünün de enzimin *in vivo* aktivitesini mutlaka yansıtmayacağı unutulmamalıdır.

Bulduğumuz veriler dikkate alındığında MPO aktivitesinin koroner ateroskleroz riski ile ilişkilendirilebileceğini ve MPO aktivitesinin koroner ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi ile ilişkisinin olduğunu göstermektedir. Bulgularımızın daha geniş hasta grupları ile yapılacak kapsamlı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Prolidaz, prolin ve hidroksprolin içeren iminopeptidleri parçalayan sitoplazmik bir enzimdir. Birçok dokuda yer alan prolidaz enzimi kollajen sentezinin yanı sıra bağ doku oluşumunda da önemli görevler üstlenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ECM ve kollajen miktarındaki artış ile KAH arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle kollajen, aterosklerotik plak stabilitesinin düzenlenmesinde önemli bir moleküldür (Sultan ve ark., 2017).

Suner ve ark. (2015), tarafından yapılan bir çalışmada yavaş koroner akım (YKA) olgusu bulunan hastaların serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından YKA teşhisinde, serum prolidaz aktivitesinin erken bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu (LVDD) ile ilgili 144 katılımcının yer aldığı başka bir çalışmada ise serum prolidaz aktivitesinin LVDD'nin varlığı ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu araştırmacılar LVDD patofizyolojisinde damar sertliğinin artmasında kollajen miktarında ki artışın önemli rol oynadığını ve prolidaz enzim aktivitesinin de bu

patofizyolojide bir belirteç olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir (Erkuş ve ark., 2015).

Çalışmamızda, hasta grubu serum prolidaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bununla birlikte prolidaz aktivitesi ile Gensini skoru arasında bir korelasyon saptanmadı. Bulgularımızla benzer şekilde Aktürk ve ark. (2018), tarafından yapılan çalışmada koroner arter ektazisi olgularında serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada ise serum prolidaz aktivitesinin KAH tanısı konmuş 199 hasta grubunda, sağlıklı 122 kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu araştırmacılar tarafından serum prolidaz aktivitesinin koroner aterosklerozun bağımsız bir belirteci olabileceği bildirilmiştir (Yıldız ve ark., 2008). Bulgularımıza göre serum prolidaz enzim aktivitesinin hasta grubunda yüksek olması prolidaz enzim aktivitesinin KAH'ın oluşumunda önemli bir unsur olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda prolidaz aktivitesi ile HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0,451$ ,  $p<0,010$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Sabuncu ve ark., (2016) tarafından yapılan çalışmada serum prolidaz aktivitesi ile HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuş olup bu durumun subklinik aterosklerozun sonucu olabileceğini bildirmişlerdir. Yine Tabur ve ark., (2014) tarafından diyabetik olmayan metabolik sendromlu bireylerde yapılan çalışmada, serum prolidaz aktivitesi ile HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumun artmış oksidatif stresin bir sonucu olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda KAH tanısında prolidaz aktivitesi için EAA=0,792 idi. KAH tanısı için prolidaz aktivitesi kestirim değeri 334,528 U/l saptandı. 334,528 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %86,7 ve %67,7 olarak bulundu.

Literatürde KAH tanısalsal değişkeni olarak prolidaz aktivitesi ile ilgili ROC eğrisi analizi çalışmaları literatürde bulunmamaktadır. Bununla birlikte Suner ve ark. (2015), tarafından YKA olgusu üzerine yapılan çalışmada YKA tanısalsal değişkeni için ROC eğrisi analizi yapılmış olup, prolidaz için EAA=0,820, kestirim noktası 681,3 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ile özgüllükleri sırasıyla %95,5 ve %52,5 olarak

bildirilmiştir. Aktürk ve ark. (2018), tarafından 80 bireyin katıldığı koroner arter ektazisi (CAE) olgularında prolidaz aktivitesi üzerine yapılan çalışmada, prolidazın CAE tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda EAA=0,854, kestirim noktası 1170 U/l üzerindeki değerler için duyarlılık ile özgüllükleri sırasıyla %85 ve %60 olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamız, prolidaz aktivitesinin KAH'ın bir belirteci olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Bu çalışma, KAH da serum prolidaz aktivitesinin tanısal bir değişken olarak kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır. Bununla birlikte prolidaz aktivitesi ile koroner ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi üzerine yeterli çalışma mevcut değildir. Mevcut olan çalışmalar ise prolidaz aktivitesi ile Gensini skoru arasındaki ilişkiyi belirlemede bazı çelişkiler içermektedir. Yıldız ve ark. (2008), tarafından yapılan çalışmada serum prolidaz aktivitesinin koroner ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ve yüksek serum prolidaz aktivitesinin koroner aterosklerozun bağımsız bir belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir. Koçarslan ve ark. (2016), tarafından yapılan çalışmada ise koroner damar tıkanıklığı olan bireylerde aort sertliğinin, aortik doku prolidaz aktivitesiyle ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu halde, plazma prolidaz aktivitesi ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bizim bulgularımızda prolidaz aktivitesi ile KAH'ın yaygınlığı ve derecesi arasında ilişki saptanmadı.

Günümüzde KAH'ın klinik olarak ortaya çıkış şekilleri arasında sessiz iskemi, kararlı anjina pektoris, kararsız anjina pektoris, miyokard iskemisi, kalp yetersizliği ve ani ölüm vardır (Yıldız, 2016). KAH'ın ilerlemesine bağlı olarak ortaya çıkan miyokard iskemisi, koroner arter damarlarında ciddi tıkanmaların olması sonucu, kalbin kas dokusuna yeterli oksijen iletilmemesine bağlı olarak gelişen bir durumdur (Picano ve ark., 2001).

KAH'ın klinik bir sonucu olan miyokard iskemisi için kullanılan belirteçler aynı zamanda KAH'ın yaygınlığı ve derecesi için de önemlidir (Demirtaş ve ark., 2018).

Albuminin modifiyesi sonucu oluşan İMA, miyokard iskemisinde risk sınıflandırma aracı olarak kullanılmaya başlanmış yeni bir belirteçtir. İMA miyokard hücre ölümünden hemen sonra yükselirken kardiyak belirteçlerin serum seviyesindeki



yükselişi saatler sonra meydana gelmektedir. İMA'nın bu özelliği yaygın kardiyak belirteçlerden daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir (Hazini ve ark., 2015).

