T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN

KORONER ATEROSKLEROZ ŞİDDETİNİN SERUM ARJİNAZ-1 VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Necati TABAK

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Tıbbi Biyokimya AD Başkanı Hakan ERBAŞ'a, Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyeleri Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'e, Prof. Dr. İlker DIBIRDIK'a, Doç. Dr. Gülben SAYILAN ÖZGÜN'e, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT'e, Kardiyoloji AD öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Cihan Öztürk'e, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Tıbbi Biyokimya laboratuvar personeli arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: TÜBAP- 2021/125).

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
ATEROSKLEROZ 3
OKSİDATİF STRES 9
ARJİNAZ 11
GEREÇ VE YÖNTEMLER 13
BULGULAR 20
TARTIŞMA 33
SONUÇLAR 37
ÖZET 39
SUMMARY 41
KAYNAKLAR 43
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

Apo : Apolipoprotein

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NO : Nitrik oksit

NOS : Nitrik oksit sentaz

OSI : Oksidatif stres indeksi

ROS : Reaktif oksijen türleri

TAS : Total antioksidan durum

TOS : Total oksidan durum

GİRİŞ VE AMAÇ

Endotel tabakası damarın en iç kısmında bulunan ve damar bütünlüğünün sürdürülmesinde başlıca rol oynayan tabakadır. Endotel tabakasının disfonksiyonu aterosklerotik lezyon oluşumunda en erken tespit edilen değişikliktir. Endotelyal disfonksiyonun altında yatan sebepler multifaktöriyel ve komplekstir. Bu disfonksiyonun altında yatan bazı mekanizmalar vazokonstriksiyon–vazodilatasyon dengesizliği, artmış oksidatif stres ve proinflamatuar yanıttır (1).

Aterosklerozun patogenezinde önemli mekanizmalardan biri oksidatif strestir. Reaktif oksijen türleri (ROS) normal durumda enzimatik/nonenzimatik antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Metabolizmada oksidan moleküller ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunur. Bu dengenin oksidan moleküller yönüne kayması ile oksidatif stres denilen durum ortaya çıkar (2).

Birçok farklı çalışma vücutta nitrik oksit (NO) seviyesindeki azalmanın vasküler komplikasyonların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. NO başlıca nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir. Bu enzim L-arjinini substrat olarak kullanır, NO sentezler ve yan ürün olarak L-sitrülin oluşturur. NO, endotel hücresinden salındıktan sonra hızlıca membranlar arasından diffüze olur, parakrin mediatör olarak vazodilatasyonu ve anjiogenezi uyarır. Oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin dimerik yapısını bozarak NO üretimi azaltır (3).

Çeşitli oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir. Oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi yerine Total Oksidan Durum (TOS) ya da Total

Antioksidan Durum (TAS) ölçümü daha kolay ve ekonomiktir. Oksidatif stres indeksi (OSI) ise TOS'un TAS'a oranıdır (4-6).

NOS, arjinini kullanarak NO ve sitrülin sentezlerken, vücutta üre döngüsünün son basamağında rol alan arjinaz enzimi de arjinini substrat olarak kullanarak ornitin ve üre oluşturmaktadır. Artmış arjinaz aktivitesi, substrat için NOS ile yarışarak vücutta bulunan arjinini tüketir. Artmış arjinaz aktivitesi bu nedenle azalmış NO seviyeleri ve dolayısıyla endotel disfonksiyonla ilişkilidir. Son yıllarda arjinaz enzimi, aterosklerozun gelişiminde anahtar mekanizma olarak kabul edilmektedir ve muhtemel terapötik hedef olarak değer kazanmaktadır (7,8).

Arjinazın iki farklı izomeri vardır. Bunlardan arjinaz-1 sitozolde bulunur ve başlıca karaciğer, endotel hücresi ve eritrositlerde eksprese edilir. Arjinaz-2 ise mitokondride bulunur ve başlıca böbrek olmak üzere beyin ve retina hücreleri tarafından eksprese edilir (9).

Arjinaz enziminin aterosklerozla ilişkili olduğuna dair ve arjinaz-1 enziminin polimorfizminin koroner ateroskleroza yatkınlık oluşturabileceğine dair çalışmalar (10) bulunmasına rağmen literatürde koroner ateroskleroz şiddetinin arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmanın amacı koroner ateroskleroz şiddetinin arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla koroner arter hastalığı tanısı alan bireyler, damar tıkanıklık derecesine göre gruplandırılarak serum arjinaz-1, TOS, TAS, OSI, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), total kolesterol, trigliserid değerleri ve ateroskleroz indeksi bakımından birbiri ile karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Tanım

Ateroskleroz, özellikle orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakasında oluşan aterosklerotik plakların damarları sertleştirmesi ve lümeni daraltmasıyla gelişen, patogenezinde birçok farklı faktörün yer aldığı kompleks bir inflamatuar hastalık olarak tanımlanmaktadır (11).

Ateroskleroz; kardiovasküler hastalık, miyokart infarktüsü, inme ve kalp yetmezliğinin başlıca nedenidir. Aterogenezisin başlangıcı çocukluk ve ergenlik dönemine kadar dayanır. Bu dönemde yavaş progresyon gösterirken yetişkin ve yaşlı bireylerde risk faktörlerine maruziyetin de artmasıyla hızla ilerler; yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli komplikasyonlara sebep olur (12).

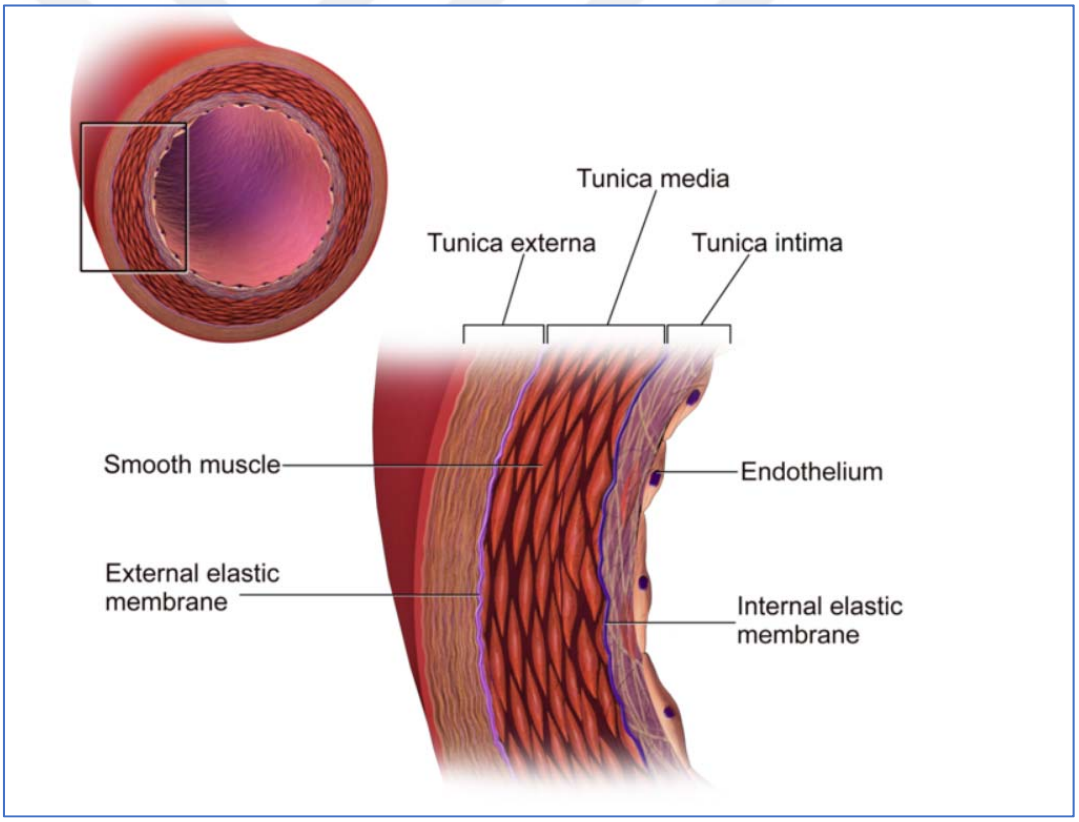
Arter Duvarının Morfolojik Özellikleri

Arter duvarı; arterin lümenini çevreleyen, her biri farklı hücresel kompozisyona ve ekstrasellüler matrikse sahip üç konsentrik yapıdan oluşmuştur. Lümene en yakın olan kısım intima, ortada kalan kısım media ve en dış tabaka adventisya olarak isimlendirilir. Bu üç tabaka elastinden oluşan demarkasyon hatlarıyla birbirinden ayrılmıştır. İntima tabakasını mediadan ayıran kısım internal elastik lamina, mediayı adventisyadan ayıran tabaka ise eksternal elastik lamina olarak isimlendirilir (Şekil 1) (13,14).

Tek hücreden oluşan endotel tabakası arterin lüminal yüzeyini oluşturur. Bu hücreler ekstraselüler matriks ve internal elastik laminanın proteoglikanlarının bazal membranına oturur. İntima tabakasında zaman zaman düz kas hücreleri görülebilse de kan akışı ile hücreler

arasındaki anatomik ve fizyolojik bariyeri oluşturan temel hücre endoteldir. Endotel hücreleri trombozis, damar tonusunun düzenlenmesi ve lökosit migrasyonu gibi birçok işlemde de görev alır (15).

Media tabakasını oluşturan başlıca hücre düz kas hücresidir ve arter büyüklüğüne göre tabaka sayısı değişmektedir. Çoğunlukla elastik ve kollajen liflerden oluşan ekstraselüler matriks bu hücreleri bir arada tutmaktadır. Özellikle yüksek basınca maruz kalan damarlarda elastin komponenti fazladır . Adventisya tipik olarak gevşek biçimde düzenlenmiş elastin, düz kas hücreleri ve fibroblastlar matriksinden oluşan en dış tabakadır. Daha önceleri adventisyanın homeostaziste inaktif bir komponent olduğu düşünülürken, günümüzde ROS üretimi, vasküler remodelizasyon ve NO biyoaktivitesinde rol aldığı kesinlik kazanmıştır (14,15).



Şekil 1. Arter duvarının yapısı (13)

Patogenez

Son 150 yıl içerisinde ateroskleroz patogenezi için üç farklı hipotez öne sürülmüştür. Bunlar hasara yanıt hipotezi, lipoprotein birikimine yanıt hipotezi ve oksidatif strese yanıt hipotezidir.

Ateroskleroz gelişimindeki ilk hipotezler Rokitansky'nin kabuk kalınlaşma hipotezi ile Virchow'un lipid ve mukopolisakkarid birikimine dayalı fibrin birikimi ve lipid transudasyonunun neden olduğu intima kalınlaşması hipotezidir (16).

Hasara yanıt hipotezinde, endotelyal yapının normal kompensatuar homeostatik yanıtlara cevapsızlığı aterosklerogenezin ilk aşaması olarak öne sürülmektedir. Endotelyal hasara yanıt olarak lökosit ve trombosit adezyon katsayısı artar ve artan adezyon katsayısı koagülan yanıta yol açar. Bölgeye gelen lökosit ve trombositler nedeniyle salınımı artan sitokin, vazoaktif ajanlar ve belirli büyüme faktörleri (GF), düz kas hücrelerinin intimaya göç etmesine sebep olan inflamatuar sürece katkıda bulunur (11,13,17,18).

İnflamatuar yanıtın bir diğer komponenti ise makrofajların arter duvarına göç etmesidir. Bu makrofaj hücreleri düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü fagosite ederek köpük hücresini oluşturur. Lipid birikiminine ilaveten bu köpük hücre oluşumu makrofaj ve benzeri lenfositlerin kemositik yolla çağrılmasında etkili olur (11,18,19).

Lipoprotein birikimine yanıt hipotezi; lipoprotein birikiminin aterosklerozu başlatan etken olduğunu öne sürmektedir. Arter duvarında lipoproteinlerin birikimi ekstraselüler matriks içeriği ile de yakından ilişkilidir. LDL'nin yapısında bulunan apolipoprotein (apo) B-100, arter duvarındaki proteoglikanlara bağlanır. Bu etkileşim spesifik aminoasit kalıntıları tarafından kontrol edilir. Deneysel hayvan çalışmalarında bu kalıntıların mutasyona uğradığı zaman ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu veriler apo B içeren lipoproteinlerin proteoglikanlara bağlanarak damar yatağında birikiminin aterosklerozun başlangıç aşamasındaki önemini ortaya koymaktadır (11,20,21).