Şimdiye kadarki yapılan çalışmaların çoğu İMA düzeyinin AKS'nin erken teşhisi ve tanısı üzerine olmuştur (Gurumurthy ve ark., 2014; Mishra ve ark., 2018; Yang ve ark., 2019). İMA'nın KAH tanısı, yaygınlığı ve derecesi üzerine yeterli çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda, hasta grubu serum İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Demirtaş ve ark. (2018), tarafından yapılan çalışmada KAH tanısı konmuş bireylerde serum İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada ise KAH tanısı konmuş hasta grubunda kontrol grubuna göre serum İMA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (Wahab, 2017). Yine Fan ve ark. (2014), tarafından 348 bireyin katıldığı bir çalışmada KAH tanısı konmuş hasta grubunda serum İMA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından serum İMA düzeyinin, KAH'ın erken teşhisinde ve risk sınıflandırmasında belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında İMA düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulmamıza rağmen, İMA düzeylerinin Gensini skoru ile arasında bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Kazanis ve ark. (2009), tarafından yapılan KAH tanısı konmuş 114 hasta ve 163 sağlıklı bireyin katıldığı çalışmada hasta grubunda İMA seviyelerinin anlamlı derecede yüksek bulunduğu ancak İMA düzeyleri ile damarların tıkanıklık derecesi arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından serum İMA düzeyinin koroner damar tıkanıklık derecesiyle bir ilişkisinin olmadığı sadece KAH'ın risk artışı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Yine başka bir çalışmada KAH tanısı konmuş bireylerde kontrol grubuna göre serum İMA düzeylerinin yüksek olmasına karşın Gensini skoru ile bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından serum İMA düzeyinin Gensini skoru ile değil, KAH'la ilişkisinin olduğu ve yüksek serum İMA seviyelerinin bireylerde KAH tanısının konmasında bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. (Demirtaş ve ark., 2018).

Bununla birlikte Turan ve ark. (2017), tarafından yapılan çalışma da ise KAH tanısı konmuş hastalarda Gensini skoru ile serum İMA düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından KAH'lı bireylerde, koroner aterosklerotik plak yükü ve iskemik durumunun öngörülmesinde serum İMA düzeyinin önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda KAH tanısında İMA düzeyi için EAA=0,65 idi. KAH tanısı için İMA düzeyi kestirim değeri 0,62 ABSU saptandı. 0,62 ABSU üzerindeki değerler için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %80 ve %71 olarak bulundu.

Wahab ve ark. (2017), tarafından AKS tanısı için yapılan çalışmada İMA'nın AKS tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda İMA için kestirim değeri 95 U/l, EAA= 0,980, duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %88, %83,3 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar İMA'nın AKS tanısında bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada koroner anjiyografi ile KAH tanısı konmuş hastalarda İMA'nın AKS tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda İMA için kestirim değeri 123 ng/ml, EAA=0,704, duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %64,7 ve %78,6 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar AKS tanısında İMA'nın düşük hassasiyetine rağmen tanısal bir belirteç olabileceğini bildirmişlerdir (Demirtaş ve ark., 2018).

Bununla birlikte Charpentier ve ark. (2010), tarafından acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile gelen 677 hasta ile yapılan çalışmada İMA'nın AKS tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda İMA için EAA=0,540, duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %69,2, %35,8 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, İMA'nın AKS için etkili bir risk sınıflandırma aracı olarak kullanılmasının zayıf bir potansiyele sahip olduğunu ve AKS tanısını desteklemediğini bildirmişlerdir.

Yine Sokhanvar ve ark. (2012), tarafından 226 hastanın katıldığı çalışmada İMA'nın AKS tanısal değeri için yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda İMA için EAA=0,730, duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %54, %87 olarak bildirilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından İMA'nın AKS tanısal değeri için yeterli duyarlılık ve hassasiyet sağlamadığı bildirilmiştir.

Literatürde İMA'nın tanısal değerini belirlemede KAH ile değil KAH'ın klinik bir sonucu olan AKS ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda çoğunlukla İMA'nın yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da İMA'nın KAH'ın tanısal değişkeni olarak zayıf bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu saptandı.

KAH'lı bireylerde, İMA düzeylerinin erken bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bunun olası nedenleri arasında Bar-or ve ark. (2000), tarafından geliştirilen ve insan serum albuminin N-terminal modifikasyonuna dayalı albumin kobalt bağlama (ACB) testinin geçerliliğinin sınırlı olmasıdır. Bir diğer olası neden ise çeşitli hastalıklarda artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) miktarlarının serum İMA ölçüm düzeylerinde yanlış pozitif sonuç vermesidir.

2003 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından miyokard iskemisini belirlemek için ACB testinin kullanılmasına onay verilmiştir. Bu test temelde, iskemi sonucu spesifik  $Co^{2+}$  bağlama bölgesi modifiye olan serum albuminin  $Co^{2+}$  ile muamele edilmesi sonucu ile oluşan yapının DDT ile renklendirme esasına dayanır. ACB testi bize albuminin  $Co^{2+}$  bağlayabilme kapasitesindeki azalmanın albuminin o derecede modifiye olduğunu gösterir (Ghosh ve ark., 2017).

Her ne kadar FDA tarafından onaylanmasına rağmen ACB testi kendi içinde bazı sınırlamalara sahiptir. Öncelikle ACB testi iskeminin, serum albuminin N- terminal bölgesinde bir değişime neden olduğu ve bunun sonucu albuminin  $Co^{2+}$  bağlama kapasitesinin azalması varsayımına dayanmaktadır. Ancak Oh ve ark. (2012), tarafından AKS tanısı konmuş bireylerle yapılan bir çalışmada, ACB testi ile ölçülen İMA düzeyinin sadece albuminin bir N-terminal modifikasyonu ile ilişkili olmayabileceği belirtilmiştir.

ACB testinde renklendirici olarak kullanılan DTT protein denatürasyonunda kullanılan bir maddedir. ACB testinde DTT kullanılması, albuminin protein yapısını bozarak albuminin  $Co^{2+}$  bağlama kapasitesini azaltabilir. DTT'nin bu özelliği ACB testi ile İMA düzeylerinin belirlenmesinde yanlış pozitif sonuç çıkmasına neden olabilir (Oran ve Oran, 2017). ACB testi her ne kadar kendi içinde bazı sınırlamalara sahip olsa da miyokard iskemisinin hemen ardından serum düzeylerinin yükselmesi nedeniyle İMA'nın AKS tanısı için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

KAH'ın başlaması ve ilerlemesinde oksidatif stres önemli bir unsurdur ve oksidatif strese bağlı olarak artan serbest radikaller İMA düzeyinin artmasına neden olur (Jena ve ark., 2017). Bulgularımız KAH'lı bireylerde İMA düzeylerinin oksidatif stresin bir göstergesi olarak yükselebileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte her KAH'lı bireyde iskemi gelişmeyebilir. Ayrıca her iskemik durumda KAH'ın bir belirtisi değildir. Çünkü KAH dışındaki iskemik hastalıklarda da serum İMA seviyesi yükselebilir. Bu durumlar İMA'nın spesifik KAH tanısı belirteci olarak kullanılmasını engeller.

Çalışmamızda KAH'lı bireylerde serum İMA düzeyinin yükseldiği ancak ROC eğrisi analizi sonucu İMA'nın KAH'ın tanısal bir değişken olarak zayıf bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu saptandı. Bununla birlikte kullanılan testin kendi içindeki sınırlamaları, diğer oksidatif ve iskemik koşulların etkileri ile çalışmamızdaki birey sayısının azlığı göz önüne alındığında bulgularımız serum İMA düzeyinin KAH'ın tanısal bir belirteci olamayacağını göstermektedir. Konu ile ilgili diğer oksidatif koşulların dikkate alındığı geniş hasta gruplarını içeren daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını öngörmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KAH, koroner damar duvarlarında yaygın şekilde lipid birikimi ve plak oluşumu sonucu, damarların daralması veya tıkanması ile kan akımının kısmi ya da tamamen kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkan iskemik bir durumdur. KAH; ateroskleroz, stabil anjina, miyokard iskemisi ve AKS gibi çeşitli klinik bozuklukların tamamını kapsar. Günümüzde ölüm nedenleri arasında ilk sırayı alan KAH'ın görülme sıklığı küresel olarak artmaktadır (Barquera ve ark., 2015; Kim ve ark., 2019).

KAH'ın en önemli nedeni aterosklerozdur (Melak ve Baynes, 2019). Aterosklerozun patofizyolojisini anlama yönünde sayısız klinik ve biyokimyasal çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, hala sınırlı miktarda erken teşhis yöntemleri vardır. Bu teşhis yöntemlerinin hiçbiri tek başına güvenilebilir ve uygulanabilir durumda değildir. Günümüzde KAH'ın sağlık hizmetlerine olan maliyetleri de göz önüne alındığında, genel nüfus içerisinde sağlık giderleri açısından yüksek bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Flora ve Nayak, 2019).

Çalışmamızın sonuçları, KAH ile ilişkili olduğu düşünülen TK, TG ile LDL-K ve HDL-K düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca bulgularımıza göre TK, TG ile LDL-K ve HDL-K düzeyleri ile ateroskleroz yaygınlığı ve derecesi arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmaya alınan birey sayısının az olması çalışmamızdaki en önemli sınırlamadır. Bununla birlikte HDL-K düzeyinin yanı sıra HDL'nin antioksidan özelliklerinin de belirlenmesinin literatüre daha iyi bilgi birikimi sağlayacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prolidaz enzim aktivitesi ile KAH arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde hasta grubunda serum prolidaz enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte prolidaz aktivitesi ile Gensini skoru arasında bir korelasyon saptanmadı. Bulgularımız prolidaz enziminin KAH gelişiminde rol alabileceğini ve belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu konuda literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Prolidaz aktivitesinin KAH yaygınlığı ve derecesi ile ilişkisini belirlemede daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalar ile çalışmamızın desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubunda MPO aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve hasta grubunda MPO aktivitesi ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Ayrıca ROC eğrisi analizi sonucu MPO'nun KAH için tanısıl bir değişken olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları KAH gelişiminde MPO aktivitesinin önemli bir risk faktörü olduğunu ve MPO aktivitesinin KAH tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlamalara sahip olduğu unutulmamalıdır. Bu sınırlamaların en önemlisi hasta sayımızın azlığıdır. Bu çalışmanın geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarla desteklenmesi literatüre önemli bir bilgi birikimi sağlayacaktır.

Yapılan çalışmaların çoğu KAH tanısı almış bireylerde serum İMA düzeylerinin arttığı yönündedir. Çalışmamız sonucu benzer şekilde hasta grubunda İMA düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Ancak ROC eğrisi analizi sonucu İMA'nın KAH için zayıf tanısıl bir değişken olduğu belirlendi. Bununla birlikte hasta ve kontrol gruplarında İMA düzeylerinin Gensini skoru ile arasında bir ilişki saptanmadı. İMA düzeyi ile KAH yaygınlığı ve derecesinin belirlenmesinde diğer oksidatif stres kriterlerinin dışlandığı daha geniş hasta gruplarını içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları serum MPO ve prolidaz aktivitelerinin KAH için tanı değişkeni olarak kullanılabileceğini, İMA'nın ise KAH için zayıf tanısıl bir değişken olduğunu göstermektedir. Ayrıca KAH'ın yaygınlığı ve derecesini belirlemede MPO aktivitesinin önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Bu parametreler ile ilgili KAH için düşünülen risk faktörlerinin dışlandığı ve geniş hasta gruplarının yer aldığı daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Geniş popülasyonlu çalışmalarda serum MPO, prolidaz aktivitesinin ve İMA düzeylerinin değerlendirilerek, bu testler için normal sınırların (ya da "cut-off" değerinin) saptanması çalışmaları yapılabilir. Serum MPO, prolidaz aktivitesinin ve İMA düzeylerinin tanısıl değeri olup olmadığı ortaya konarak MPO, prolidaz aktivitesinin ve İMA düzeylerinin kardiyovasküler belirteçler arasında yerini alması sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

Abacı A. (2011). Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 39 (4), 1-5.

Akkoca M. (2009). Periferik Arter Hastalıklarında Endotel Disfonksiyonunun ve Klinik Öneminin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Aksu HÜ. (2008). Stabil Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalarda Hastalığın Yaygınlığı ile Aortun Elastikiyet Özellikleri Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, T.C. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul.

Aktürk E, Aşkın L, Nacar H, Taşolar MH, Türkmen S, Çetin M ve ark. (2018). Association of serum prolidase activity in patients with isolated coronary artery ectasia. *Anatol J CardiolFeb*, 19 (2), 110-116.

Albayrak L. (2015). Nontravmatik Akut Karın Ağrılı Olgularda Serum Oksidatif Stres ve Prolidaz Enzim Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.

Alibasic E, Ramic E, Bajraktarevic A, Ljuca F, Batic-Mujanovic O, Zildzic M. (2015). Atherogenic dyslipidemia and residual vascular risk in practice of family doctor. *Med Arh.*, 69 (5), 339–341.

Allara E, Morani G, Carter P, Gkatzionis A, Zuber V, Foley CN ve ark. (2019). Genetic Determinants of Lipids and Cardiovascular Disease Outcomes: A Wide-angled Mendelian Randomization Investigation. *Circ Genom Precis Med.*, 12, 543-551.

Arai H. (2014). Oxidative modification of lipoproteins. *Subcell Biochem.*, 77, 103-14.

Aslan M, Duzenli U, Esen R, Soyoral YU. (2017). Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin Chim Acta.*, 473, 186-190.

Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.*, 2014, 1-31.

Aygün SÖ. (2011). Koroner arter hastalığında leptin ve hs CRP Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Ayhan BS. (2018). Non Alkolik Yağlı Karaciğer Oluşturulmuş Ratlarda Trimetazidin'in Sıcak İskemi Reperfüzyon Hasarına Karşı Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi, Ordu.

Bahinipati J, Mohapatra PC. (2016). Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy. *J Clin Diagn Res.*, 10 (9), 15-17.

Barbalho S, Tofano RJ, Bechara MD, Quesada K, Coqueiro DP, Mendes CG. (2016). Castelli Index and estimative of LDL-c particle size may still help in the clinical practice? *J Cardiovasc Dis Res.*, 7 (2), 86-89.

Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.*, 19(4), 311-315.

Bar-Or D, Rael LT, Bar-Or R, Slone DS, Mains CW, Rao NK ve ark. (2008). The cobalt-albumin binding assay: Insights into its mode of action. *Clin. Chim. Acta.*, 387 (1-2), 120-127.

Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R ve ark. (2015). Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res.*, 46 (5), 328-338.

Baseri M, Heidari R, Mahaki B, Hajizadeh Y, Momenizadeh A, Sadeghi M. (2014). Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. *Adv Biomed Res.*, 25 (3) 139.

Bayramgürler D, Odyakmaz DE. (2013). Mast hücreleri ve aktivasyonu. *Türkderm.*, 47 (1), 37-40.