Oksidatif modifikasyon hipotezi; LDL' nin doğal halinde aterojenik olmadığı üzerine odaklanan bir hipotezdir. Kimyasal modifikasyona uğramış olan LDL, çöpçü reseptör yolağı aracılığıyla makrofajlar tarafından fagosite edilir. Vasküler hücrelerin geçiş metallerine maruz bırakıldığı bir ortamda LDL'nin modifikasyona uğradığı ve çöpçü reseptörleri için ligant haline geldiği gösterilmiştir (11,22).

LDL lipidlerinin ve apo B-100'ün oksidasyona uğramasının, LDL'nin çöpçü reseptör yolağına girmesinin nedeni olduğu artık tamamen netleşmiştir (23). Bu gözlemler oksidatif modifikasyon hipotezinin temelini oluşturur. LDL, hasara yatkın arterial bölgelerden subendotelyal aralığa geçer. Bu süreçte LDL lipidleri oksidasyona uğrar, sonuç olarak apo B-100'ün lizin kalıntıları modifiye olur ve net negatif yükü artar. Apo B-100'ün bu modifikasyonu LDL'nin çöpçü reseptör yolağıyla makrofajlar tarafından fagosite edilmesini artırarak köpük hücrelerin oluşumuna yol açar. Köpük hücrelerinin damar aralığında birikimi ateroskleroz gelişimine neden olur (24).

Aktive edilmiş endotel hücrelerinden eksprese edilen adezyon molekülleri ateroskleroz gelişiminde görülen ilk aşamalardan biridir. Adezyon molekülleri, monosit ve T hücrelerinin tutunmasına ve intima tabakasına penetrasyonuna izin verir. Monosit ve T hücrelerinin yanında bazen dentritik hücreler, B hücreleri, nötrofiller de görülebilir (25).

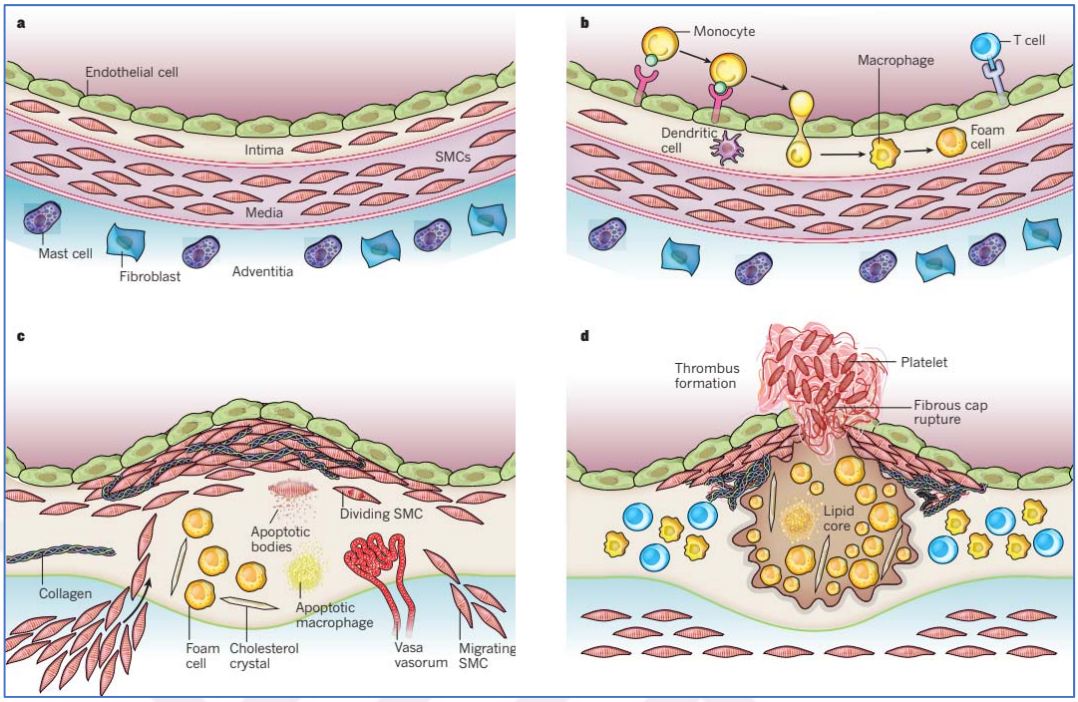
Lezyonun gelişiminde görülen bir diğer hücre de düz kas hücresidir. Düz kas hücreleri media tabakasından intimaya göç eder. Aterosklerozun inflamatuar bir süreç olduğu görüşü aterosklerotik lezyon sahasında görülen immünolojik hücreler ve bunların sentezlediği özellikle proinflamatuar sitokinlere dayanmaktadır (26).

T ve B hücrelerinin aktivasyonu ile immun sistemin ateroskleroz gelişimindeki rolü özellikle insanlarda henüz tam aydınlatılamamıştır. Farelerde yapılan araştırmalardan elde edilen veriler, altta yatan immünolojik faktörlerin ateroskleroza yatkınlık oluşturabileceğini ve immun modülasyonla ateroskleroz gelişimine müdahale edilmesinin mümkün olabileceğini göstermiştir (27). Bu veriler ateroskleroz gelişiminde diğer birçok faktörün etkisinin yanında immunitenin etkisini de ortaya koymuştur.

Ateroskleroz patogenezinde morfolojik incelemeler sonucunda üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklardır (11,28). Yağlı çizgilenmeler; çocukluk çağından itibaren görülmeye başlayan, patolojik olarak içi lipid dolu makrofajların intima tabakasında birikmesiyle oluşan hücre topluluklarından ibarettir. Biriken lipid damlacıkları okside olmuş LDL'nin neden olduğu kolesterol esterleridir (29). Bu lipidleri fagosite etmiş olan makrofajlar ateroskleroz için karakteristik olan köpük hücrelerini oluşturur. Yağlı çizgilenmeler kan akımını etkilemedikleri için damar lümeninde bir tıkanma oluşturmazlar ve semptom vermezler. Bu lezyonlar progresyon gösterebilir (30).

Subendotelyal aralığa göç eden düz kas hücreleri büyüme faktörlerinin de etkisiyle ekstrasellüler matriks proteinlerini fazla miktarda sentezler. Lezyonun lipid ve ekstraselüler matriks proteinlerinden oluşan bu kısmını endotel yüzeyinden ayıran fibroz bir kep (fibrous cap) oluşur, artmaya devam eden büyüme faktörlerinin etkisiyle kep stabilize olur ve fibroz plak olarak adlandırılır (11,31).

Fibröz plakta gelişen kalsifikasyon ve ülserasyon, plağı yırtılmaya eğilimli hale getirir. Plakta görülebilen bu tür hasar verici fissür ve yırtılmalar, doku faktörü (TF) salınımını artırarak tromboz sürecini başlatır. Tromboz sürecinin ilerlemesi, plaktan kopabilecek parçaların dolaşıma geçmesi ile iskemi kaynaklı miyokart infarktüsü (MI) veya inme (stroke) gibi komplikasyonlara neden olur. Hastalığın ilerlemesi ve tromboz oluşumuna kadar müsküler arter ve normal hücrelerde gerçekleşen değişim Şekil 2'de gösterilmiştir (15,31,32).



Şekil 2. Aterosklerotik lezyonların gelişim evreleri (15)
a. Normal arter yapısı; b. Köpük hücre oluşumu; c. Nekrotik plak oluşumu; d. Komplike plak oluşumu.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Son yıllarda kardiovasküler hastalık insidansı ve riski için birçok farklı klinik ve laboratuvar parametreleri tanımlanmıştır. Aşağıda kardiovasküler hastalık gelişiminde bağımsız olarak etkili olduğu bilinen ve patogenezinin gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş bazı risk faktörleri sıralanmıştır.

Yaş, modifiye edilemeyecek bir faktör olsa da aterosklerotik hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Ateroskleroz gelişiminde insidansı tahmin etmekte özellikle güçlü bir belirteçtir (33).

Aynı yaş grupları karşılaştırıldığında erkeklerin ateroskleroza daha yatkın olduğu bilinmektedir. Kadınlarda kardiovasküler hastalık riskinin menopozla birlikte hızlı bir artış göstermesi östrojen hormonunun koruyucu bir faktör olduğu yönünde spekülasyonlara yol açmıştır. Bunun yanı sıra post-menopoz döneminde uygulanan östrojen hormon tedavisi kardiovasküler hastalık insidansını düşürmekte başarılı olamamıştır. Bu teoriye alternatif olarak aynı yaş grubundaki erkek bireylere göre kadınlarda daha fazla bulunan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün bu koruyucu etkiyi sağlayabileceği ileri sürülmüştür (34).

Normalin üstünde vücut kitle indeksi (BMI) ile karakterize olan obezitenin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı yaygın bir şekilde kabul edilmiştir. Fakat tam olarak hangi mekanizma veya mekanizmalarla buna yol açtığı tartışmaya açık bir konudur. Bunun nedeni kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet ve düşük HDL düzeylerinin genelde obeziteyle birlikte olmasıdır (35). Obezitenin kardiovasküler hastalıkla olan bu yakın ilişkisi, gelişmiş ülkelerde obezite prevelansının hızla yükselmesiyle büyük bir endişe uyandırmaktadır.

Sigara kullanımının kalp hastalıklarını arttırdığı önceki çalışmalarla hiçbir şüpheye yer bırakmayacak şekilde kanıtlanmıştır (36). Daha yakın zamanlarda yapılmış olan Surgeon General raporuna göre sigara kullanımı, aterosklerotik hastalık riskini yaklaşık %50 oranında arttırmakta, koroner arter hastalığının insidansını ise ikiye katlamaktadır (37). Sigara kullanımının kesilmesi ise koroner arter hastalığının gelişimini önlemede gayet etkili bulunmuştur. Sigaranın bırakılmasıyla, miyokardiyal infarktüs gelişme riskinin iki sene gibi bir sürede sigara içmeyenler ile yaklaşık olarak eşitlendiği gösterilmiştir (38).

Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Günümüzde 75 yaş ve üzeri kişilerde hipertansiyon oranının yaklaşık %75 olduğu tahmin edilmektedir ve yaşın hipertansiyon gelişiminde en önemli faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir (39). Kan basıncı artışıyla kardiovasküler hastalık gelişiminin doğrusal bir ilişki içerisinde olduğu görülmektedir (40).

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 17 milyon yani yaklaşık olarak nüfusun %6.2'lik kısmı diyabet tanısı alan bireylerden oluşmaktadır (41). Diyabetli hastalarda kardiovasküler hastalık gelişme riski diğer etkenler kontrol altına alınmış dahi olsa 3 ila 5 kat artmaktadır. Ayrıca kardiovasküler hastalık için risk oluşturan hipertansiyon ve anormal lipid düzeylerinin de diyabetle birlikte görülme sıklığı daha fazladır. Eşlik eden diğer faktörler olmasa bile diyabet, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan etkenlerden bir tanesidir (42).

Serum LDL kolesterol düzeylerindeki artış ile ateroskleroz düzeyleri arasında ilişki bulunduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi genel toplumda 500 kişiden birini etkileyen ve otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalıktır. Heterozigot bireylerde, LDL reseptöründeki fonksiyonel bir defekt nedeniyle dolaşımdan LDL temizlenişinin bozulduğu ve kan LDL düzeylerinin 2-5 kat arttığı gösterilmiştir. Homozigot bireylerin LDL düzeylerinin 4-6 kat arttığı ve erken başlangıçlı ateroskleroz ile karakterize oldukları bildirilmiştir. Heterozigot bireylerin %85'i 60 yaşına ulaşıncaya dek miyokart infarktüsü geçirirken, homozigot bireyler için bu yaş 15'e düşmektedir (43).

LDL kolesterol düzeyini azaltmaya yönelik tedavi protokollerinin aterosklerozun klinik bulgularının gelişimini büyük oranda önleyebildiği görülmektedir. Özellikle 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statin grubu ilaçlar) kullanımı, LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde etkili rol oynamaktadır (44).

Bu durumun aksine HDL ile ateroskleroz arasında ise negatif bir ilişki bulunmaktadır (45). Otozomal resesif olarak kalıtılan Tangier Hastalığı, adenozin trifostat (ATP) bağlayıcı kaset transporter-1 (ABC-1)'deki bir defekte bağlı olarak hücrelerden kolesterol çıkışında bozulma ve kanda HDL tespit edilememesi ile karakterizedir (46,47) Tangier hastalığı dokularda kolesterol birikmesi sendromu olarak da bilinir ve genelde büyümüş tonsiller, nöropati ve bazı vakalarda erken başlangıçlı koroner arter hastalığı ile karakterizedir (46). Kardiyovasküler hastalık riskini ortaya koymak için çeşitli ateroskleroz indeksleri kullanılmaktadır. Bu ateroskleroz indekslerinden biri, total kolesterol-HDL kolesterol / HDL kolesterol (non HDL kolesterol / HDL kolesterol) oranıdır (48).

OKSİDATİF STRES

Aterosklerozun patogenezinde rol oynayan önemli faktörlerden biri oksidatif strestir. Reaktif oksijen türleri normal durumda enzimatik/nonenzimatik antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Metabolizmada oksidan moleküller ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunur. Bu dengenin oksidan moleküller yönüne kayması ile oksidatif stres denilen durum ortaya çıkar (2,11,22).

Biyolojik sistemlerin işleyişi esnasında yan ürün olarak süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Protein fosforilasyonu, bazı transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonu, apoptoz, immunite, diferansiasyon gibi birçok işlevin devamlılığı ROS'un hücre içerisindeki seviyesinin düşük tutulmasına bağlıdır. ROS üretimindeki artış protein, lipid ve nükleik asit gibi hücrenin yapısal moleküllerinde zararlı etkilere yol açar. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin kanser, diyabet, metabolik hastalıklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın başlamasında ve progresyonunda önemli rolü olduğunu göstermektedir (2,49-52).

ROS ürünleri esas olarak mitokondri tarafından hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda üretilir. Süperoksit radikali hücre solunumu ve araşidonik asit metabolizması sırasında lipoksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) aracılığıyla endotelyal ve inflamatuar hücrelerden kaynaklanır. Organeller, çöpçü mekanizmalara sahip olsa da mitokondri tarafından oluşturulan ROS'u temizlemekte yetersiz kalır (2,53,54).

Hücreler ROS kaynaklı oluşabilecek hücresel hasarı engellemek için esas olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerden oluşan antioksidan savunma sistemini kullanırlar (55).

ROS oluşumu temel olarak enzimatik ve nonenzimatik olarak iki şekilde gerçekleşir. ROS üretme kabiliyetine sahip enzimatik reaksiyonlar; solunum zinciri komponentleri, prostaglandin sentezi, fagositoz ve sitokrom p450'dir (2,56).

Süperoksit radikali; nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz ve peroksidazlar tarafından üretilir. Üretildikten sonra da hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, peroksinitrit, hidroklorik asit ve benzerlerinin çeşitli enzimatik yollarla üretilmesinde rol alır. Hidrojen peroksit (nonradikal) ise çeşitli aminoasit oksidazlar ve ksantin oksidaz tarafından üretilir. Reaktif oksijen türleri arasında in vivo en reaktif olan hidroksil radikali, süperoksitin hidrojen peroksit ile Fe^{+2} veya Cu^{+1}'in katalizlediği reaksiyon (Fenton reaksiyonu) ile oluşur. Fizyolojik olarak önemli rol oynayan nitrik oksit radikali arjininin, NOS tarafından sitrüline oksidasyonu ile sentezlenir (2,56,57).

Nonenzimatik yolaklar da serbest radikal oluşumuna sebep olabilir. Bunlar oksijenin organik bileşiklerle reaksiyonu sırasında, hücrenin iyonize radyasyona maruz kaldığı durumlarda ve mitokondriyal solunum sırasında gerçekleşir (58).

Serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklı olabilir. İmmun hücre aktivasyonu, inflamasyon, iskemi, enfeksiyon, kanser, aşırı egzersiz mental stres, yaşlanma gibi sebeplerin hepsi endojen kaynaklı serbest radikal oluşumundan sorumludur.

Eksojen kaynaklı serbest radikal oluşumu ise çevresel kirliliğe maruziyet, ağır metaller (Cd, Hg, Pb, Fe, As), bazı ilaçlar (siklosporin, takrolimus, gentamisin, bleomisin), kimyasal çözücüler, bazı gıdalar (tütsülenmiş ürünler, tekrar kullanılmış sıvı yağ, hayvan kaynaklı yağlar), sigara kullanımı, alkol ve radyasyon gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. Bu eksojen bileşikler vücuda girdiğinde parçalanarak veya metabolize olarak yan ürün olarak serbest radikalleri oluşturur (58,59).

Düşük seviyelerde tutulduğunda serbest radikaller organizmaya bazı faydalar sağlamaktadır. Bazı hücresel yapı moleküllerinin sentezi için gerekli olmaları ve patojenlere karşı konağın savunma sisteminde kullanılmaları örnek olarak gösterilebilir. Hatta fagositler, işgalci patojen mikroplara karşı kullanılmak üzere serbest radikalleri sentezler ve depo ederler (60).

Serbest radikaller aynı zamanda hücresel sinyal yolaklarında da görev almaktadır. Nonfagositik NADPH oksidaz izoformları tarafından üretildiğinde fibroblast, endotel hücresi, düz kas hücresi, kardiyak miyosit ve tiroid hücresinde intraselüler hücresel sinyal

kaskatlarında rol oynar. Sinyal molekül olarak görev yapan serbest radikaller içinde en iyi bilineni nitrik oksittir. Normal kan akımının regülasyonunda, tromboziste ve normal nöronal aktivitede önemli bir hücreler arası haberleşme aracıdır. Ayrıca nonspesifik hücresel savunmada intraselüler patojenler ve tümör hücrelerinin elimine edilmesinde rol alır (61).

Metabolizmada oksidan ve antioksidan özellik gösteren birçok farklı molekül tanımlanmıştır. Bu moleküllerin tek tek ölçümü pratik olmadığından oksidan ve antioksidan moleküllerin genel düzeyleri hakkında fikir veren yöntemler geliştirilmiştir. TOS bunlardan bir tanesidir. Ortamda oksidanların bulunması durumunda +2 yüklü ferröz iyonunun +3 yüklü ferrik iyonuna oksitlenmesi prensibine dayanır (4). Bir diğeri de TAS olarak bilinir. Ortamda antioksidan moleküllerin varlığında, +1 yüklü ABTS (2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit) bileşiğinin nötr yüklü ABTS formuna indirgenmesi prensibine dayanır (5). TOS ve TAS arasındaki oran ise OSI olarak adlandırılır (6).

ARJİNAZ

Arjinaz evrimsel süreçte ilk olarak bakterilerde ortaya çıkmıştır. Ökaryot hücrelere geçişinin mitokondriyal yolla olduğu düşünülmektedir. Çoğu bitki, bakteri ve omurgasızlarda sadece bir arjinaz izoformu arjinaz 2 bulunur ve mitokondri yerleşimlidir. Fazla azottan üre olarak kurtulan çoğu hayvanda ayrıca arjinaz 1 eksprese edilir ve sitozol yerleşimlidir. İnsanlarda arjinaz-1'in 322 aminoasitten, arjinaz-2'nin ise 354 aminoasitten oluştuğu bilinmektedir. İki izoform, farklı genlerde ve farklı kromozomlarda kodlanmıştır. İki izoform da benzer mekanizmalara sahiptir ve aynı ürünleri oluştururlar (9,62-64).

Arjinaz aktivitesinin iki temel fizyolojik fonksiyonu vardır. Bunlardan birincisi amonyağın üre siklusu ile detoksifikasyonu, ikincisi ise prolin ve poliaminlerin sentezi için gerekli olan ornitinin üretilmesidir (65).

L-Arjinin; üre döngüsü ve prolin ve poliaminlerin oluşumundaki görevlerinin yanı sıra NOS için substrat olarak da kullanılır. NOS'un farklı genler tarafından kodlanan 3 farklı izoformu bulunmaktadır: nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS veya NOS1), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS veya NOS2), endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS veya NOS3). Bunlardan NOS1 ve NOS3 sürekli olarak ekpsrese edilir ve aktivasyona ihtiyaç duyar. NOS2 ise transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel mekanizmalarla ekspresyon düzeyinde kontrol edilir. NOS3'ün normal düzeylerde ekspresyonu ve fonksiyonu vasküler endotel hücrelerinde L-arjininden ornitin ve NO oluşumunu katalize ederek normal kan akımının sürekliliğini sağlar. Bu yüzden damar sağlığı için kritik bir rol oynar (62,64-66).

Yara iyileşmesi, yüksek seviyelerde NOS2 ve fagositik NADPH oksidaz (NOX2) eksprese eden bölgedeki yerleşik makrofajların aktivasyonuna bağlı oksidatif stres artışı ile karakterizedir. NOS2 ve NOX2, hasar verici düzeyde, sırasıyla NO ve süperoksit üretir. Bu iki molekül de patojenlerin eradikasyonunda büyük önem arz eder (67). NOS1 ve NOS3 tarafından gerçekleştirilen NO üretimi düşük düzeylerdedir. NOS2 tarafından gerçekleştiren üretim ise yüksek düzeydedir. NOS2 kaynaklı üretilmiş olan NO sinyal mekanizmaları ve mikrobiyal savunmada önem arz eder. NOS3'ün ürettiği NO, vasküler düz kas hücrelerine diffüze olarak çözünür guanilat siklaz'ı aktifleştirir. Siklik guanilat siklaz'ın aktifleşmesi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini, potasyum iyonunun dışarıya atılmasını ve düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlar. Böylelikle NOS3 kaynaklı NO, vasküler tonusu regüle eder. NOS3 aynı zamanda lökositlerin vasküler hücrelere adezyonunu engelleyerek trombosit agregasyonunu da inhibe eder (68). NO'nun diğer fonksiyonları arasında mikroorganizmalara ve kansere karşı savunma, nöronlarda sinyalizasyon, nöronal sinapslarda remodelizasyon ve proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu (nitrozilasyon) yer alır (69).

Metabolik ve fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan L-arjinin kısmen protein turnover'ı kısmen de diyetle sağlanır. Bu sebeple yarı esansiyel bir aminoasit olarak kabul edilir. NOS3 den NO oluşumunu arttırdığı için suplement olarak da kullanımı söz konusudur. Hayvan modelinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda dışarıdan suplement olarak alınan L-arjininin fayda sağlamadığını, hatta L-arjinin kullanımına bağlı olarak arjinaz ekspresyonunu ve aktivitesini artırdığı için NO sentezini azaltabileceğini göstermiştir (70).

Arjinaz ve NOS enzimlerinin her ikisi de substrat olarak L-arjinin kullanırlar. Arjinaz aktivitesinde artış olduğunda, L-arjinin için NOS ile yarışır ve L-arjinin'in tükenmesine ve NOS aracılığıyla NO üretiminin azalmasına neden olur. Azalan NO düzeyleri, normal endotel fonksiyonlarının yerine getirilememesine, aterosklerozun başlangıç ve progresyonuna neden olur (8).

Son yıllarda arginaz enzim aktivitesindeki artışın ateroskleroz patogenezi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (71). Dahası, ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan okside LDL'nin arginaz aktivitesini arttırdığı ve bu artışın endotelyal nitrik oksit (NO) sentezini azaltarak reaktif oksijen türlerinin artmasına ve endotelyal fonksiyon kaybına neden olduğu gösterilmiştir (72).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Temmuz 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran, elektif koşullarda kardiyak anjiografi işlemi gerçekleştirilen hastalarda yapıldı. Tez çalışmasının yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (TÜTF– BAEK- 2021/252) onay alındı (Ek 1). Araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutuldu ve hastaların yazılı onamları alındı (Ek 2). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021/125 proje numarası ile finansal olarak desteklenmiştir (Ek-3).

OLGULARIN SEÇİMİ

Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır: Bireylerin 40-90 yaş aralığında olması, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ve kardiyak anjiografi kararı verilmiş olması, kardiyak anjiografinin elektif koşullarda yapılmış olması, koroner ateroskleroz tanısı almış olması, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylanmış olması

Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise şunlardır: Bilinen karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olanlar, Bilinen herhangi bir maligniteye sahip olanlar, akut enfeksiyonu olanlar, kardiyak anjiografisi acil koşullarda (Akut miyokart iskemisi gibi) yapılmış olanlar, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylanmamış olması

Bu hastalardan 40 yaş üstü, koroner ateroskleroz tanısı alan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalayan gönüllüler

seçilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerine sahip olan veya çalışmaya katılmayı reddedenler ise dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, başvuru klinik özellikleri, kardiyak anjiyografi verileri, kolesterol düşürücü bir ilaç grubu olan statin kullanım durumları ayrıntılı olarak incelendi ve kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların koroner anjiografi öncesi rutin olarak çalışılan LDL-C, HDL-C, total kolesterol ve trigliserid değerlerine Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne ait veri otomasyon sistemi üzerinden erişim sağlandı. Kreatin kinaz değerlerinin rutin olarak tüm örneklerde çalışılmamış olması nedeniyle kreatin kinaz değerleri çalışma kapsamından çıkarıldı.