Bektaş B. (2016). Koroner Anjiyografi Uygulanacak Hastalarda Beslenmeyle İlişkili Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara.



Bonacina F, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. (2019). Cholesterol membrane content has a ubiquitous evolutionary function in immune cell activation: the role of HDL. *Curr Opin Lipidol*, 30 (6), 462-469.

Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. (1982). Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*. 78(3), 206-209.

Büyükgüzel E. (2013). Protein oksidasyonun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 3 (1), 40-51.

Camejo G, Lopez A, Vegas H, Paoli H. (1975). The participation of aortic proteins in the formation of complexes between low density lipoproteins and intima-media extracts. *Atherosclerosis*, 21 (1), 77-91.

Carracedo J, Merino A, Briceno C, Soriano S, Buendia P, Calleros L ve ark. (2011). Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells. *FASEB J.*, 25 (4), 1314–1322.

Chan SH, Hung CH, Shih JY, Chu PM, Cheng YH, Lin HC ve ark. (2017). SIRT1 inhibition causes oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease. *Redox Biol.*, 13, 301-309.

Charpentier S, Ducassé JL, Cournot M, Maupas-Schwalm F, Elbaz M, Baixas C ve ark. (2010). Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med.*, 17 (1), 27-35.

Cheng D, Talib J, Stanley C, Rashid I, Michaëlsson E, Lindstedt E. (2019). Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39:1448-1457.

Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, Jurczyszyn A, Mach T, Owczarek D. (2016). Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications. *World J Gastroenterol.*, 22 (3), 1067-77.

Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ.(2018).Ischemiamodified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 135, 147-157.

Çavdar Z. (2008) Kolon ve Rektum Kanserlerinde Endostatin'in Matriks Metalloproteinaz-2 Üzerine Gösterdiği Etkinin Araştırılması. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

Çiftci GA, Erdoğan İ, Alataş Ö. (2011). A-Tokoferol ve askorbik asitin HDL'nin antioksidan özelliği üzerine in vitro etkileri. *Turk J Biochem*, 36 (3), 242–247.

Çobanoğlu S. (2011). Deneysel Ateroskleroz Oluşturulmuş Sıçanlarda L-Argininin TAS, TOS ve Oksidatif Stres İndeksine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.

De Azevedo Lucio E, Gonçalves SC, Ribeiro JP, Nunes GL, De Oliveira JR, Araujo GN ve ark. (2011). Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res.*, 60 (2), 137-42.

De Miranda Teixeira R, Cruz de Sá N, Caires Dos Santos AP, Anjos E Silva VR, De Magalhães Cabral Albuquerque EC, Lemos Correia LC ve ark. (2019). HDL particle size and functionality comparison between patients with and without confirmed acute myocardial infarction. *Cardiol Res Pract.*, 2019, 1-7.

Demir MT, Baydin A, Amanvermez R, Erenler AK, Güzel M, Yücel O. (2018). Comparison of pentraxin-3 and ischemia-modified albumin with troponin in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Bratisl Lek Listy.*, 119 (8), 509-512.

Demirci Ş, Gün C. (2017). Adipoz doku ve adipoz dokudan salınan bazı proteinler. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, 5(2), 155-179.

Demirtas AO, Karabag T, Demirtas D. (2018). Ischemic modified albumin predicts critical coronary artery disease in unstable angina pectoris and non-st-elevation myocardial infarction. *J Clin Med Res.*, 10 (7), 570-575.

Derviş E. (2011). Oral Antioksidanlar. *Dermatoz.*, 2 (1), 263-267.

Diep QN, Amiri F, Touyz RM, Cohn JS, Endemann D, Neves MF ve ark. (2002). PPAR alpha activator effects on Ang II-induced vascular oxidativestress and inflammation. *Hypertension*, 40 (6), 866–871.

Dizdaroglu M, Jaruga P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res.*, 46 (4), 382-419.

Duman C, Çolak T, Bamaç B, Göker İ, Çolak S, Özbek A. (2013). Profesyonel futbolcularda egzersiz öncesi ve sonrası iskemi modifiye albumin düzeyleri. *Marmara Medical Journal*, 26(1), 21-24.

Duman ÖÖ. (2011). Koroner Arter Hastalığı ve Yaygınlığı ile Aortik Nabız Dalga Hızı Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

Dülek H, Vural EZT, Gönenç I. (2018). Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9 (2), 53-58.

Düzgünçinar Ö, Yavuz B, Hazirolan T, Deniz A, Tokgözoğlu SL, Akata D ve ark. (2008). Plasma myeloperoksidase is related to the severity of coronary artery disease. *ActaCardiologica.*, 63(2),147–152.

Doğan B, Öner C. (2015). Obez bireylerde iki farklı yöntemle hesaplanan vücut yağ oranının antropometrik değerler ve lipid parametreleri ile ilişkisi. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 1 (3), 124-128

Elçi K. (2007). Hipertansiyonlu Hastalarda Kan Prolidaz Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.

Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W ve ark. (2017). Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.*, 816, 3-13.

Erkus E, Altıparmak H, Sezen H, Kaya Z, Günebakmaz O, Sezen Y ve ark. (2015).Serum prolidase activity in patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Acta Cardiol*, 70 (1), 51-7.

Fan LY, Jin ZG, Zong M, Wang QZ, Ju Y, Sun LS ve ark. (2014). Growth differentiation factor 15, ischemia modified albumin and pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease. *Clin Lab.*, 60 (6), 973-82.

Feyizoğlu H. (2006). Hipoadiponektinemi ile Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği, İstanbul.

Flora GD, Nayak MK. (2019). A brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes. *Curr Pharm Des.*, 25(38), 4063-4084.

Flores R, Jin X, Chang J, Zhang C, Cogan DG, Schaefer EJ ve ark. (2019). LCAT, ApoD, and ApoA1 expression and review of cholesterol deposition in the cornea. *Biomolecules*, 9 (12), 785.

Förstermann U, Xia N, Li H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.*, 120 (4), 713-735.

Förstermann U, Sessa WC. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.*, 33 (7), 829–837.

Ganjali S, Blesso CN, Banach M, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. (2017). Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacol Res.*, 119, 208-218.

Getz GS, Reardon CA. (2004). Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Curr Opin Lipidol.*, 15 (3), 261-7.

Ghatge M, Sharma A, Vangala RK. (2016). Association of  $\gamma$ -glutamyl transferase with premature coronary artery disease. *Biomed Rep.*, 4 (3), 307-312.

Ghazal A, Roghani F, Sadeghi M, Amra B, Alghoraishi MK. (2015). Obstructive sleep apnea, diagnosed by the Berlin questionnaire and association with coronary artery disease severity. *ARYA Atheroscler.*, 11 (5), 275–280.

Ghosh K, Muddeshwar MG, Lokhande M, Ghosh K. (2017). Albumin cobalt binding or ischaemia modified albumin: a test of great prognostic value in malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis.*, 9 (1), 1-4.

Gibbons GH. (1997). Endotelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol.*, 79 (5A), 3-8.

Göksoy H. (2008). Koroner Arter Hastalığı Olan Bireylerde Koroner Ateroskleroz Ciddiyeti İle Serum Adiponektin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RK, Victor D, Babu S, Cherian KM. (2014). Estimation of ischemia modified albumin (ima) levels in patients with acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem*, 29 (3), 367-71.

Günel O. (2012). Kardiyovasküler risk faktörleri. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 29, 107-116.

Gürel Eİ. (2009) Endotelin işlevleri ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc*, 21 (3), 423-433.

Hartman CL, Ford DA. (2018). MPO (myeloperoxidase) caused endothelial dysfunction. *Arterioscler Trombos Vasc Biol*. 38 (8), 1676-1677.

Hasanpour Z, Javanmard SH, Gharaaty M, Sadeghi M. (2016). Association between serum myeloperoxidase levels and coronary artery disease in patients without diabetes, hypertension, obesity, and hyperlipidemia. *Adv Biomed Res*. 8 (5), 103.

Hazell LJ, Baerenthaler G, Stocker R. (2001). Correlation between intima-to-media ratio, apolipoprotein B-100, myeloperoxidase, and hypochlorite-oxidized proteins in human atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 31(10), 1254-1262.

Hazini A, Cemek M, Işıldak İ, Alpdağtaş S, Önül A, Şenel Ü ve ark. (2015). Investigation of ischemia modified albumin, oxidant and antioxidant markers in acute myocardial infarction. *Postepy Kardiol Interwencyjne.*, 11 (4), 298-303.

Hecht HS, Superko HR. (2001). Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol*, 37 (6), 1506-1511.

Hu JL, Xu JB, Zhou X, Jiang TM, Li YM, Zhang M. (2011). Correlation between MPO 129 A/G polymorphism and severity of coronary artery disease. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.*, 27 (3), 306-10.

Huang A, Qi X, Wei L, Zhang M, Zhou S. (2019). Non-HDL-c/TC: a novel lipid-related marker in the assessment of severity of coronary artery lesions and cardiovascular outcomes. *Cardiol Res Pract.*, 2019, 5931975.

Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev.*, 2016, 1-9.

Islam MZ, Islam MN, Bhowmik TK, Roy AK, Saha B, Hossain MS ve ark. (2018). Association of low level of high density lipoprotein cholesterol with acute coronary syndrome. *Mymensingh Med J.*, 27 (3), 508-512.

Järveläinen H, Sainio A, Koulu M, Wight TN, Penttinen R. (2009). Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 61 (2), 198-223.

Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D ve ark. (2017). Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J Nat Sci Biol Med.* 8(1), 110-113.

Karabulut H, Gülay MŞ. (2016). Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*, 1 (1), 65-76

Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. (2019). LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*, 8 (7), 218.

Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. (2017). Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.*, 19 (11), 42.

Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, Manolis AS, Sakellaris N, Jullien G ve ark. (2009). Ischemia modified albumin, high-sensitivity c-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta.*, 408 (1-2), 65-9.

Keskin Ö, Balcı B. (2011). Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas J Med.*, 1 (2), 81–85

Khan AA, Alsahli MA, Rahmani AH. (2018). Myeloperoxidase as an active disease biomarker: recent biochemical and pathological perspectives. *Med Sci (Basel)*, 6 (2), 33.

Kim H, Kim S, Han S, Rane PP, Fox KM, Qian Y ve ark. (2019). Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Public Health*, 19 (1), 1112.

Kim K, Song I, Kwon T, Park J, Kim K, Kim W ve ark. (2018). Impact of different antihypertensives on carotid arterial wall thickness. *The JCH*. 20(2), 248-254.

Koçarslan A, Koçarslan S, Aydın MS, Altıparmak İH, Demir D, Sezen H ve ark. (2016). Kritik koroner arter hastalığı olan hastaların aort dokusunda ekokardiyografik olarak değerlendirilen aort sertliği ile prolidaz aktivitesi arasındaki ilişki. *Arch Med Res*, 47 (3), 200-206.

Kolaç UK. (2015). *Salvia Officinalis* Ekstresinin Deneysel İnflamasyon ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.

Kontush A, Chapman MJ. (2010). Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol*, 21 (4), 312-8.

Konukoglu D, Uzun H. (2017). Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 956, 511-540.

Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J ve ark., (2019). Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors*, 46 (2), 193-205.

Kovanen PT, Bot I. (2017). Mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease - Activators and actions. *Eur J Pharmacol*, 816, 37-46.

Kovanen PT. (2019). Mast Cells as Potential Accelerators of Human Atherosclerosis-From Early to Late Lesions. *Int J Mol Sci*, 20 (18), 4479.

Koyuncu M. (2010). Fenilketonürlü Hastalarda Prolidaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.

Kuralay F, Çavdar Z. (2006). İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.*, 16 (3), 143-152.

Lemanowicz A, Białocki M, Leszczyński W, Hawrył M. (2018). Coronary age, based on coronary calcium measurement, is increased in patients with morbid obesity. *Pol J Radiol.*, 83, 415-420.

Li SH, Xing YW, Li ZZ, Bai SG, Wang J. (2007). Clinical implications of relationship between myeloperoxidase and acute coronary syndromes. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 35 (3), 241-244

Łuczaj W, Skrzydlewska E. (2003). DNA damage caused by lipid peroxidation products. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 8 (2), 391–413.

Mackey RH, Greenland P, Goff DCJ, Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. (2012). High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am Coll Cardiol.*, 60 (6), 508-16.

Mahat RK, Singh N, Rathore V. (2019). Association of myeloperoxidase with cardiovascular disease risk factors in prediabetic subjects. *Diabetes Metab Syndr.*, 13 (1), 396-400.

Mahrooz A, Mackness M, Bagheri A, Ghaffari-Cherati M, Masoumi P. (2019). The epigenetic regulation of paraoxonase 1 (PON1) as an important enzyme in HDL function: The missing link between environmental and genetic regulation. *Clin Biochem.*, 73, 1-10.

Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C. (2007). Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol.* 152(6), 838-854.

Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M. (2013). Inflammation alters HDL composition and function: Implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther.*, 137 (3), 341-51.

Matsuzawa Y, Lerman A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.*, 25 (8), 713-24.



Melak T, Baynes HW. (2019). Circulating microRNAs as possible biomarkers for coronary artery disease: a narrative review. *EJIFCC.*, 30 (2), 179-194.

Mikhed Y, Daiber A, Steven S. (2015). Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dna damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int J Mol Sci.*, 16 (7), 15918-15953.

Millar CL, Duclos Q, Blesso CN. (2017). Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, hdl metabolism, and hdl function. *Adv Nutr.*, 8 (2), 226-239.

Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci.*, 20 (1), 21-30.

Mishra B, Pandey S, Niraula SR, Rai BK, Karki P, Baral N ve ark. (2018). Utility of Ischemia Modified Albumin as an Early Marker for Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *J Nepal Health Res Counc.*, 16 (1), 16-21.

Montagnana M, Danese E, Lippi G. (2018). Biochemical markers of acute intestinal ischemia: Possibilities and limitations. *Ann Transl Med*, 6 (17), 341.

Nakamura T, Uematsu M, Yoshizaki T, Kobayashi T, Watanabe Y, Kugiyama K. (2019). Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiol.*, 1912, 5.

Namiduru ES. (2016). Prolidase. *Bratisl Lek Listy*, 117 (8), 480-485.

Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. (2008). Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.*, 38 (2), 90-6.