GRUPLARIN OLUŞTURULMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Koroner anjiografi görüntüleme sonucunda hasta damar sayısı adet olarak kaydedildi. Koroner arterlerde ≥%50 darlık olan arterler, hasta damar olarak kabul edildi. Grupların belirlenmesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na danışıldı. Damarlarındaki tıkanıklık sayısına göre hastalar üç gruba ayrıldı. Her üç ana damarındaki tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalar Grup 1, sadece bir damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50' den yüksek olanlar Grup 2, birden daha fazla damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50'den yüksek olanlar Grup 3 olarak tanımlandı.

Çalışmamızın hedef örneklem sayısı literatürde bulunan benzeri çalışmalar kullanılarak 96 olarak hesaplandı (73). Toplam ve her bir grup için gerekli olan örneklem sayısının hesaplanmasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'na danışıldı.

Çalışmaya katılan hastalardan yaklaşık 5 ml kan, sarı kapaklı antikoagülan içermeyen jelli tüplere alındı. Bu numuneler Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Birimi'ne ait santrifüj cihazında 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında ayrılmış olan serumlar porsiyonlara bölündü. Analiz gününe kadar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda bulunan -80°C'lik soğutucuda saklandı.

KULLANILAN CAM VE LABORATUAR MALZEMELERİ

- Santrifüj (Rotofix-32, Hettich)
- Otomatik pipetler (Eppendorf)
- Vorteks (VELP SCIENTIFICA)
- Manyetik karıştırıcı (IKA)
- Mikroplaka spektrofotometre (Biotek μQuant)
- Distile su cihazı (Nüve NS245)
- Deney tüpleri
- Balon jojeler
- Beherler
- Puar
- Portüp
- Pipet uçları
- Sıvı aktarım kabı
- Cryo tüp kutusu

SERUM TOTAL OKSİDAN DURUM (TOS) ÖLÇÜMÜ

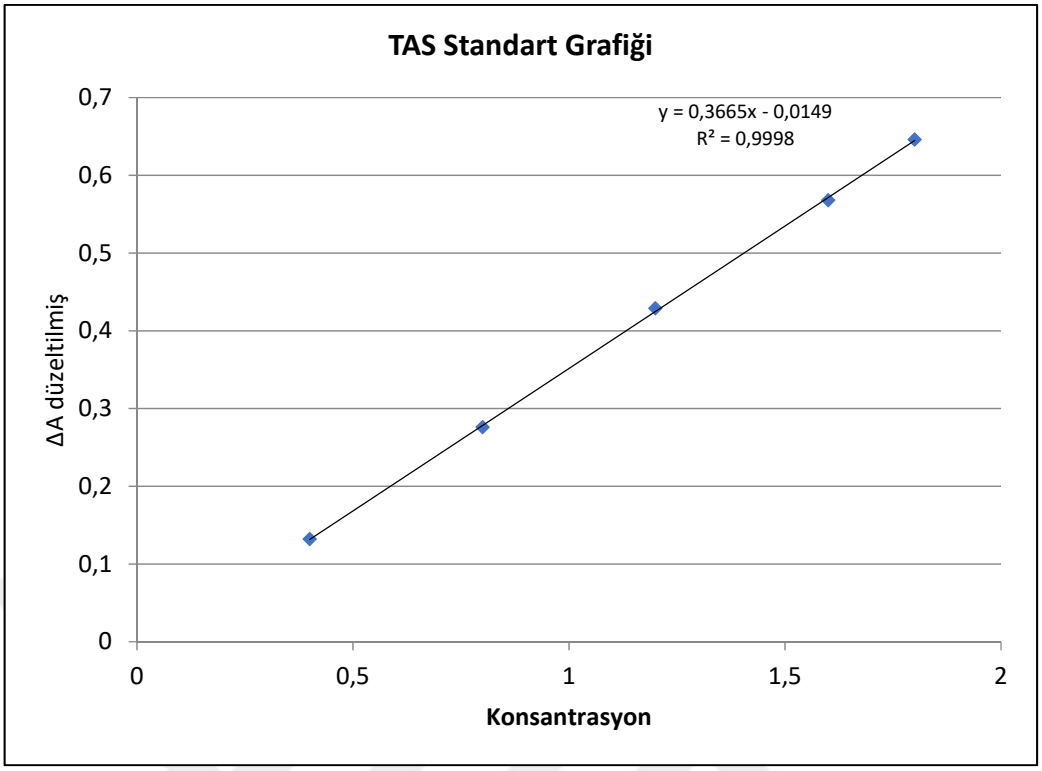
Çalışmaya dahil edilen örneklerin serum TOS değerlerinin ölçülmesinde Erel'in yöntemi kullanıldı.

+2 yüklü ferröz iyonlarının o-dianizidin ile yaptıkları kompleksin gliserolden zengin asidik ortamda, oksidanların varlığında oksitlenerek +3 yüklü ferrik iyonlarının ksilenol turuncusu (Xylenol Orange) ile bileşik yapması sonucu turuncu renk oluşumuna dayanır. Oksidan madde olarak hidrojen peroksit referans alınarak H_2O_2 eşdeğeri (μmol H_2O_2 Equiv./L) şeklinde ifade edilir (4).

SERUM TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM (TAS)

Çalışmaya dahil edilen örneklerin serum TAS değerlerinin ölçümünde Elabscience® Total Antioxidant Status (TAS) Colorimetric Assay Kit (Katolog numarası E-BC-K801-M) (Elabscience, ABD) adlı ticari kiti kullanıldı. Bu kit çalışma prensibi olarak kolorimetrik yöntem kullanmaktadır. Kitin sensitivitesi 0.23 mmol Trolox Equiv. /L'dir. Kitin ölçüm aralığı 0.23-2 mmol Trolox Equiv. /L'dir. Kromojen ajan olarak ABTS bileşiğini kullanmaktadır. ABTS, +1 yüklü iken yeşil renklidir. Yeşil renkli olan bu bileşik antioksidanların varlığında indirgenerek renksiz nötr yüklü ABTS'ye dönüşür. 5 dakika sonrasında gerçekleşen bu renk değişimi 660 nm dalga boyunda absorbansı ölçülerek örnekteki total antioksidan miktarı belirlenir. Bu miktar bir antioksidan ve vitamin E analoğu olan Trolox referans alınarak Trolox eşdeğeri (mmol Trolox Equiv. /L) şeklinde ifade edilir (5).

TAS çalışmasına ait standart grafiği Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. TAS standart grafiği

OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI)'NİN HESAPLANMASI

Oksidatif stres indeksinin hesaplanması için total antioksidan durumun birimi µmol Trolox ekivalan/L'ye çevrildi ve aşağıdaki formül kullanıldı (6).

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = \frac{\text{TOS (µmol } H_2O_2 \text{ ekivalan/L) x100}}{\text{TAS (µmol Trolox ekivalan/L)}}$$

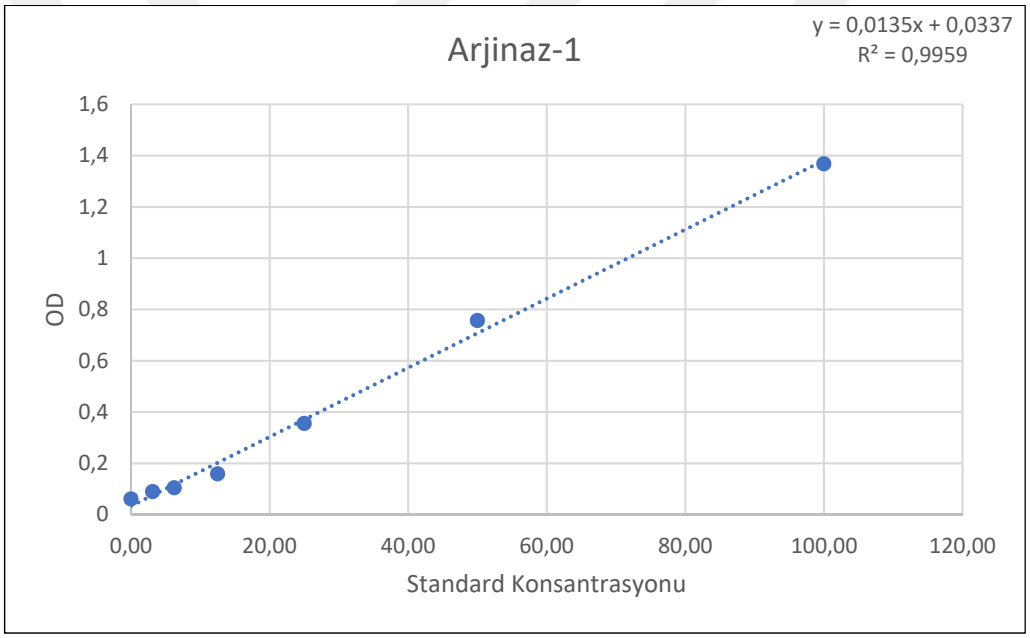
SERUM ARJİNAZ-1 KONSANTRASYONU ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen örneklerin serum arjinaz-1 konsantrasyonlarının ölçümünde Elabscience® Human ARG1 (Arginase 1) ELISA Kit (Katolog numarası E-EL-H0497) (Elabscience, ABD) adlı ticari kiti kullanıldı. Bu kit çalışma prensibi olarak sandwich-ELISA yöntemini kullanmaktadır. Kitin sensitivitesi 1.88 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 3.13-200 ng/mL'dir. Sadece insan arjinaz-1 ile reaksiyon verir.

Standart Dilüsyonların Hazırlanması ve Çalışma Aşamaları

Kitin içerisinde temin edilmiş olan 200 ng/mL'lik referans standardı kullanılarak, kitin direktifleri doğrultusunda seri dilüsyon yöntemiyle sırasıyla 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13 ve 0 ng/mL konsantrasyonlara sahip olacak şekilde toplam 8 adet farklı standart dilüsyonu hazırlandı (Şekil 3). Her bir standart konsantrasyonu her plaka için ikişer kuyucuğa yeterli olacak miktarda hazırlandı. Numunelere ait arjinaz-1 konsantrasyonları her plaka için kendisine ait standart eğrileri kullanılarak mikroplaka okuyucu tarafından hesaplandı.

Arjinaz-1 çalışmasına ait standart grafiği Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Arjinaz-1 standart grafiği

ATEROSKLEROZ İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Ateroskleroz indeksinin hesaplanmasında aşağıda belirtilen formül kullanıldı (48).

$$\text{Ateroskleroz indeksi} = \frac{\text{(Total kolesterol-HDL kolesterol)}}{\text{(HDL kolesterol)}}$$

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizin gerçekleştirilmesinde ve değerlendirilmesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan yardım alındı. İstatistiksel analizin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 programı (Lisans no: 10240642) kullanıldı. Grupların normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Varyans homojenliği testleri yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde verilerin parametrik veya nonparametrik olmasına göre gruplar arası karşılaştırması yapılırken One-way ANOVA, Independent Samples Kruskal-Wallis testi ve Pearson Chi-Square testleri yapıldı. Grupların içinde değişkenler arası korelasyon analizleri yapıldı. Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma Temmuz 2021 ile Kasım 2022 tarihleri arası Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık ve Uygulama Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiografi işlemi uygulanmış olan toplam 107 hasta ile yapıldı. Bu hastalardan 35'i birinci grubu, 37'si ikinci grubu, 35'i üçüncü grubu oluşturmaktadır.

Hasta gruplarının yaş ortalamaları Grup 1'de 60,83±9,21, Grup 2'de 64,27±10,06 ve Grup 3'te 65,23±6,85 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1'de hastalara ait demografik özellikler, serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ve ateroskleroz indeksi görülmektedir.