Niisuke K, Horvath KV, Asztalos BF. (2018). Where next with HDL assays? *Curr Opin Lipidol.*, 29 (4), 293-298.

Nicholls SJ, Tang WHW, Brennan D, Brennan M, Mann S, Nissen SE ve ark. (2011). Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. *Clin Chem.*, 57 (12), 1762–1770.

Nybo T, Dieterich S, Gamon LF, Chuang CY, Hammer A, Hoefler G ve ark. (2019). Chlorination and oxidation of the extracellular matrix protein laminin and basement membrane extracts by hypochlorous acid and myeloperoxidase. *Redox Biol.* 20, 496-513.

Oh BJ, Seo MH, Kim HS. (2012). Insignificant role of the N-terminal cobalt-binding site of albumin in the assessment of acute coronary syndrome: discrepancy between the albumin cobalt-binding assay and N-terminal-targeted immunoassay. *Biomarkers.*, 17 (5), 394-401.

Oran I, Oran B. (2017). Ischemia-modified albumin as a marker of acute coronary syndrome: the case for revising the concept of "n-terminal modification" to "fatty acid occupation" of albumin. *Dis Markers*, 2017, 1-8.

Özcan Ö, Gültepe M, İpçioğlu OM, Bolat B, Kayadibi H. (2007). Prolidazın mutlak aktivitesini değerlendirmede fotometrik enzim aktivitesi ölçüm metodunun optimizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*, 32 (1), 12-16.

Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, Pothineni NV, Watts TE, Romeo F ve ark. (2014). Inflammation and atherosclerosis--revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 9 (2), 170-8.

Parhofer KG. (2015). Increasing HDL-cholesterol and prevention of atherosclerosis: A critical perspective. *Atheroscler Suppl.*, 18, 109-11.

Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. (2018). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 34(5), 575-584.

Phang JM, Pandhare J, Liu Y. (2008). The metabolism of proline as microenvironmental stress substrate. *J Nutr.*, 138 (10), 2008-2015.

Picano E, Pálincás A, Amyot R. (2001). Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens*, 19 (7), 1177-1183.

Podda M, Grundmann-Kollmann M. (2001). Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clinical and Experimental Dermatology.* 26(7), 578-582.

Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, Giannopoulos AA, Buechel RR. (2019). A guide for Gensini score calculation. *Atherosclerosis.*, 287, 181-183.

Ravnskov U, De Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B ve ark. (2018). LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 11 (10), 959-970.

Ravnskov U. (2002). Is atherosclerosis caused by high cholesterol? *QJM.*, 95 (6), 397-403.

Reel B, Cilaker Mıçılı S, Ergür BU. (2010). Yeni kollajen reseptörleri olarak diskoidin domain reseptörleri (DDR'ler) ve önemleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 36 (3), 121-126.

Riwanto M, Rohrer L, Von Eckardstein A, Landmesser U. (2015). Dysfunctional HDL: from structure-function-relationships to biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.*, 224, 337-366.

Robinson JA, Burke AE. (2013). Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Women's Health*, 9 (5), 453-466.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM ve ark. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), 188-197.

Rucher G, Cameliere L, Fendri J, Anfray A, Abbas A, Kamel S ve ark. (2019). Molecular imaging of endothelial activation and mineralization in a mouse model of accelerated atherosclerosis. *EJNMMI Res.*, 9 (1), 80.

Rudijanto A. (2007). The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones.*, 39 (2), 86-93.

Rudolph V, Goldmann BU, Bös C, Rudolph TK, Klinke A, Friedrichs K. Ve ark. (2011). Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol.*, 153 (3), 267-271.

Sabuncu T, Boduroglu O, Eren MA, Torun AN, Aksoy N. (2016). The value of serum prolidase activity in progression of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal.*, 30 (5), 557-562.

Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SCJ, Dai D ve ark. (2009). Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in get with the guidelines. *Am Heart J.*, 157 (1), 111-117.

Sahu N, Dela Cruz D, Gao M, Sandoval W, Haverty PM, Liu J ve ark. (2016). Proline starvation induces unresolved er stress and hinders mtorc1-dependent tumorigenesis. *Cell Metab.*, 24 (5), 753-761.

Santana JM, Brown CD. (2018). High-density lipoprotein carbamylation and dysfunction in vasculer disease. *Front Biosci*, 23, 2227-2234.

Schaeffer DF, Riazzy M, Parhar KS, Chen JH, Duronio V, Sawamura T ve ark. (2009). LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res.*, 50 (8), 1676-1684.

Schindhelm RK, Van Der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. (2009). Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification? *Clinical Chemistry*, 55 (8), 1462-1470.

Schwenke DC, Carew TE. (1989). Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, 9 (6), 908–918.

Selvi Ö. (2005). Aterosklerozda Bilirubin Okside LDL Oluşumu Üzerindeki Koruyucu Etkisinin Tıkalı Damar Sayısı Açısından İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi İstanbul.

Seyfeli S, Üstünel İ, Değer N, Demir R. (2001). Ekstrasellüler matriks ve bazı kardiovasküler hastalıklarla ilişkisi. *T Klin J Cardiol*, 14, 359-369.

Shao J, Li Y, Zhou C, Geng M, Zhang G, Zhang N ve ark. (2020). TIPE1 accelerates atherogenesis by inducing endothelial dysfunction in response to oxidative stress. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 1866 (1), 1-9.

Shirpoor A, Norouzi L, Nemati S, Khadem Ansari MH. (2015). Protective effect of vitamin E against diabetes-induced oxidized LDL and aorta cell wall proliferation in rat. *Iran Biomed J.*, 19 (2), 117-23.

Siasos G, Tousoulis D, Kioufis S, Oikonomou E, Siasou Z, Limperi M ve ark. (2012). Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: The impact of matrix metalloproteinases. *Curr Top Med Chem.*, 12 (10), 1132-48.

Sikaris KA. (2004). The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemistry of Review*, 25 (3), 165-181.

Sinha N, Dabla PK. (2015). Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr Hypertens Rev.*, 11 (2), 132-42.

Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A ve ark. (2010). From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.*, 9 (12), 830-834.

Sokhanvar S, Mellati AO, Mousavinasab SN, Taran L, Vahdani B, Golmohamadi Z. (2012). Ischemia-modified albumin (IMA) in differential diagnosis of transient myocardial ischemia from non ischemic chest pain. *Bratisl Lek Listy.*, 113 (10), 612-615.

Song P, Xu J, Song Y, Jiang S, Yuan H, Zhang X. (2015). Association of plasma myeloperoxidase level with risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Dis Markers.*, 2015, 1-5.

Stocker R, Kearney JFJ. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.*, 84 (4), 1381-1478.

Sultan A, Zheng Y, Trainor PJ, Siow Y, Amraotkar AR, Hill BG ve ark. (2017). Circulating prolylase activity in patients with myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.*, 4 (50), 1-10.

Suner A, Nurdağ A, Polat M, Kaya H, Köroğlu S, Acar G ve ark. (2015). Evaluation of serum prolylase activity in patients with slow coronary flow. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 11(3), 206-211.

Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y ve ark. (2008). Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. *Int J Cancer.*, 122 (6), 1435-40.

Şahin A. (2010). Hiperlipidemi Yapılmış Farelerin Kanlarında Oksidlenmiş Düşük Dansiteli Lipoprotein ve Lipid Peroksidasyonun Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.