Hastaların TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, lipid-lipoprotein profili ve ateroskleroz indeksi

NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	STATIN	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	T-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	Aİ
1	80	Kadın	Var	Var	Hayır	95	43	155	129	2,60
2	57	Erkek	Var	Var	Evet	75	52	143	100	1,75
3	49	Erkek	Var	Yok	Hayır	127	36	196	201	4,44
4	51	Kadın	Var	Var	Evet	87	49	158	136	2,22
5	70	Kadın	Var	Var	Evet	92	43	147	141	2,42
6	62	Kadın	Yok	Yok	Hayır	127	35	190	217	4,43
7	60	Kadın	Var	Var	Hayır	99	44	160	116	2,64
8	67	Kadın	Var	Yok	Hayır	113	33	205	144	5,21
9	48	Kadın	Var	Var	Evet	83	51	152	162	1,98
10	70	Kadın	Var	Yok	Hayır	115	60	190	120	2,17
11	45	Kadın	Var	Yok	Evet	63	32	107	86	2,34
12	69	Kadın	Var	Var	Hayır	165	54	220	73	3,07
13	61	Kadın	Var	Yok	Hayır	122	52	180	127	2,46
14	64	Erkek	Yok	Var	Hayır	138	47	212	113	3,51
15	53	Kadın	Var	Yok	Hayır	80	30	149	219	3,97
16	71	Kadın	Var	Var	Hayır	140	34	179	127	4,26
17	49	Kadın	Var	Var	Hayır	116	40	182	206	3,55
18	59	Erkek	Yok	Yok	Hayır	88	56	172	144	2,07
19	60	Erkek	Yok	Yok	Hayır	89	25	139	130	4,56
20	64	Erkek	Var	Yok	Evet	111	48	165	128	2,44
21	63	Erkek	Var	Yok	Hayır	108	25	172	144	5,88
22	81	Kadın	Var	Var	Evet	102	52	172	144	2,31
23	66	Kadın	Var	Var	Evet	68	48	128	92	1,67
24	60	Erkek	Yok	Var	Evet	73	36	118	80	2,28
25	69	Kadın	Yok	Var	Hayır	112	46	187	166	3,07
26	62	Erkek	Yok	Yok	Hayır	128	30	199	230	5,63
27	62	Kadın	Yok	Yok	Evet	62	44	108	68	1,45
28	69	Erkek	Var	Yok	Hayır	125	35	180	175	4,14
29	61	Kadın	Var	Yok	Hayır	121	48	184	124	2,83
30	39	Erkek	Var	Yok	Hayır	159	38	227	195	4,97
31	55	Erkek	Yok	Yok	Hayır	108	43	172	144	3,00
32	49	Kadın	Var	Yok	Hayır	129	61	202	81	2,31
33	59	Kadın	Var	Var	Evet	113	66	180	69	1,73
34	65	Erkek	Var	Yok	Hayır	96	46	161	188	2,50
35	60	Erkek	Yok	Yok	Hayır	164	43	230	240	4,35
36	69	Kadın	Var	Yok	Hayır	108	40	169	138	3,23
37	62	Kadın	Var	Yok	Evet	159	58	256	133	3,41
38	89	Kadın	Yok	Yok	Evet	112	59	187	70	2,17
39	74	Erkek	Yok	Yok	Hayır	132	52	206	226	2,96
40	81	Erkek	Var	Yok	Hayır	82	45	136	190	2,02
41	66	Erkek	Var	Var	Hayır	143	37	247	144	5,68
42	55	Erkek	Var	Yok	Hayır	97	52	183	190	2,52
43	61	Erkek	Var	Var	Evet	107	49	168	72	2,43
44	76	Kadın	Var	Var	Evet	122	53	183	183	2,45
45	55	Kadın	Var	Var	Evet	105	32	165	175	4,16
46	79	Kadın	Var	Yok	Evet	70	56	144	104	1,57
47	54	Erkek	Var	Yok	Evet	113	52	171	97	2,29
48	42	Kadın	Yok	Var	Evet	118	51	185	236	2,63

HT: Hipertansiyon; **DM:** Diabetes Mellitus; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; **T-C:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Aİ**: Ateroskleroz indeksi

Tablo 1. (devam) Hastaların demografik özellikleri, lipid-lipoprotein profili ve ateroskleroz indeksi

NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	STATİN	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	T-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	Aİ
49	65	Erkek	Var	Var	Hayır	119	33	183	349	4,55
50	66	Erkek	Var	Var	Evet	74	27	126	184	3,67
51	76	Kadın	Var	Yok	Evet	126	59	193	134	2,27
52	64	Erkek	Yok	Var	Hayır	143	41	195	176	3,76
53	44	Kadın	Yok	Yok	Hayır	102	63	170	190	1,70
54	65	Kadın	Var	Var	Hayır	213	47	183	439	2,89
55	57	Erkek	Var	Yok	Hayır	175	48	183	190	2,81
56	70	Erkek	Var	Var	Evet	122	30	164	153	4,47
57	60	Erkek	Var	Var	Hayır	142	36	209	179	4,81
58	55	Erkek	Var	Yok	Evet	80	56	153	120	1,73
59	56	Erkek	Yok	Yok	Hayır	172	29	183	190	5,31
60	68	Kadın	Var	Var	Evet	122	53	148	223	1,79
61	65	Erkek	Yok	Yok	Hayır	147	52	219	153	3,21
62	76	Kadın	Yok	Yok	Hayır	152	47	214	154	3,55
63	59	Erkek	Var	Yok	Hayır	127	35	226	284	5,46
64	61	Kadın	Var	Yok	Evet	117	44	172	129	2,91
65	60	Erkek	Var	Yok	Evet	89	51	147	89	1,88
66	74	Kadın	Yok	Yok	Evet	101	42	151	76	2,60
67	69	Erkek	Var	Yok	Hayır	145	30	231	469	6,70
68	69	Kadın	Yok	Yok	Hayır	83	35	140	208	3,00
69	49	Erkek	Yok	Yok	Hayır	187	35	260	318	6,43
70	69	Erkek	Yok	Yok	Hayır	78	49	146	216	1,98
71	56	Erkek	Var	Yok	Evet	155	38	207	97	4,45
72	62	Erkek	Var	Var	Evet	97	34	174	373	4,12
73	61	Erkek	Var	Yok	Evet	69	35	165	145	3,71
74	73	Erkek	Var	Var	Evet	129	33	186	188	4,64
75	73	Erkek	Var	Yok	Evet	69	29	121	125	3,17
76	71	Erkek	Yok	Yok	Evet	67	33	114	117	2,45
77	68	Erkek	Var	Var	Evet	73	28	133	213	3,75
78	66	Erkek	Yok	Var	Evet	90	31	153	222	3,94
79	48	Erkek	Var	Yok	Evet	60	38	124	166	2,26
80	73	Erkek	Yok	Yok	Evet	87	47	142	86	2,02
81	54	Erkek	Yok	Yok	Evet	60	52	123	109	1,37
82	71	Erkek	Var	Yok	Evet	92	48	178	194	2,71
83	72	Erkek	Var	Yok	Evet	153	34	202	206	4,94
84	68	Erkek	Yok	Yok	Evet	71	44	126	82	1,86
85	66	Erkek	Var	Yok	Hayır	88	46	145	116	2,15
86	72	Erkek	Yok	Var	Hayır	137	34	182	107	4,35
87	70	Kadın	Var	Var	Evet	71	47	141	194	2,00
88	69	Erkek	Yok	Yok	Evet	75	36	121	84	2,36
89	70	Erkek	Yok	Var	Evet	110	36	166	129	3,61
90	69	Erkek	Var	Yok	Hayır	142	37	209	193	4,65
91	62	Kadın	Var	Yok	Evet	83	39	162	75	3,15
92	63	Erkek	Yok	Yok	Hayır	107	54	174	106	2,22
93	64	Erkek	Var	Var	Hayır	68	29	104	104	2,59
94	68	Erkek	Var	Yok	Evet	76	49	140	144	1,86
95	60	Kadın	Var	Yok	Evet	118	33	191	239	4,79
96	63	Erkek	Yok	Yok	Evet	112	48	169	126	2,52

HT: Hipertansiyon; **DM:** Diabetes Mellitus; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; **T-C:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Aİ**: Ateroskleroz indeksi

Tablo 1. (devam) Hastaların demografik özellikleri, lipid-lipoprotein profili ve ateroskleroz indeksi

NO	YAŞ	CİNS	HT	DM	STATİN	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	T-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	Aİ
97	51	Erkek	Yok	Yok	Evet	201	39	263	122	5,74
98	69	Erkek	Var	Yok	Evet	129	48	190	96	2,96
99	64	Erkek	Yok	Yok	Evet	64	35	109	70	2,11
100	60	Erkek	Var	Var	Hayır	130	43	197	130	3,58
101	64	Erkek	Var	Yok	Hayır	69	27	123	249	3,56
102	56	Erkek	Var	Var	Evet	91	34	142	136	3,18
103	67	Erkek	Var	Yok	Evet	82	39	137	194	2,51
104	74	Erkek	Var	Var	Evet	94	52	154	113	1,96
105	64	Erkek	Yok	Var	Evet	149	31	216	173	5,97
106	50	Erkek	Var	Yok	Evet	75	28	118	166	3,21
107	70	Erkek	Var	Yok	Evet	143	39	204	149	4,23

HT: Hipertansiyon; **DM:** Diabetes Mellitus; **LDL-C:** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; **T-C:** Total kolesterol; **TG:** Trigliserid; **Aİ**: Ateroskleroz indeksi

Tablo 2. Hastaların TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri

NO	TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	TAS (mmol Trolox Equiv./L)	OSI	ARJİNAZ-1 (ng/mL)
1	10,93	0,85	1,29	18,68
2	7,22	1,27	0,57	6,03
3	7,49	0,95	0,79	11,66
4	8,93	0,86	1,03	11,66
5	11,35	0,81	1,39	5,47
6	10,66	1,20	0,89	11,66
7	11,45	1,07	1,07	5,75
8	5,34	1,03	0,52	12,22
9	5,64	1,15	0,49	4,68
10	12,35	0,90	1,37	9,93
11	6,01	0,90	0,67	11,8
12	6,26	1,05	0,60	4,78
13	5,42	1,02	0,53	7,59
14	6,26	1,00	0,63	11,66
15	7,22	0,72	1,00	11,66
16	5,17	0,96	0,54	10,08
17	5,76	0,75	0,76	11,69
18	5,42	0,88	0,62	19,78
19	7,05	0,64	1,10	13,83
20	12,02	1,12	1,08	16,94
21	6,01	0,68	0,88	14,24
22	6,61	1,11	0,59	16,75
23	10,46	1,15	0,91	9,63
24	5,42	0,86	0,63	16,73
25	6,01	1,01	0,59	6,3
26	7,76	0,98	0,79	19,53
27	7,73	1,23	0,63	14,37
28	7,73	0,96	0,80	20,63
29	7,93	0,89	0,89	9,33
30	5,51	0,98	0,56	4,98
31	6,01	0,95	0,63	12,29
32	4,59	0,73	0,63	4,26
33	7,73	1,18	0,65	11,66
34	9,96	0,93	1,07	18,12
35	11,01	1,02	1,08	11,66
36	5,17	0,88	0,59	6,48
37	6,34	0,88	0,72	18,05
38	8,25	0,78	1,06	12,91
39	8,25	0,87	0,95	21,16
40	11,45	0,94	1,22	6,74
41	8,25	0,79	1,04	12,43
42	8,18	0,87	0,94	26,17
43	5,81	0,98	0,59	6,83
44	8,68	0,77	1,12	20,02
45	6,61	1,16	0,57	9,56
46	8,25	0,89	0,93	19,11
47	5,93	1,13	0,53	16,58
48	10,58	0,87	1,22	15,68

TOS: Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSI:** Oksidatif stres indeksi

Tablo 2. (devam) Hastaların TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri

NO	TOS (μmol H2O2 Equiv./L)	TAS (mmol Trolox Equiv./L)	OSI	ARJİNAZ-1 (ng/mL)
49	8,25	0,48	1,73	24,57
50	8,08	0,79	1,02	7,04
51	6,53	0,92	0,71	9,33
52	12,29	0,76	1,62	19,11
53	8,6	1,00	0,86	11,02
54	7,91	0,68	1,16	27,6
55	10,57	0,76	1,39	15,68
56	5,11	0,74	0,69	7,59
57	8,11	1,00	0,81	15,22
58	5,59	0,64	0,88	23,27
59	11,43	0,92	1,24	8,12
60	12,69	1,08	1,17	6,74
61	8,85	0,87	1,02	28,28
62	9,2	0,59	1,55	6,91
63	8,42	0,87	0,97	27
64	7,33	1,18	0,62	6,91
65	5,93	0,73	0,81	14,16
66	8,42	0,95	0,88	15,12
67	8,01	1,06	0,75	28,06
68	9,14	0,74	1,23	15,67
69	8,68	0,75	1,16	43,77
70	5,67	0,74	0,76	13,58
71	10,22	1,11	0,92	6,12
72	8,55	1,02	0,84	7,42
73	8,7	0,65	1,33	17,65
74	6,02	0,72	0,84	11,11
75	5,65	1,06	0,53	26,76
76	12,38	1,18	1,05	17,65
77	8,6	0,79	1,09	16,65
78	8,19	1,09	0,75	17,65
79	6,68	1,16	0,58	17,65
80	12,64	0,75	1,68	12,03
81	8,99	1,05	0,86	26,41
82	7,4	1,09	0,68	20,57
83	14,45	1,06	1,36	11,87
84	13,83	1,18	1,17	26,76
85	10,46	0,93	1,12	9,33
86	6,28	0,87	0,72	17,65
87	9,69	1,06	0,92	13,44
88	7,13	0,80	0,89	17,65
89	16,16	0,93	1,74	18,76
90	5,84	0,97	0,60	10,23
91	9,8	0,89	1,10	23,97
92	6,7	1,12	0,60	14,96
93	7,65	0,69	1,10	19,04
94	10,14	0,56	1,81	27,67
95	10,92	0,72	1,52	12,47
96	12,51	1,11	1,13	9,63