Şen F. (2012). Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Gen Polimorfizminin Akut Miyokard İnfarktüsüne Olası Etkileri. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin.

Tabas I, Williams KJ, Borén J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116 (16), 1832–1844.

Tabur S, Oguz E, Eren MA, Korkmaz H, Savas E, Aksoy N ve ark. (2014). Serum prolidase activity is associated with non-diabetic metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.*, 6 (1), 142.

Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ, Elin RJ. (2008). Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: A pilot study. *Ann Clin Lab Sci.*, 38( 2), 132-137.

Taniyama Y, Griendling KK. (2003). Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*, 42 (6), 1075-1081.

Tanrıverdi B, Tetik ŞS. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21 (1), 1-9.

Tay A, Tamam Y. (2013). İnmede myeloperoksidazın rolü. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22 (1), 1-11.

Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. (2017). The roles of myeloperoksidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep.*, 22 (2), 51-73.

Tokgözoğlu L. (2009). Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş.*, 37 (4), 1-6.

Turan T, Akyüz AR, Şahin S, Kul S, Yılmaz AS, Kara F ve ark. (2017). Association between then plasma levels of IMA and coronary atherosclerotic plaque burden and ischemic burden in early phase of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 21 (3), 576-583.

Üçgül İ, Aras S, Elibüyük U, (2018). Ekstraselüler matris yapısı ve görevleri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 23 (1), 295-310.

Valle Gottlieb MG, Da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH ve ark. (2010). Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.*, 95 (2), 586-91.

Vanichkitrungruang S, Chuang CY, Hawkins CL, Hammer A, Hoefler G, Malle E ve ark. (2019). Oxidation of human plasma fibronectin by inflammatory oxidants perturbs endothelial cell function. *Free Radic Biol Med.* 136, 118-134

Variji A, Shokri Y, Fallahpour S, Zargari M, Bagheri B, Abediankenari S ve ark. (2019). The combined utility of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase 1 (PON1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role? *Atherosclerosis*, 280, 7-13.

Vickers KC, Maguire CT, Wolfert R, Burns AR, Reardon M, Geis R ve ark. (2009). Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> and oxidized low density lipoprotein in carotid atherosclerosis. *J Lipid Res.*, 50 (9), 1735-43.

Voudris KV, Chanin J, Feldman DN, Charitakis K. (2015). Novel inflammatory biomarkers in coronary artery disease: Potential therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 22(22), 2680-2689.

Wahab MAKA. (2017). Ischemia modified albumin (IMA) in acute coronary syndrome (ACS) and left bundle branch block (LBBB). Does it make the difference? *Egypt Heart J.*, 69 (3), 183–190.

Wang M, Zheng Y. (2019). Oxidative stress and antioxidants in the trabecular meshwork. *Peer J.*, 26 (7) , 8121.

Wang Y, Sun X, Xia B, Le C, Li Z, Wang J ve ark. (2019). The role of OX40L and ICAM-1 in the stability of coronary atherosclerotic plaques and their relationship with sudden coronary death. *BMC Cardiovasc Disord.*, 19 (1), 272.

Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. (2013). LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.*, 70 (16), 2859-72.

Yang F, Ma L, Zhang L, Wang Y, Zhao C, Zhu W. ve ark. (2019). Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *Heart Vessels.*, 34 (10), 1608-1614.

Yang H, Mohamed AS, Zhou SH. (2012). Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.*, 11, 85.

Yanikkerem E. (2017). Obezitenin kadın sağlığına etkileri. *SBD.*, 3 (1), 37-43

Yaroğlu HY. (2013) . Koroner Arter Hastalarında Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) V279F Tek Nokta Mutasyonunun Araştırılması. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin.

Yayan J. (2013). Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: Inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag.*, 9, 435-456.

Yaylalı YT, Küçükaslan M. (2011). Endotel disfonksiyonu. *Pam Tıp Derg.*, 4 (3), 152-157.

Yıldız A, Oduncu V. (2013). Obezite ile aort elastikiyeti arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc*, 25 (1), 8-13.

Yıldız A, Demirbağ R, Yılmaz R, Gur M, Altıparmak İH, Akyol S ve ark. (2008). The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.*, 19 (5), 319-325.

Yıldız M. (2016). Akut Koroner Sendrom Yanıt İndeksi Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.



Yılmaz G. (2008). Atorvastatin Kullanan Dislipidemi Hastalarında Tedavi Öncesi ve 3 Ay Sonrası Serum Paraoksonaz-1 ve Okside LDL Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Yokuş B, Çakır DÜ. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 1(2), 7-18

Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A, Abbott RD, Miura K. (2017). Coronary artery calcium and carotid artery intima media thickness and plaque: clinical use in need of clarification. *J Atheroscler Thromb.*, 24 (3), 227-239.

Zarkovic N, Cipak A, Jaganjac M, Borovic S, Zarkovic K. (2013). Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications. *Journal of Proteomics*, 92, 239–247.

Zengin H. (2012). Ateroskleroz patogenezi. *J. Exp. Clin. Med.*, 29 (3), 101-106.

Zhang C, Chen J, Liu Y, Xu D. (2019). Sialic acid metabolism as a potential therapeutic target of atherosclerosis. *Lipids Health Dis*, 18 (1), 173.

Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS ve ark. (2001). Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.*, 286 (17), 2136-2142.

Zhu Z, Li J, Zhang X. (2019). Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein (ox-ldl)-induced endothelial cell injury by reducing oxidative stress and inflammation. *Med Sci Monit.*, 25, 2132-2140.

## EKLER


### Ek-1. Kurum İzni-1




#### ARAŞTIRMA İZİNİ KOMİSYON KARARI

UNVAN	AD/SOYAD	ÇALIŞTIĞI KURUM	ARAŞTIRMA YAPILACAK KURUM	ARAŞTIRMANIN YAPILACIĞI TARİH	ARAŞTIRMA KONUSU
Doç.Dr.	Tülin BAYRAK	Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı	Ordu Devlet Hastanesi-Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı	01.07.2017-28.02.2018	Koroner Arter Hastalığında serum miyeloperoksidaz,prolidaz aktivitesi ve matris metalloproteinaz-9 düzeyinin belirlenmesi ve aralarındaki ilişkinin incelenmesi"

Yukarıdaki tabloda adı geçen çalışma; anket veya araştırmaya katılanların gönüllülük esasına göre katılması, kişisel verilere özen gösterilmesi, yapılacak çalışma sonucunun Genel Sekreterliğimiz bilgisinde ilan edilmemesi kaydıyla 05.04.2017 tarih ve 39419511 - E.612 sayılı yazı ekinde bulunan Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvuru Formundaki bilgilere ve diğer evraklara istinaden uygun görülmüştür. 02/04/2017

  
Güven ÇAKAR  
Uzman  
Uygundur/Uygun Değildir.

  
Uzm. Dr. Hakan HACISALİHOĞLU  
İdari Hizmetler Başkanı  
Uygundur/Uygun Değildir.

  
Selahattin KURUÇU  
Mali Hizmetler Başkanı  
Uygundur/Uygun Değildir.

  
Op.Dr. Mithat KIVRAK  
Genel Sekreter  
Uygundur/Uygun Değildir.

Evrağın elektronik imzalı suretine <https://e-belge.odu.edu.tr/> adresinden 87/fpb/3be-8e87-4fae-b3fe-84565ae15c43 kodu ile erişebilirsiniz.  
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## Ek-2. Kurum İzni-2

### KURUM İZİN FORMU

“Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu araştırma çalışması yapmayı planlamaktayım. “Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu araştırma çalışmam için Anabilim Dalınızda ve/veya Araştırma ve Uygulama Hastanesinde alınan kanların santrifüj edilmesi, buzdolabında saklanması, spektrofotometre cihazında ölçüm yapılabilmesi konusunda çalışmalarına izin verilmesi için müsaadelerinizi arz ederim.

03.04.2017

Prof.Dr. Tülin BAYRAK



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışmalar yapması uygundur.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

03.04.2017

Prof.Dr. Tefik NOYAN



### Ek-3. Etik Kurul İzni-1



ORDU  
ÜNİVERSİTESİ

Ordu Üniversitesi - Ordu Üniversitesi  
Teknoloji - Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mühürüğü  
12.05.2017 09:43  
Seri: 91120369-590-E-00000029604  
000000004

T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
04/05/2017	08	15.30	58

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yrd.Doç.Dr.Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

**KARAR NO: 2017/ 58**

Sorumlu yürütücü Doç.Dr. Tülin BAYRAK'ın KAEK 54 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "*Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi*" başlıklı araştırmanın etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

e-İmzalıdır

Yrd. Doç. Dr. Ali YILMAZ  
Ordu Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkan V.

## Ek-4. Etik Kurul İzni-2



T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
19/12/2019	21	15.30	2019-173

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

**KARAR NO: 2019/ 173**

Sorumlu yürütücü Prof. Dr. Tülin BAYRAK'ın 2017 yılında sunduğu KAİK 54 No ile kayda alınan ve etik kurulumuzun 04/05/2017 tarihli 2017-58 sayılı kararı ile kabul edilen "**Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi**" başlıklı çalışmamın, "**Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi**" şeklinde değiştirilmesi isteğine ilişkin yürütücünün 18/12/2019 tarihli dilekçesinde bildirilmektedir.

Yapılan incelemede; söz konusu çalışmanın başlığının değiştirilmesinin, çalışma içeriğinde ise bir değişiklik olmamasının göz önünde bulundurulması üzerine çalışmanın başlığının "**Koroner Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Prolidaz Aktivitesi ve İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi**" olarak değiştirilmesinin kabulüne, güncel başvuru formunun yürütücü tarafından etik kurulumuza iletilmesi için adı geçen öğretim üyesine tebliğine aşağıda imzası bulunanların oybirliği ile karar verildi.

e-imzalıdır  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ  
Ordu Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## Ek-5. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



**BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**  
(Örnektir)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı **Koronar Arter Hastalığında Serum Myeloperoksidaz, Profilaz Aktivitesi ve İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyinin Belirlenmesi ve Aralarında İlişkinin İncelenmesi**'dir. Bu araştırmanın amacı, kalp damarları tıkalı olan kişilerin kanında bazı molekülleri analiz etmek ve bulunan değerleri kullanarak kalp rahatsızlığı ile arasındaki ilişkisini incelemektir. Bunun sonucunda da kalp rahatsızlıklarını önceden belirleyebilmektir. Bu çalışmada; çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde kolunuzdan 1 tüp (5ml) kan alınacaktır. Genellikle bir tek örnekleme yeterlidir ancak bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 8 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak **Hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.** (İf. uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyuma, ilaç kutularını getirme, vb.)

Bu çalışmada sizin için sadece kan alınması sırasında oluşabilecek riskler vardır. Bunlar; **İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamamızı uzaması veya enfeksiyon riski vardır.** Ancak sizin için beklenen yararlar kalp damar tıkanıklığının erken tanınması ve tedavisinde fayda sağlanması düşünülmektedir, (beklenen yarar yoksa da hasta bilgilendirilmelidir). (Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yeni doğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu çalışma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri yazılmaktadır)

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan herhangi bir alternatif tedavi veya işlem bulunmamaktadır. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sonumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorunu, istemeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0(530) 560 27 18 ve 0(506) 062 00 01 no.lu telefonlardan **Doç. Dr. Tülin BAYRAK ve Biyolog Aysan SET** e ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmaktadır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma **Ordu Üniversitesi** (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginizi dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasını gerektirenlerine yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

**Çalışmaya Katılma Onayı:**  
Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdım. Bu koşullar altında da, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetimi hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülükle içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

<b>Gönüllünün,</b> Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:	<b>Açıklamaları yapan araştırmacının,</b> Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:
<b>Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin,</b> Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:	<b>Ölür alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,</b> Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks:  Tarih ve İmza:

\* Bu örnek form araştırma için verilen için formda bulunan gerekli bilgi verilmek zorunludur, gerektiğinde eklentiler yapılabilir. İstediğinde Etik Kurul sekonderliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilecek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metodoloji noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Görsel olarak beyaz ve siyah, bilgilendirme metni aynı şekilde olmalıdır, kesimlerde ayrı sayfalarda olmalıdır. Gönüllüye süre: 28.11.2013

**Ek-6. Hasta Değerlendirme Formu**

<b>HASTA DEĞERLENDİRME FORMU</b>		
<b>ADI - SOYADI</b>		
<b>YAŞI</b>		
<b>BOY / KİLO</b>		
<b>Aile Öyküsü (Kalp Rahatsızlığı Var Mı ?)</b>		
	<b>EVET</b>	<b>HAYIR</b>
Diyabet		
Kronik Böbrek Hastalığı		
Kardiyovasküler Hastalık		
Son üç (3) yıl içinde geçirilmiş şiddetli travma veya cerrahi girişim		
Kollajen Doku Hastalığı		
Malignite ve/veya Hematolojik hastalık		
Karaciğer ve Böbrek Yetersizliği		
Enfeksiyon ve İnflamatuvar Hastalık		
Sigara, Alkol veya Diğer Madde Bağımlılığı		
<b>KULLANDIĞI İLAÇLAR</b>	<b>SÜRE</b>	<b>DOZ</b>
1-		
2-		
3-		
4-		
5-		
6-		
Diastolik / Sistolik Kan Basıncı	..... / .....	
Kan Şekeri		
Üre		
Kreatinin		
Total Kolesterol		
Trigliserid		
HDL		
LDL		
VLDL		
Total Kolesterol / HDL		
ALT		
AST		
GGT		
ALP		

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Ayhan SET

**Doğum Yeri:** Gölköy / Ordu

**Doğum Tarihi:** 1978

**Yabancı Dili:** İngilizce

**E-posta:** ayhanset52@gmail.com

**İletişim Bilgileri:** 0 (506) 062 00 01

### Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Gaziosmanpaşa	1997-2002
Y. Lisans			

### İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Biyolog	Ordu Devlet Hastanesi	2015-

### Yayınlar :

1. Orak F., Yıldırım D., Set A., Hasbek M. (2015). Yüzeysel Cilt Biyopsisi Yapılan Hastalarda Demodex SPP. Sıklığının Araştırılması. *ANKEM Derg.*, 29 (3) , 90-94.