TOS: Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSI:** Oksidatif stres indeksi

Tablo 2. (devam) Hastaların TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri

NO	TOS (μmol H2O2 Equiv./L)	TAS (mmol Trolox Equiv./L)	OSI	ARJİNAZ-1 (ng/mL)
97	7,33	1,06	0,69	18,92
98	7,18	0,79	0,91	12,01
99	6,7	1,02	0,65	23,74
100	5,73	1,04	0,55	27,06
101	6,28	0,85	0,74	17,32
102	8,7	0,84	1,03	19,11
103	8,7	1,03	0,84	14,11
104	12,14	1,15	1,05	13,71
105	5,5	0,90	0,61	10,64
106	5,93	0,65	0,91	17,65
107	7,91	0,92	0,86	25,87

TOS: Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSI:** Oksidatif stres indeksi

Gruplardaki hastaların cinsiyetleri sayısal ve yüzde olarak Tablo 3'te gösterilmiştir. Grup 1 ($p<0,001$) ve Grup 2 ($p<0,01$) ile kıyaslandığında, Grup 3'teki erkek hasta oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Tablo 3. Olguların cinsiyet açısından grup içerisindeki sayısı ve oranı

			GRUP			Toplam
			1	2	3	
Cinsiyet	Erkek	Sayı	14	22	32	68
		%	40,0*	59,5**	91,4	63,6
	Kadın	Sayı	21	15	3	39
		%	60,0	40,5	8,6	36,4
Toplam		Sayı	35	37	35	107
		%	100,0	100,0	100,0	100,0

İstatistiksel değerlendirme Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı.
*: Grup 3 ile karşılaştırıldı, $p<0,001$.
**: Grup 3 ile karşılaştırıldı, $p<0,01$.

Gruplardaki hastaların statin kullanımı sayısal ve yüzde olarak Tablo 4'te verilmiştir. Grup 1 ($p<0,001$) ve Grup 2 ($p<0,01$) ile kıyaslandığında, Grup 3'teki statin kullanım oranı istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Tablo 4. Olguların statin kullanımı açısından grup içerisindeki sayısı ve oranı

			GRUP			Toplam
			1	2	3	
Statin	Hayır	Sayısı	24	19	7	50
		%	68,6	51,4	20,0	46,7
	Evet	Sayısı	11	18	28	57
		%	31,4*	48,6**	80,0	53,3
Toplam		Sayısı	35	37	35	107
		%	100,0	100,0	100,0	100,0

İstatistiksel değerlendirme Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı.
*: Grup 3 ile karşılaştırıldı, p<0,001.
**: Grup 3 ile karşılaştırıldı, p<0,01.

Gruplardaki eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon ve diyabet oranları sırası ile Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon ve diyabet oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

Tablo 5. Eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon oranları

			GRUP			Toplam
			1	2	3	
Hipertansiyon	Yok	Sayısı	10	12	13	35
		Grubu içerisindeki %	28,6%	32,4%	37,1%	32,7%
	Var	Sayısı	25	25	22	72
		Grubu içerisindeki %	71,4%	67,6%	62,9%	67,3%
Toplam		Sayısı	35	37	35	107
		Grubu içerisindeki %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

İstatistiksel değerlendirme Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı, p>0,05.

Tablo 6. Eşlik eden hastalık olarak diyabet oranları

			GRUP			
			1	2	3	Toplam
Diyabet	Yok	Sayısı	20	24	24	68
		Grubu içerisindeki %	57,1%	64,9%	68,6%	63,6%
	Var	Sayısı	15	13	11	39
		Grubu içerisindeki %	42,9%	35,1%	31,4%	36,4%
Toplam		Sayısı	35	37	35	107
		Grubu içerisindeki %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

İstatistiksel değerlendirme Pearson Ki-Kare testi ile yapıldı, p>0,05.

Hasta gruplarının lipid-lipoprotein profili ve ateroskleroz indeksi Tablo 7'de verilmiştir.

Serum LDL kolesterol değerleri Grup 1'de 108,37±26,93 mg/dL, Grup 2'de 122,60±33,20 mg/dL, Grup 3'te 98,11±33,61 mg/dL olarak bulundu. Grup 2'nin LDL kolesterol değeri Grup 1'e göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Grup 3'ün LDL kolesterol değerleri Grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.003).

Serum HDL kolesterol değerleri Grup 1'de 43,57±10,03 mg/dL, Grup 2'de 44,60±9,97 mg/dL, Grup 3'te 38,71±7,81 mg/dL olarak bulundu. Grup 3'ün HDL kolesterol değerleri Grup 2'den anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.030).

Serum total kolesterol değerleri Grup 1'de 172,02 ±30,87 mg/dL, Grup 2'de 183,16±33,36 mg/dL, Grup 3'te 157,83 ±36,61 mg/dL olarak bulundu. Grup 2'nin total kolesterol değerleri Grup 1'e göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Grup 3'ün total kolesterol değerleri Grup 2'den anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.005).

Serum trigliserid değerleri Grup 1'de 141,67±47,70 mg/dL, Grup 2'de 190,57±95,75 mg/dL, Grup 3'te 144,80±48,96 mg/dL olarak bulundu. Grup 2'nin serum trigliserid düzeyleri diğer iki gruptan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ateroskleroz indeksi değerleri Grup 1'de 3,15±1,21, Grup 2'de 3,34±1,36, Grup 3'te 3,20±1,16 olarak bulundu. Ateroskleroz indeksi değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Tablo 7. Hasta gruplarının lipid-lipoprotein profili ve ateroskleroz indeksi (ort±std sapma)

	Grup 1 (n=35)	Grup 2 (n=37)	Grup 3 (n=35)
LDL-C (mg/dL)	108,37±26,93	122,60±33,20*	98,11±33,61
HDL-C (mg/dL)	43,57±10,03	44,60±9,97**	38,71±7,81
Total kolesterol (mg/dL)	172,03±30,87	183,16±33,36***	157,83±36,61
Trigliserid (mg/dL)	141,67±47,70	190,57±95,75	144,80±48,96
Ateroskleroz indeksi	3,15±1,21	3,34±1,36	3,20±1,16

LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; **HDL-C:** Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
Total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi, diğer parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı.
*: Grup 3 ile karşılaştırıldı, p=0.003
**: Grup 3 ile karşılaştırıldı, p=0.030
***: Grup 3 ile karşılaştırıldı, p=0.005

Hasta gruplarının serum TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri Tablo 8'de verilmiştir.

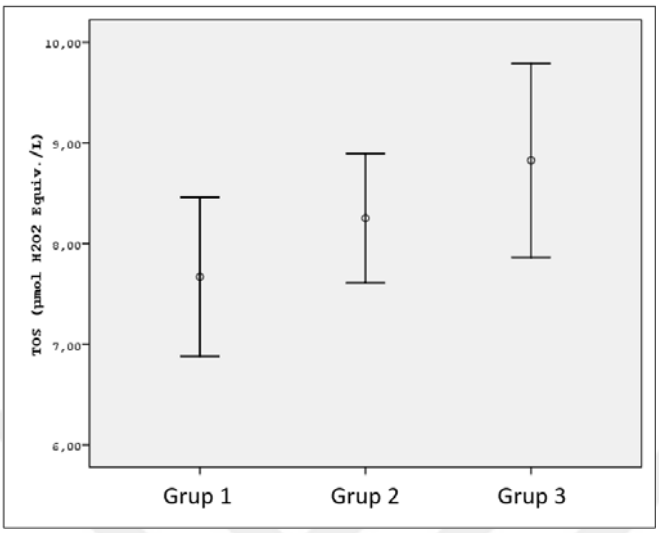
Tablo 8. Hasta gruplarının serum TOS, TAS, OSI ve arjinaz-1 düzeyleri (ort±std sapma)

	Grup 1 (n=35)	Grup 2 (n=37)	Grup 3 (n=35)
TOS (µmol H_2O_2 Equiv./L)	7,67±2,30	8,25±1,93	8,83±2,81
TAS (mmol Trolox Equiv. /L)	0,97±0,16*	0,87±0,16	0,93±0,17
OSI	0,81±0,25**	0,98±0,30	0,97±0,34
Arjinaz-1 (ng/mL)	11,66±4,72***	15,68 ±8,59	17,65 ±5,56

TOS: Total oksidan durum; **TAS:** Total antioksidan durum; **OSI:** Oksidatif stres indeksi**;**
TOS ve OSI düzeyleri, Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi.
TAS düzeyleri, One-Way ANOVA ve Tukey testi ile değerlendirildi.
*: Grup 2 ile karşılaştırıldı, p=0.039.
**: Grup 2 ile karşılaştırıldı, p=0.034.
***:Grup 3 ile karşılaştırıldı, p=0.000.

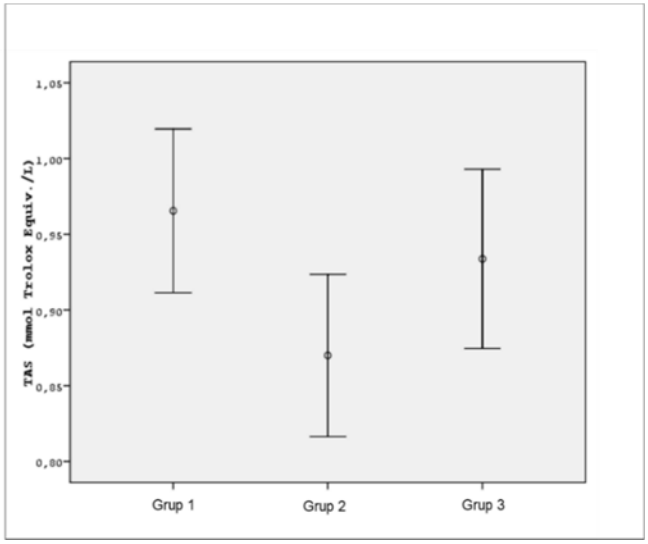
Serum TOS değerleri Grup 1'de 7,67±2,30 µmol H_2O_2 Equiv./L, Grup 2'de 8,25±1,93 µmol H_2O_2 Equiv./L, Grup 3'te 8,83±2,81 µmol H_2O_2 Equiv./L olarak bulundu. Serum TOS

düzeyleri bakımından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta gruplarının serum TOS düzeylerine ait error bar grafiği Şekil 5'de görülmektedir.



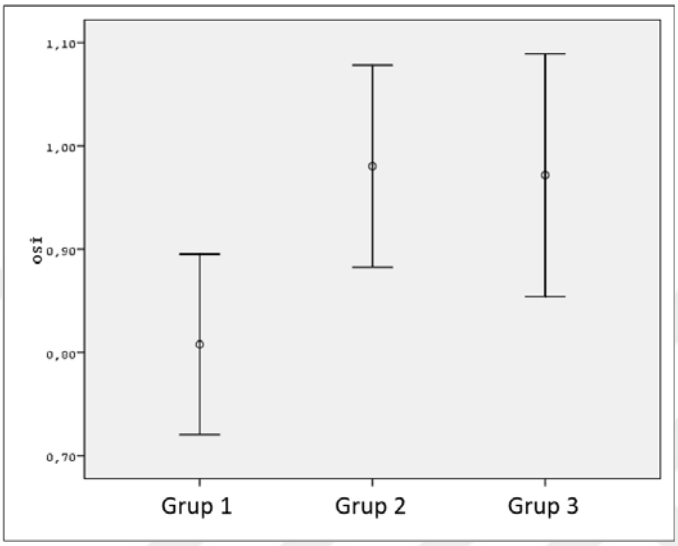
Şekil 5. Hasta gruplarının serum TOS düzeyleri
TOS: Total oksidan durum.

Serum TAS değerleri grup 1'de 0,97±0,16 mmol Trolox Equiv. /L, Grup 2'de 0.87±0.16 mmol Trolox Equiv. /L, Grup 3'te 0.93±0.17 mmol Trolox Equiv. /L olarak bulundu. Grup 2'nin serum TAS düzeyleri Grup 1'den istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p=0,039). Hasta gruplarının serum TAS değerlerine ait error bar grafiği Şekil 6'da görülmektedir.



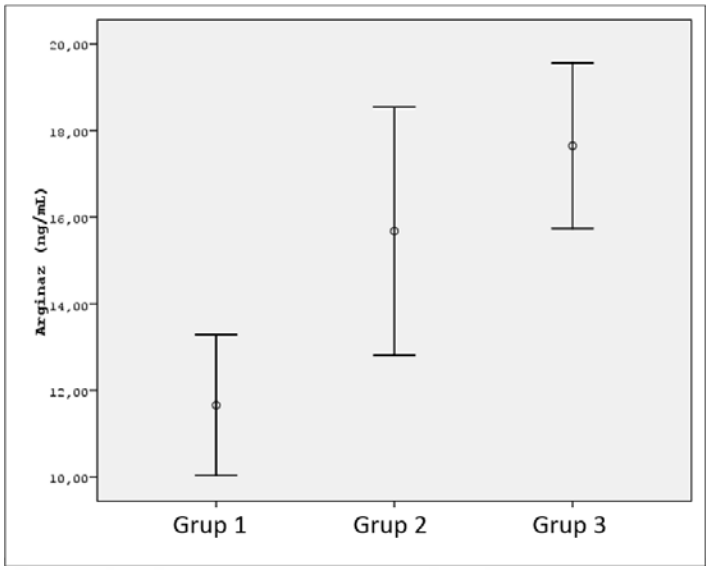
Şekil 6. Hasta gruplarının serum TAS düzeyleri
TAS: Total antioksidan durum.

OSI değerleri Grup 1'de 0,81±0,25, Grup 2'de 0,98±0,30, Grup 3'te 0,97±0,34 olarak bulundu. Grup 2'nin OSI düzeyleri Grup 1'den istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0.034). Grup 3'ün OSI düzeyleri de Grup 1'den daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta gruplarının OSI düzeylerine ait error bar grafiği Şekil 7'de görülmektedir.



Şekil 7. Hasta gruplarının OSI düzeyleri
OSI: Oksidatif stres indeksi.

Serum arjinaz-1 değerleri Grup 1'de 11,66±4,72 ng/mL, Grup 2'de 15,68±8,59 ng/mL, Grup 3'te 17,65±5,56 ng/mL olarak bulundu. Grup 3'ün arjinaz-1 değerleri, Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p<0,001). Grup 3'ün arjinaz-1 değerleri, Grup 2'den daha yüksek; Grup 2'nin arjinaz-1 değerleri ise Grup 1'den daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark yoktu. Hasta gruplarının serum arjinaz-1 düzeylerine ait error bar grafiği Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. Hasta grupların serum arjinaz-1 düzeyleri

Çalışmamızda her bir hasta grubunda serum arjinaz-1 ile diğer parametreler arasında korelasyon ve regresyon analizleri de yapıldı. Grup 1'de serum arjinaz-1 ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$, Beta=0.748). Grup 1'de serum arjinaz-1 ile TAS düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,042$, Beta= -1,311).

TARTIŞMA

Endotel hücresinin normal fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için NO'e gereksinim vardır. NO, NOS aracılığıyla L-arjinin'den üretilir. L-arjinin aynı zamanda arjinaz enziminin de substratıdır ve arjinaz aracılığıyla üre ve ornitine dönüştürülür. Arjinaz aktivitesinde artış olduğunda substrat için NOS ile yarışarak arjinini tüketir. Dolayısıyla NOS enzimi aracılığıyla NO üretimi de azalır ve bu durum aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli bir faktör olan endotelyal disfonksiyona sebep olur. Son yıllarda arjinaz enzimi aterosklerozun gelişiminde anahtar mekanizma olarak kabul edilmektedir ve muhtemel terapötik hedef olarak değer kazanmaktadır (7,8).

Arjinaz enziminin aterosklerozla ilişkili olduğuna dair ve arjinaz-1 enziminin polimorfizminin koroner ateroskleroza yatkınlık oluşturabileceğine dair çalışmalar (8-10,68,70,71) bulunmasına rağmen literatürde koroner ateroskleroz şiddetinin arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmanın amacı koroner ateroskleroz şiddetinin arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla koroner arter hastalığı tanısı alan bireyler damar tıkanıklık derecesine göre gruplandırılarak serum arjinaz-1, TOS, TAS, OSI, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), total kolesterol, trigliserid değerleri ve ateroskleroz indeksi bakımından birbiri ile karşılaştırıldı.

İleri yaş, hipertansiyon, diyabet, erkek cinsiyet, hiperlipidemi ve oksidatif stres ateroskleroza neden olan risk faktörleri arasındadır (74).

1-Çalışmamızda gruplar yaş, eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon ve diyabet değişkenleri baz alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

2-Cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında erkek cinsiyetin Grup 1'in %40'ını, Grup

2'nin %59.5'ini, Grup 3'ün ise %91,4'ünü oluşturduğu gözlendi. Grup 1 ($p<0.001$) ve Grup 2 ($p<0.01$) ile karşılaştırıldığında Grup 3'teki erkek cinsiyet oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Bu bulgumuz, erkek cinsiyetin ateroskleroz için bir risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmaları (75) destekler niteliktedir.

Statin kullanımı oranı Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla %31.4, %48.6 ve %80 olarak bulundu.

Statin kullanım oranı Grup 1 ($p<0,001$) ve Grup 2 ($p<0,01$) ile karşılaştırıldığında Grup 3'te anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların anamnez özellikleri yakından incelendiğinde Grup 3'teki hastaların büyük çoğunluğunun kardiovasküler hastalık öyküsünün bulunduğu ve önceden takipli hastalar olduğu görülmüştür.

Statin grubu ilaçların kullanımının hem kolesterol seviyelerini düşürdüğü hem de antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (76,77).

Dolaşımdaki lipid yüksekliği ile ateroskleroza yatkınlık arasında pozitif bir ilişki bulunduğu ve serum lipid düzeylerinin koroner arter tıkanıklığının derecesiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (78).

Çalışmamızda Grup 2'deki hastaların serum LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyleri Grup 1'e göre yükselme eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçtan, lipid değerlerine ait yüksek standart sapma sorumlu olabilir.

Diğer yandan Grup 3'teki hastalarda serum LDL kolesterol ($p=0,003$), HDL kolesterol ($p=0,030$) ve total kolesterol ($p=0,005$) düzeyleri ise Grup 2'deki hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu.

Çalışmamızda Grup 3'teki hastaların serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin, Grup 2'deki hastalara göre daha düşük bulunması, Grup 2'ye göre Grup 3'teki hastalarda gözlenen istatistiksel olarak anlamlı yüksek orandaki statin kullanımından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda serum trigliserit düzeyleri açısından hasta grupları arasında fark bulunmadı.

Lipid/lipoprotein düzeyleri yerine ateroskleroz indeksinin kardiyovasküler hastalık riskini yansıtmada daha etkin olduğu bildirilmiştir (48).

Çalışmamızda ateroskleroz indeksi bakımından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grupları arasında ateroskleroz indeksi bakımından anlamlı fark bulunmamasından, Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 3'teki hastaların statin kullanma oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olması sorumlu olabilir. Ateroskleroz

indekslerinin hesaplanmasında serum total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinden faydalanılmaktadır (48) ve statin, kolesterol sentezinde görevli HMG KoA redüktaz enzimini inhibe ederek hem LDL kolesterol hem de HDL kolesterol sentezini azaltmaktadır (77).

Aterosklerozlu bireylerde antioksidan moleküllerin düzeyinde azalma, oksidatif moleküllerin düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (79). Çalışmamızda Grup 1'e göre Grup 2'nin serum TAS düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.039). Sadece bir damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50'den yüksek olan hastaların (Grup 2) serum TAS düzeylerinin, her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalara (Grup 1) göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösteren bulgumuz, ateroskleroz şiddeti ile oksidatif stres arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir. Diğer yandan çalışmamızda Grup 1 ile Grup 3'ün serum TAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç, statin kullanım oranının diğer iki grupla kıyaslandığında Grup 3'te anlamlı olarak daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir çünkü statin grubu ilaçların lipid düşürücü etkilerinin yanısıra antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (76).

Literatürde oksidatif stresin ateroskleroz gelişmesi için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (80). Çalışmamızda serum TOS düzeyleri Grup 1'den Grup 3'e doğru bir artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu sonuç da statin kullanım oranının diğer iki grupla kıyaslandığında Grup 3'te anlamlı olarak daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda Grup 1'e göre Grup 2'nin OSI değeri istatistiksel olarak yüksek bulundu (p=0,034). Her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalara (Grup 1) göre, bir damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50'den yüksek olan hastaların (Grup 2) serum OSI düzeyinde artış olduğunu gösteren bu bulgumuz, ateroskleroz şiddeti ile oksidatif stres arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir. Grup 3'ün OSI değeri Grup 1'den yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark yoktu. Bu sonucun ortaya çıkmasında Grup 3'teki yüksek statin kullanım oranının rolü olabilir.

Arjinaz-1 son yıllarda çeşitli hastalıkların patogenezinde önem kazanmıştır. Bunlardan biri de aterosklerozdur. NOS ile aynı substratı kullanan arjinaz'ın aktivitesindeki artış, ortak substrat L-arjinin'in tükenmesine ve dolayısıyla NO üretiminde azalmaya neden olur. NO üretimindeki azalma ise aterosklerozun en önemli basamaklarından biri olan endotel disfonksiyonuna neden olur. Aterosklerozun gelişiminde önemli rolü olan okside LDL'nin de arjinaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (71,72).

Çalışmamızda Grup1'den Grup 3'e doğru serum arginaz düzeylerinde bir artış

gözlenmekle birlikte sadece Grup 3'ün serum arginaz düzeyi Grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Birden fazla koroner damarında tıkanıklık oranı %50 veya daha fazla olan hastaların (Grup 3) serum arginaz düzeyinin, her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalara (Grup 1) göre daha yüksek olduğunu gösteren bu bulgumuz, ateroskleroz şiddeti ile serum arjinaz-1 arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir.

Literatürde arjinaz-1 ile yapılmış hayvan çalışmalarında plak stabilizasyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (81). İnsanlarda yapılmış çalışmalar ise daha az sayıdadır. Tengbom ve ark. (82) yaptıkları çalışmada miyokart infarktüsü ile hastaneye başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada arjinaz-1 seviyelerini yükselmiş olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda Grup 1'de serum arjinaz-1 ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p=0,000$, Beta=0.748). Bu bulgumuz yaş artışı ile arjinaz düzeylerinin arttığını bildiren çalışmaları (83) desteklemektedir. Çalışmamızda, yine Grup 1'de serum arjinaz-1 ile TAS düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,042$, Beta=-1,311). Bu bulgumuz oksidatif streste arjinaz artışının bulunduğunu bildiren çalışmaları (84) desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamız; sadece bir damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50' den yüksek olan hastalara (Grup 2) göre, birden fazla koroner damarında tıkanıklık oranı %50 veya daha fazla olan hastaların (Grup 3) serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğunu; her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalara (Grup 1) göre, sadece bir damarındaki tıkanıklık oranı %50 veya %50' den yüksek olan hastaların (Grup 2) serum TAS düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu; OSI düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu; her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalara (Grup 1) göre, birden fazla koroner damarında tıkanıklık oranı %50 veya daha fazla olan hastaların (Grup 3) serum arjinaz-1 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu; her üç ana damarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olan hastalarda (Grup 1), serum arjinaz-1 ile yaş arasında pozitif, serum TAS düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunduğunu gösterdi.

Sonuçlarımız, ateroskleroz şiddeti ile serum arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir.

Hasta grupları arasındaki statin kullanımı yönünden farklılık gibi faktörler elimine edilerek daha geniş kapsamlı, multidisipliner yaklaşımlı çalışmalar aterosklerozun patogenezinde arjinaz-1 ve oksidatif stresin rolünü ve diğer faktörlerle olan ilişkisini aydınlatmada daha yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada koroner aterosklerozun şiddeti ile serum arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksinin ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalar koroner damar tıkanıklığının derecesine göre; tüm damarlarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olanlar Grup 1, sadece bir damarında tıkanıklık oranı %50 veya %50'den yüksek olanlar Grup 2, birden fazla damarında tıkanıklık oranı %50'den yüksek olanlar Grup 3 olmak üzere üç gruba ayrılarak serum arjinaz-1, TAS, TOS düzeyleri ölçülmüş, OSI ve ateroskleroz indeksi formüllerle hesaplanmıştır. LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit değerleri hastaların anjiografi öncesi rutin olarak çalışılan kan sonuçlarından elde edilmiştir. Çalışmamız;

1. Hasta grupları arasında yaş, hipertansiyon ve diyabet açısından anlamlı bir fark olmadığını;
2. Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 3'teki erkek cinsiyet oranının daha yüksek olduğunu;
3. Grup 3'teki statin kullanım oranının, Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğunu;
4. Grup 3'ün serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğunu,
5. Serum trigliserid değerleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını;
6. Ateroskleroz indeksi açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını;
7. Grup 2'nin serum TAS değerlerinin Grup 1'e göre anlamlı derecede düşük olduğunu;

8. Serum TOS değerleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını;
9. Grup 2'nin serum OSI düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı derecede yüksek olduğunu;
10. Grup 3'ün serum arjinaz-1 düzeylerinin Grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek olduğunu;
11. Grup 1'de serum arjinaz-1 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğunu;
12. Grup 1' de serum arjinaz-1 düzeyleri ile TAS değerleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu gösterdi.

Sonuçlarımız, ateroskleroz şiddeti ile serum arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, koroner ateroskleroz şiddetinin serum arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisini araştırmaktır.

Bu amaçla 107 koroner aterosklerozlu hasta, damar tıkanıklığının derecesine göre; tüm damarlarında tıkanıklık oranı %50'den düşük olanlar (Grup 1), bir damarında tıkanıklık oranı %50'den yüksek olanlar (Grup 2) ve birden fazla damarında tıkanıklık oranı %50'den fazla olanlar (Grup 3) olmak üzere gruplara ayrıldı. Serum arjinaz-1, total oksidan durum, total antioksidan durum düzeyleri ölçüldü, oksidatif stres indeksi ve ateroskleroz indeksi formüllerle hesaplandı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerleri hastaların anjiografi öncesi rutin olarak çalışılan kan sonuçlarından elde edildi.

Yaş, hipertansiyon, diyabet, serum trigliserid, total oksidan durum ve ateroskleroz indeksi açısından gruplar arası anlamlı fark yoktu. Grup 3'te erkek cinsiyet ve statin kullanım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup 3'ün serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein ve total kolesterol düzeyleri Grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. Grup 1 ile kıyaslandığında Grup 2'nin serum total antioksidan durum düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu, oksidatif stres indeks düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup 3'ün serum arjinaz-1 düzeyleri Grup 1'e göre yüksek bulundu. Grup 1'de serum arjinaz-1 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı pozitif , TAS değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Sonuçlarımız, ateroskleroz şiddeti ile serum arjinaz-1 ve oksidatif stres indeksi arasında bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Aterojenez, arjinaz-1, oksidatif stres, koroner ateroskleroz, lipoproteinler

SUMMARY

In this study, the relationship between the severity of coronary atherosclerosis and serum arginase-1 and oxidative stress index was investigated.

In total 107 patients with coronary atherosclerosis were cathegorised into three groups according to the severity of arterial occlusion. Group 1 consists of those with less than 50% occlusion in all their vessels, Group 2 with one vessel occlusion higher than 50% and Group 3 with higher than 50% occlusion in more than one vessel. Serum arginase-1, total oxidant status, total antioxidant status levels were measured, oxidative stress index and atherosclerosis index were calculated by formulas. Low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglyceride levels were obtained from the routine results of the patients before angiography.

There was no significant difference between the groups in terms of age, hypertension, diabetes, serum triglyceride, total oxidant status and atherosclerosis index. In Group 3, percentages of male gender and statin use were found to be significantly higher. Serum low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein and total cholesterol levels of Group 3 were found to be significantly lower than Group 2. Compared to Group 1, serum total antioxidant status levels of Group 2 were significantly lower and oxidative stress index levels significantly higher. Serum arginase-1 levels of Group 3 were higher than Group 1. In Group 1, there was a significant positive correlation between serum arginase-1 levels and age, and a significant negative correlation between arginase-1 and total antioxidant status levels.

In conclusion, results of this study indicate that there is a relationship between atherosclerosis severity, serum arginase-1 and oxidative stress index.

Keywords: Atherogenesis, arginase-1, oxidative stress, coronary atherosclerosis, lipoproteins

KAYNAKLAR

1. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res 2016;118(4):620-36.

2. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med 1991;91(3C):14S-22S.

3. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2015;14(9):623-41.

4. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38(12):1103-11.

5. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004;37(4):277-85.

6. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. Swiss Med Wkly 2003;133(41-42):563-66.

7. Totoson P, Maguin-Gate K, Prati C, Wendling D, Demougeot C. Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies. Arthritis Res Ther 2014;16(1):202.

8. Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? Cardiovasc Res 2013;98(3):334-43.

9. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: A multifaceted enzyme important in health and disease. Physiol Rev 2018;98(2):641-65.

10. Shah SFA, Khan MJ, Iqbal T, Akram S, Waheed F, Satti HS et al. Arginase-1 variants and the risk of familial coronary artery disease in subjects originating from Pakistan. Genet Test Mol Biomarkers 2019;23(1):32-8.

11. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev 2004;84(4):1381-1478.

12. Binder CJ, Borén J, Catapano A, Kronenberg F, Mallat Z, Negrini S et al. The year 2020 in Atherosclerosis. Atherosclerosis 2021;326:35-44.

13. https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014#/media/File:Blausen_0055_ArteryWallStructure.png (Erişim tarihi: 05.05.2023)

14. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. Basic Res Cardiol 1999;94(5):295-314.

15. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011;473(7347):317-25.

16. Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA, Edwards EH. Thrombosis and the development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. Semin Thromb Hemost 1988;14(2):189-95.

17. Willeit J, Kiechl S. Biology of arterial atheroma. Cerebrovasc Dis 2000;10 Suppl 5:1-8.

18. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002;105(9):1135-43.

19. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. Biomolecules 2018;8(3):80.

20. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J Lipid Res 2004;45(9):1583-93.

21. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352(16):1685-95.

22. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. Pathophysiology 2006;13(3):129-42.

23. Van Berkel TJ, Van Eck M, Herijgers N, Fluiter K, Nion S. Scavenger receptor classes A and B. Their roles in atherogenesis and the metabolism of modified LDL and HDL. Ann N Y Acad Sci 2000;902:113-27.

24. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. Cardiovasc Res 2020;116(7):1254-74.

25. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med 2013;11:117.

26. Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, Gonzalez-Granado JM. Immunobiology of atherosclerosis: A complex net of interactions. Int J Mol Sci 2019;20(21):5293.

27. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. Circ Res 2019;124(2):315-27.

28. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997;20 (11 Suppl 2):II-17.

29. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. Int J Biochem Cell Biol 2009;41(11):2109-13.

30. Özdoğu H. İnflamasyonda baş aktör endotel. Türkiye Hematoloji Derneği (6. ilk basamak kursu), Ankara, 2007.

31. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006;47(8 Suppl):C7-C12.

32. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. Angiology 2001;52(2):89-98.

33. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med 2014;5(8):927-46.

34. Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study in perspective. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(6):1848-53.

35. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. Am J Cardiovasc Dis 2021;11(4):504-29.

36. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. Br Med J 1956;2(5001):1071-81.

37. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.

38. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline?. J Clin Epidemiol 1991;44(11):1247-53.

39. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin Cardiol 2020;43(2):99-107.

40. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335(8692):765-74.

41. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care 2006;29(6):1263-68.

42. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. Arterioscler Thromb 1992;12(6):647-56.

43. Kruth HS. Lipoprotein cholesterol and atherosclerosis. Curr Mol Med 2001;1(6):633-53.

44. Gotto AM Jr, Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. Circulation 1999;99(8):E1-E7.

45. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977;62(5):707-14.

46. Oram JF. Tangier disease and ABCA1. Biochim Biophys Acta 2000;1529(1-3):321-30.

47. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. J Clin Invest 1999;104(8):R25-R31.

48. Millán J et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag 2009;5:757-65.

49. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999;32(8):595-603.

50. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasaiah U et al. Antioxidants and human diseases. Clin Chim Acta 2014;436:332-47.

51. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;46:200-6.

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

53. Al-Gubory KH, Garrel C, Faure P, Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress. Reprod Biomed Online 2012;25(6):551-60.

54. Hansen JM, Go YM, Jones DP. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006;46:215-34.

55. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. Biochim Biophys Acta 2013;1830(5):3217-66.

56. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2018;28(2):139-54.

57. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA

damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem 2004;266(1-2):37-56.

58. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. Cell Signal 2007;19(9):1807-19.

59. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr Med Chem 2005;12(10):1161-208.

60. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:8416763.

61. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007;39(1):44-84.

62. Ash DE. Structure and function of arginases. J Nutr 2004;134(10 Suppl):2760-4.

63. Dzik JM. Evolutionary roots of arginase expression and regulation. Front Immunol 2014;5:544.

64. Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD. Comparative properties of arginases. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 1996;114(1):107-32.

65. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem J 1998;336 (Pt 1)(Pt 1):1-17.

66. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. Biochem J 1994;298 (Pt 2)(Pt 2):249-58.

67. Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. Amino Acids 2004;26(4):321-9.

68. Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW. Arginase: an old enzyme with new tricks. Trends Pharmacol Sci 2015;36(6):395-405.

69. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. Biosci Rep 2004;24(4-5):452-74.

70. Lucas R, Fulton D, Caldwell RW, Romero MJ. Arginase in the vascular endothelium: friend or foe?. Front Immunol 2014;5:589.

71. Yang Z, Ming XF. Endothelial arginase: a new target in atherosclerosis. Curr Hypertens Rep 2006;8(1):54-9.

72. Ryoo S, Lemmon CA, Soucy KG, et al. Oxidized low-density lipoprotein-dependent endothelial arginase II activation contributes to impaired nitric oxide signaling. Circ Res 2006;99(9):951-60.

73. Sotoudeh Anvari M, Mortazavian Babaki M, Boroumand MA, Eslami B, Jalali A, Goodarzynejad H. Relationship between calculated total antioxidant status and atherosclerotic coronary artery disease. Anatol J Cardiol 2016;16(9):689-95.

74. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007;58(5):513-22.

75. Vakhtangadze T, Singh Tak R, Singh U, Baig MS, Bezsonov E. Gender differences in atherosclerotic vascular disease: from lipids to clinical outcomes. Front Cardiovasc Med 2021;8:707889.

76. Moon GJ, Kim SJ, Cho YH, Ryoo S, Bang OY. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. J Clin Neurol 2014;10(2):140-7.

77. Stroes E. Statins and LDL-cholesterol lowering: an overview. Curr Med Res Opin 2005;21 Suppl 6:S9-S16.

78. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. Circulation 2003;108(22):2757-62.

79. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update. Curr Pharm Des 2005;11(16):2017-32.

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

81. Wang XP, Zhang W, Liu XQ, Wang WK, Yan F, Dong WQ et al. Arginase I enhances atherosclerotic plaque stabilization by inhibiting inflammation and promoting smooth muscle cell proliferation. Eur Heart J 2014;35(14):911-9.

82. Tengbom J, Cederström S, Verouhis D, Böhm F, Eriksson P, Folkersen L et al. Arginase 1 is upregulated at admission in patients with ST-elevation myocardial infarction. J Intern Med 2021;290(5):1061-70.

83. Moretto J, Girard C, Demougeot C. The role of arginase in aging: A systematic review. Exp Gerontol 2019;116:54-73.

84. Pandya CD, Lee B, Toque HA, Mendhe B, Bragg RT, Pandya B et al. Age-dependent oxidative stress elevates arginase 1 and uncoupled nitric oxide synthesis in skeletal muscle of aged mice. Oxid Med Cell Longev 2019;2019:1704650.

EKLER

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/252	
	PROTOKOL ADI	Koroner Ateroskleroz Şiddetinin Serum Arjinaz-1 ve Oksidatif Stres İndeksi ile İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:12/06**		**Tarih:31.05.2021**
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Necati TABAK'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye		T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye		T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E (H)	(E) H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma