

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA
REVASKULARİZASYON ÖNCESİ VE SONRASI
SERUM PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sümen SÜMBÜL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asuman BİÇER YEŞİLAY

ŞANLIURFA

2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALARINDA
REVASKULARİZASYON ÖNCESİ VE SONRASI
SERUM PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümen SÜMBÜL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Asuman BİÇER YEŞİLAY

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 22.10.2012
tarih ve 12145 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan tez danışmanım, değerli hocam, Doç. Dr. Asuman Biçer YEŞİLAY'a;

Bilgilerinden istifade etme imkânı bulduğum diğer hocalarım; Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ, Doç. Dr. Yusuf SEZEN, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Zekeriya KAYA ve Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNEBAKMAZ'a;

Uzmanlık eğitimin süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji kliniğinin hemşire ve personeline;

Güncel ruh halime ulaşmamda çok büyük emekleri olan anneme, babama, ağabeylerime ve abilerime;

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Elif ve biricik kızım Betül Sedef'e teşekkür ederim.

Dr. Sümen SÜMBÖL

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı	2
2.1.1. Ateroskleroz	2
2.1.2. Ateroskleroz risk faktörleri	3
2.1.3. Ateroskleroz gelişimi	8
2.2. Miyokardiyal Revaskülarizasyon	11
2.2.1. Koroner Arter Bypass Greftleme	12
2.2.2. Koroner Arter Bypass Greftlemede Kullanılan Greftler	12
2.2.3. Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	13
2.2.3.1. Asemptomatik ve Hafif Anjinalı Hastalarda Koroner Arter Bypass Endikasyonları	15
2.2.3.2. Stabil (Kararlı) Anjinalı Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	16
2.2.3.3. Unstabil (Kararsız) Anjina/Non–ST-Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	18
2.2.3.4. ST-Segment Elevasyonlu MI hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	18
2.2.3.5. Zayıf Sol Ventrikül Fonksiyonları Olan Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	18
2.2.3.6. Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmili Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları	19
2.2.3.7. Başarısız PTCA sonrası koroner arter bypass greftleme endikasyonları	21

2.3. Oksidatif Stres	23
2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri	23
2.3.1.1. Süperoksit Radikali	24
2.3.1.2. Hidrojen Peroksit	24
2.3.1.3. Hidroksil Radikali	25
2.3.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri	25
2.3.1.5. Hipokloröz Asit (HOCl)	25
2.3.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri	25
2.3.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri	26
2.3.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	26
2.3.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	26
2.3.3. Antioksidan Savunma	27
2.3.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	27
2.3.3.2. Katalaz	28
2.3.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz	28
2.3.3.4. E Vitamini	28
2.3.3.5. C Vitamini	28
2.3.3.6. β -Karoten	29
2.3.3.7. Flavonoidler	29
2.3.3.8. Diğer Antioksidanlar	29
2.3.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres	29
2.3.4. 1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri	30
2.3.4.1.1. Endotel disfonksiyonu	30
2.3.4.1.2. Ateroskleroz	30
2.3.4.1.3. Hipertansiyon	30
2.3.5. Paroksonaz /Ariesteraz (PON1)	27
2.3.5.1. Paraoksonaz Gen Ailesi	32
2.3.5.2. PON1'in Yapısı	33
2.3.5.3. Pon1'in Hücrelerden Salınımı	34
2.3.5.4. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu	35
2.3.5.5. PON1 ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki	37

3.MATERYAL VE METOD	34
3.1. Hastalar	34
3.2. Kan alınması ve Biyomarkırların Çalışılması:	38
3.3. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerinin Ölçümü	
3.4.Total Oksidan ve Antioksidan Seviye ile Oksidatif Stres İndeksi Ölçümleri	39
3.5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri	40
3.6 İstatistiksel Analiz	40
4.BULGULAR	41
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ateroskleroz Risk faktörleri	3
Tablo 2. NCEP ATP III hedefleri ve lipid tedavisi için sınır değerleri	6
Tablo 3. KABG’ de kullanılan greftler	14
Tablo 4. Koroner arter bypass greftlemede uzlaşsı sınıflaması	15
Tablo 5. Asemptomatik ve hafif anjina pektoriste KABG endikasyonları	16
Tablo 6. Stabil Anjina Pektoriste KABG Endikasyonları	17
Tablo 7. Unstabil Anjina Pektoriste KABG Endikasyonları.	19
Tablo 8. ST Segment Yükselmesi olan MI’de KABG Endikasyonları	20
Tablo 9. Kötü Sol Ventrikül Fonksiyonunun Eşlik Ettiği Koroner Arter Hastalarında KABG Endikasyonları	21
Tablo 10. Ciddi Ventriküler Aritmilerinin Eşlik Ettiği Koroner Arter Hastalarında KABG Endikasyonları	22
Tablo 11. Başarısız PTCA’da KABG endikasyonları	22
Tablo 12. Önceden geçirilmiş KABG’de tekrar KABG endikasyonları	23
Tablo 13. Bazı Reaktif oksijen Türleri	24
Tablo 14. Antioksidanlar	27
Tablo 15. Kontrol ve hasta gruplarının bazal klinik değerleri	42
Tablo 16. Kontrol ve hasta gruplarının laboratuvar değerleri	43
Tablo 17. Bypass cerrahisi öncesi ve sonrası total oksidan, antioksidan durum, arilesteraz ve paraoksonaz aktivitelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 18. Koroner arter hastalığı ve kontrol gruplarındaki paraoksanaz, arilesteraz aktivitesi ile klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyon ve regresyon analizi	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ateroskleroz Gelişimi.	10
Şekil 2. PON1 geninin polimorfik bölgeleri	33
Şekil 3. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı	33
Şekil 4. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi	35
Şekil 5. Gruplar arası serum paroksanaz aktivite düzeylerinin analizi	46
Şekil 6. Gruplar arası serum arilesteraz aktivite düzeylerinin analizi	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC:	American College of Cardiology
AHA:	American Heart Association
AKS:	Akut Koroner Sendrom
ATP:	Adenozin Trifosfat
Ca:	Kalsiyum
CRP:	C-Reaktif Protein
Cu:	Bakır
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DM:	Diabetes Mellitus
GSH :	Glutasyon
HDL :	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOCL :	Hipokloröz Asit
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
HOCl :	Hipokloröz asit
HT :	Hipertansiyon
IABP:	İntraaortik Balon Pompası
ICAM-1 :	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
ICD:	İntrakardiyak Defibrilatör
IL-1:	İnterlökin-1
İTA:	İnternal Torasik Arter
KAH :	Koroner Arter Hastalığı
KABG:	Koroner Arter Bypass Graftleme
LDL :	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV:	Sol Ventrikül
LOOH:	Lipit Hidroperoksit
MCP-1:	Monosit Kemotaktik Protein-1
MI :	Miyokart Enfarktüsü
MM- LDL:	Minimal Modifiye LDL
MMP :	Matriks Metalloproteinaz
NCEP ATP III:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli
NO :	Nitrik oksit
NO ₂ :	Azot Dioksit

NO ₂ ⁺	:	Nitronyum İyonu
NSTEMI:		Non–ST Segment Elevasyonlu MI
OH	:	Hidroksil
ONOO	:	Peroksinitrit
OSİ	:	Oksidatif Stres İndeksi
O ₂	:	Tekil oksijen
PON1:		Paraoksonaz
PKG:		Perkütan Koroner Girişim
PTCA:		Perkütan Translüminal Anjioplasti
RKÇ:		Randomize Kontrollü Çalışma
STEMI:		ST Elavasyonlu Myokard Enfarktüsü
SOD	:	Süperoksit Dismutaz
TAS	:	Total Antioksidan Kapasite
TNF:		Tümör Nekroz Faktörü
TOS	:	Total Oksidan Status
TG	:	Trigliserit
TK	:	Total Kolesterol
VCAM-1:		Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

**KORONER ARTER HASTALARINDA REVASKÜLARİZASYON ÖNCESİ VE
SONRASI SERUM PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sümen SÜMBÜL

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve amaç: Paraoksonaz (PON); antioksidatif ve anti-aterojenik özellikleri olan, yüksek dansiteli lipoprotein ile ilişkili bir enzimdir. Yapılan birkaç çalışma ile koroner arter hastalığında (KAH) revaskülarizasyon öncesi ve sonrası PON aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada; koroner darlığı olanlar ile olmayanlarda serum PON ve arilesteraz düzeylerini, koroner arter bypass greftleme (KABG) ile revaskülarizasyonun serum PON ve arilesteraz düzeyleri üzerine etkisi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya koroner anjiyografileri yapılan hastalar arasında, KABG kararı verilen ve KABG yapılan 34 olguda çalışma grubu, normal koroner arter (NKA)'e sahip 30 olgu kontrol grubu olmak üzere toplam 64 olgu alındı. Çalışma grubundakilerde KABG operasyonu öncesi ve operasyondan 6 ay sonrası, kontrol grubunda anjiyografi sonrası PON ve arilesteraz düzeylerinin ölçülmesi için aç karnına kan örnekleri alındı. PON ve arilesteraz aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Bulgular: PON ve arilesteraz aktivitesi çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p>0.05$). Çalışma grubunda PON ve arilesteraz enzim aktiviteleri bypass öncesi ve 6 ay sonrası değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: Antioksidan özelliği bulunan PON ve arilesteraz enzim aktiviteleri, bypass cerrahisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış göstermektedir.

Anahtar kelimeler: bypass cerrahisi, koroner arter hastalığı, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi

**EVALUATION OF SERUM PARAOXANASE AND ARYLESTERASE
LEVELS BEFORE AND AFTER REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH
CORONARY ARTERY DISEASE**

Dr. Sumen SUMBUL

Specialty Thesis, Department of Cardiology

Background and aim: Paraoxonase (PON) is a high-density-lipoprotein associated enzyme with antioxidative and anti-atherogenic properties. Few studies have evaluated the PON activity in coronary artery disease (CAD) before and after revascularization therapy. We aimed to examine the serum PON and arylesterase activities in patients with CAD undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG) in comparison with subjects having normal coronary arteries (NCA), and to assess changes in enzyme activities six months after the surgery.

Materials and methods: 30 subjects with NCA and 34 patients with CAD undergoing CABG were enrolled into the study. Blood samples from patients of the study group were obtained before and 6 months after the operation, and from the control group immediately after coronary angiography to measure serum PON and arylesterase activities. Its activities were measured spectrophotometrically.

Results: PON and arylesterase activities in the CAD group were lower than the control group and increased after CABG ($p > 0.05$). There were no significant difference between the CAD group after 6 months and the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: PON and arylesterase activity associated with antioxidative properties showed insignificant increase after CABG.

Key words: coronary bypass surgery, coronary artery disease, paraoxonase and arylesterase activity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), günümüzde morbidite ve mortalite nedenlerinin başında yer almaktadır (1). KAH gelişiminde esas sorumlu mekanizma aterosklerozdur. Ateroskleroz, damar duvarında lipid ve fibröz dokuların birikimiyle karakterize progresif bir hastalıktır. Ateroskleroz gelişiminde obezite, hipertansiyon, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL), vb. birçok sebep rol oynamaktadır (2,3). Yüksek kan HDL düzeyinin aterosklerozda koruyucu etkisi bilinmektedir (4). HDL bu etkisini genellikle üzerinde yer alan antioksidan etkiye sahip paraoksonaz enzimi (PON1) ile gerçekleştirir (5,6).

Azalmış antioksidan ve artmış oksidan parametrelerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu (6-7) ve koroner arter bypass greftleme (KABG) ile revaskülarize edilen hastalarda perioperatif dönemde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8). KABG işlemi ile gerçekleştirilen revaskularizasyonun oksidatif parametreler üzerine etkisi konusunda yeterince veri bulunmamaktadır. Bu çalışma KABG öncesi ve sonrası oksidatif parametrelerde anlamlı değişimin olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım: Koroner Arter Hastalığı

KAH, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Koroner kalp hastalığı dünyada her 3 ölümden birinin nedenidir. ABD’de her yıl 1,1 milyon kişi ilk miyokard infarktüsü (MI), 450 bin kişi tekrarlayan MI ve 500 bin kişi inme geçirmektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre 2020 yılında ateroskleroz nedenli koroner kalp hastalığının mortalitede en sık sebep olacağı tahmin edilmektedir (10).

Türkiye’de kalp hastalıklarının epidemiyolojik özelliklerini araştıran en kapsamlı çalışma olan TEKHARF çalışmasının 2009 verilerine göre, 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %7 olan KAH prevalansı, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28’e yükselmektedir. KAH prevalansı 1990 verilerine göre 50 yaş üzerinde %80 oranında artmıştır (11).

2.1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz KAH’ın, en yaygın nedenini oluşturmaktadır (12). Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta ve büyük arterlerde meydana gelen kronik, multifokal, immünoinflamatuvar ve fibroproliferatif kronik bir hastalıktır (13). Ateroskleroz yaşamın erken döneminde başlar ve zaman içinde ilerler, fakat ilerleme hızı tahmin edilemez ve oldukça değişkenlik gösterir. 1913’te Anitschow tarafından ateroskleroz, damar duvarında lipid birikmesi ile açıklanmıştır. Bu teori, kolesterol düzeyleri yüksek olanlardaki ateroskerozu izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için, 1956’da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürülmüştür. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara

karşı arteriyel intimanın iyileşme yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı. 1973'te hasara yanıt hipotezine dayanarak endotel disfonksiyonu veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağının geliştiği gösterildi (14). Eldeki güncel veriler, endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en önemli tetikleyici faktör olduğunu göstermektedir (15).

2.1.2. Ateroskleroz risk faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, majör risk faktörleri tanımlanmış ve bu risk faktörlerinin toplumdaki risk artışının %90'ından sorumlu olduğu gösterilmiştir (16) (Tablo 1).

Tablo 1: Ateroskleroz Risk faktörleri

Geleneksel Risk faktörleri		Yeni Risk faktörleri
Değiştirilemeyen faktörler	Değiştirilebilir faktörler	
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Cinsiyet	Dislipidemi	C-Reaktif Protein
Aile öyküsü	Sigara	Fibrinojen
	Diyabetes Mellitus	Fibrin
	Obesite	D-Dimer
	Sedanter yaşam	Lipoprotein-a

Ailede KAH Öyküsünün Bulunması

Aterosklerotik damar hastalığı gelişiminde güçlü etmenlerden birisi de aile öyküsüdür. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsünün olması durumunda erken koroner ateroskleroz riski, 1,3–1,6 kat artmaktadır (17). Bu yatkınlığın bir kısmı, genetik temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilmekte ve bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipit metabolizma bozukluklarının dışında, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) gibi hastalıklar da sayılmaktadır. Pozitif aile hikâyesi olan kişilerin yakın çevresi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Böylece genç yaşta yapılan taramalar, yakın akrabaların mortalite ve morbiditesini engellemede faydalı olacaktır (18).

Sigara

Sigara KAH açısından, değiştirilebilir risk faktörlerinin en önde gelenidir. Sigara, endotel fonksiyonlarını bozar, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını arttırarak koagülasyona yatkınlık oluşturur. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda aktif sigara içiciliğinde olduğu gibi endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (19). Kan basıncı artışı, sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkileri, miyokart oksijen temininin azaltıcı etkisi ile beraber, aterotrombozu tetiklemektedir. Uzun süreli sigara içimi düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) oksidasyonunu artırmakta ve endotele bağlı koroner arterde vazodilatasyonu bozmaktadır. Sigara, MI yanında, ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inmeyi de tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarla sigaranın bırakılmasının koroner kalp hastalığına bağlı ölümleri %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (20).

Hipertansiyon

Tansiyon yüksekliği hastalarda pek fark edilmeyen, fark edildiğinde dahi önemsenmeyen sinsi bir risk faktörüdür ve prelevansı giderek artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sistolik ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler risk gelişimine katkısı risk saptama stratejilerinde belirgin değişmiştir (21). Kan basıncının yükselmesi arteryel elastisitenin azalması ile ilişkilidir. Framingham Kalp Çalışmasında normalin üst sınırındaki kan basıncının (sistolik kan basıncı 130–140 mmHg, diyastolik kan basıncı 85–90 mmHg) bile düşük seviyeler ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırdığı gözlemlenmiştir (22).

Hiperlipidemi

Serum kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında, kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda çalışma ile desteklenmektedir. LDL-K'nın en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL-K yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde sorumlu faktörlerdendir. Çok sayıda çalışma ile koroner kalp hastalığının HDL-K seviyeleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III) hastalık ve koroner risk faktörü sayısına göre kolesterol hedefleri ve tedavi gerekliliği belirtilmiştir (23) (Tablo 2).

Tablo 2: NCEP ATP III hedefleri ve lipid tedavisi için sınır değerler

Risk grubu	LDL hedefi	İlaç önerilen LDL-K düzeyi
<u>Yüksek risk</u>		
KAH veya KAH risk eşdeğeri (10 yıl > %20 risk)	<100 mg/dl (tercihe bağlı <70)	≥100mg/dl
<u>Orta derecede yüksek risk</u>		
2 veya daha fazla risk faktörü (10 yıl %10-20 risk)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl
<u>Orta derecede risk</u>		
2 veya daha fazla risk faktörü	<130 mg/dl	≥160mg/dl
<u>Düşük risk</u>		
0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	≥190mg/dl (160-189 arası onservonel mg/dl)

Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom

DM'nin KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir (24). Diyabetik hastalarda KAH'a bağlı mortalite ve morbidite normal popülasyona göre 2-3 kat artmaktadır (25). Diyabetik hastalardaki endotel disfonksiyonu, proinflamasyon, trombojenite, lipoproteinlerdeki bozukluk ve otonomik disfonksiyon, artmış kardiyovasküler olaylardan sorumlu mekanizmalardandır (26). NCEP ATP-III klavuzuna göre belirlenen 5 kriterden üçünün olması metabolik sendrom tanısı için yeterli olmaktadır. (23). Bunlar;

yüksek kan basıncı ($>130/85$ mmHg), artmış bel çevresi (kadınlarda bel çapı >80 cm, erkeklerde >94 cm), yüksek açlık kan şekeri (>100 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl) olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromun her bileşeni kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür ve birlikte bulunmaları, risk durumunu logaritmik olarak artırmaktadır (27).

C-Reaktif Protein (CRP)

İnflamasyon, aterosklerozun tüm fazlarını etkileyen bir süreçtir. Plak oluşumu ile plak rüptürü arasında fizyopatolojik bir bağ kurar (28). Aterogenezin en erken fazı olan yağlı çizgilenmede interlekin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) gibi enflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenme ile endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına bağlı olarak lökositler toplanır. Sonrasında enflamatuvar hücreler subendotelyal boşluğa göç eder. Bu başlangıçtaki sızıntıya önce mononükleer hücreleri daha sonra düz kas hücrelerinin gelmesi izler. Bu hücreler büyüme faktörleri salgılayarak ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar. Plakların trombotik komplikasyonları çoğunlukla hem yerel hem de sistemik inflamasyon ile alakalıdır (29).

Homosistein

Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon ile sentezlenen, sülfidril grubu içeren bir aminoasittir. Nadir olarak gözlenen, kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda ciddi boyutta hiperhomosisteinemi (plazma düzeyleri >100 $\mu\text{mol/l}$) gelişebilmekte ve prematüre aterotromboz riski yükselmektedir. Bu etkilerden sorumlu mekanizmalar halen kesin değilse de endotel disfonksiyonu, LDL kolesterol oksidasyonu, endotelden üretilen gevşetici faktörün azalması, trombosit aktivasyonu, monosit kemoatraktan proteinin ve proenflamatuvar bir yanıtı yol açan interlekin-8 miktarının yükselmesi ve oksidatif stres gibi mekanizmalar sayılmaktadır (30).

Fibrinojen, Fibrin ve D-Dimer

Fibrinojen, trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini artırır. Plazminojen bağlanması ile etkileşir ve trombin ile birlikte pıhtı oluşumunda son basamağa ve vasküler zedelenmeye aracılık eder. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara içme, DM ve LDL kolesterol düzeyi ile doğru, HDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve egzersiz seviyesi ile ters orantılıdır (31). Yapılan çalışmalarda, fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler olay öngörücülüğü konusunda öneme sahip olduğu gösterilmiştir (32). Fibrinojen ölçüm ve standardizasyonun yetersiz olması, CRP'ye göre prediktif değerinin daha düşük olması ve fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonlanıma etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yararının gösterilememesiyle; fibrinojenin klinikte kullanımı sınırlı kalmıştır. D-dimer, dolaşımdaki fibrin yıkım ürünlerini gösterir. Şüpheli venöz tromboembolik olay değerlendirmesinde tanıların dışlanması güçlü klinik kullanıma sahiptir.

Lipoprotein-a

Lipoprotein (a); apo (a) ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçacığdır. Lipoprotein (a)'nın biyolojik fonksiyonu halen netleşmemiştir. Endotel üzerinde plazminojen bağlanması ile yarışarak endojen fibrin yıkımını önlemektedir (33). Çok sayıda geriye dönük ve çapraz kesitsel çalışmalarda lipoprotein (a) ve vasküler risk arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lipoprotein (a) düzeyleri iskemi sonrası ve akut yanıt ile artmaktadır. Tekrarlayan iskemik inme geçiren çocuklarda lipoprotein (a) düzeyleri yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla yüksek riskli kişilerde Lipoprotein (a) düzeyinin ölçümü önerilmektedir (34).

2.1.3. Ateroskleroz gelişimi

Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon

Aterosklerotik süreçte ilk değişiklik endotelde meydana gelmektedir. Normal endotel; damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşunun yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesine katılan, anti-inflamatuar ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogeneğinde ilk olay endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Aktive olmuş endotel hücreleri monositleri ve T lenfositlerini damar duvarına çekmektedir (35). Endotelial geçirgenliğin artması lipoproteinler, lökositler ve diğer inflamatuvar hücre ve mediatörlerin intima tabakasına göç etmesine yol açmaktadır (36).

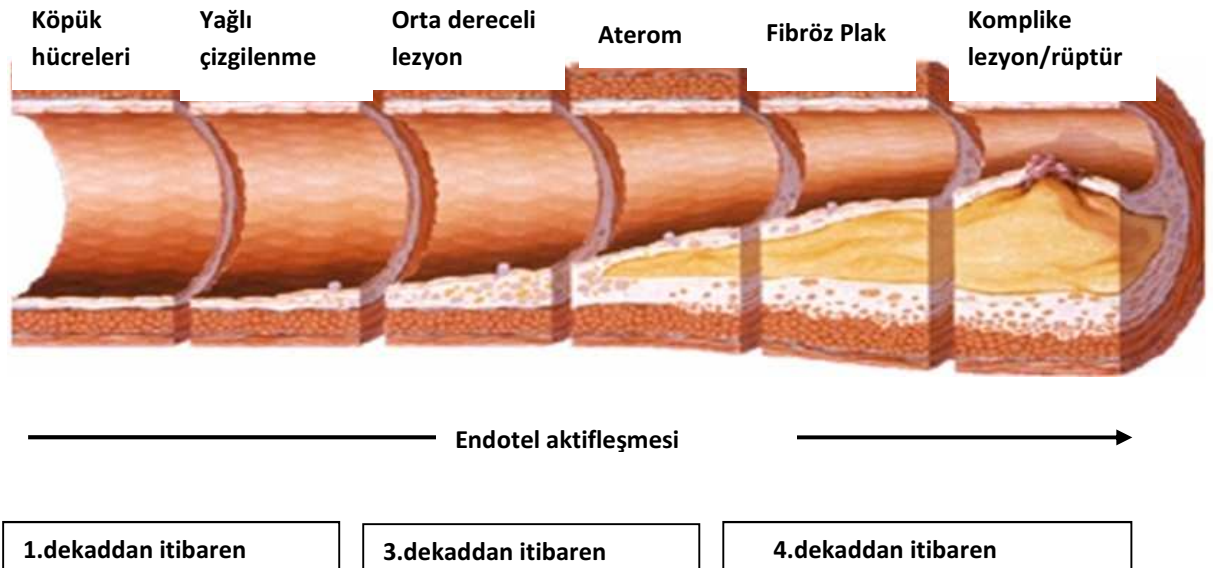
Lipid çekirdeği oluşumu

Endotele tutunduktan sonra intima'ya geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler ve okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerini oluştururlar. Bu bölgede düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve inflamatuvar mediyatörlerin birikimiyle yağlı çizgilenme meydana gelmektedir. Sürecin ilerlemesi ile hücre dışı lipid depozitleri, inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve konnektif doku elemanları birikmektedir. Lipid çekirdek etrafında tüm bu hücre kompozisyonu ve inflamatuvar mediyatörler ekstraselüler matriks olarak tanımlanan bir yapı oluştururlar ve bu yapı pıhtılaşmaya meyilli ve oldukça dinamik özellik göstermektedir (37).

Fibröz kılıf oluşumu

Aterosklerozun ileri evre plak haline dönüşmesinde düz kas hücreleri aktif rol oynamaktadırlar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederek bölünürler ve ekstrasellüler matriks elemanlarını sentezlerler. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmı hücre dışı matriks tarafından oluşturulur. Hücre dışı matriksin birikimi matriks moleküllerinin biyosentezi ve yıkım dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin matriks metalloproteinazlarıyla (MMP) yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine yol açar. Sonuçta lezyonun lipid yüklü çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran fibröz kılıf oluşur. Fibröz kapsülü oluşturan düz kas hücreleri, kollajen miktarını azaltan faktörler MMP, interferon -gama gibi inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri plağın stabilite ve hassasiyetini etkilemektedir.

Duyarlı plağın rüptürü veya erozyonu sonucu *Akut Koroner Sendrom* gelişir. Bu plakların; lipid içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar (38).



Şekil 1: Ateroskleroz Gelişimi.

Hassas Plak

Aterosklerotik plak oluşumu yaşamın erken dönemlerinde başlamaktadır (39) (Şekil 1). Son yıllardaki çalışmalar yağlı çizgilerin daha fetal dönemde oluşmaya başladığını göstermektedir. Yine otopsi çalışmalarında; kalp dışı nedenlerle ölen gençlerin aorta ve koroner arterlerinde yüksek oranlarda köpük hücresi ve aterom plağı tespit edilmiştir (40). Ancak aterom plaklarının bir kısmı yaşam boyu klinik olaylara neden olmazken bazı plaklar ise erken yaşlarda klinik olaylara neden olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hassas plak kavramı önem kazanmaktadır. Mİ'ye sebep olabilecek plakların özelliklerine dair yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Hassas plağın yapısal özellikleri:

- Göreceli olarak geniş volüm
- Dışa doğru (pozitif) remodeling nedeniyle <%50 stenoz
- Büyük lipid çekirdek (plak kitlesinin >%40)
- Lipid çekirdeğin serbest kolesterol, kolesterol esterleri, okside LDL ve doku faktörlerince zengin olması
- Fibröz kapsül ve adventisyanın monosit-makrofaj, aktive T-lenfosit ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmesi
- Düz kas hücreleri ve kollojenden fakir ince kapsül
- Artmış neovaskülarisasyon, parlak sarı renk ve plak içine kanama

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir.

Zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan

elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da akut koroner olayların gelişmesine yol açar.(41)

2.2. Miyokardiyal Revaskülarizasyon

Miyokardiyal revaskülarizasyon, yaklaşık olarak yarım yüzyıldan beri KAH tedavisinde başlıca dayanak noktası olarak kabul edilmiştir. Klinik uygulamada 1960’lardan beri kullanılan koroner arter baypas greftleme (KABG), uygulanan cerrahi yöntemler arasında en yoğun şekilde incelenmiş olan yöntemken, 30 yıldan uzun bir süreden beri kullanılmakta olan perkütan koroner girişim (PKG), diğer girişim yöntemlerine göre daha fazla randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) konusu olmuştur. PKG ilk olarak 1977’de Andreas Gruentzig tarafından sunulmuş ve 1980’lerin ortalarında, KABG’ye alternatif olarak tanıtılmıştır (42).

2.2.1. Koroner Arter Bypass Greftleme

KABG ile akımı azaltıcı lümen darlığı olan koroner arterlerin revaskülarize edilmesi ve risk altındaki bölgede canlılığının sürdürebilirliği ve önemli düzeyde kanlanma sağlanması amaçlanmaktadır.

KABG ile medikal tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda orta ve yüksek riskli hastalarda KABG’nin prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir. Düşük riskli hastalarda bu etki bulunmamıştır. Aşağıda sayılan koroner arter anatomilerinde KABG’nin medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir:

1. Ciddi sol ana koroner arter darlığı ($\geq$ %50)
2. Üç major koroner arterin ciddi ($\geq$ %70) proksimal darlığı
3. Proksimal ciddi sol ön inen arter lezyonunun eşlik ettiği, iki major koroner arterin ciddi darlığı (43-47)

European Coronary Artery ve North American CASS çalışmasının verilerine göre, bozulmuş sol ventrikul disfonksiyonu olan hastalarda KABG'in medikal tedaviye olan üstünlüğü daha da belirgindir (48- 49). KABG, hastaların yakınmalarını belirgin olarak azaltır ve hayat kalitesini artırır. Ancak cerrahi tekniklerdeki gelişmeye rağmen hala cerrahi morbidite ve mortalitenin önemli bir sorun olması nedeniyle, sadece semptomatik iyileşme amacıyla KABG kararı alınmadan önce girişimin olası risk ve yararları gözden geçirilmelidir. KABG cerrahi mortalitesi % 1- 4 arasında değişir (50).

2.2.2. Koroner Arter Bypass Greftlemede Kullanılan Greftler

Günümüz teknolojisinde koroner arter baypas greftlemede (KABG) arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve suni greftler kullanım alanı bulmuştur (Tablo 3).

KABG sonrası başarı, greft açıklığıyla orantılıdır. Ven greftlerde aterotrombotik tıkalıcı hastalığın daha hızlı seyretmesi, uzun dönemde açıklık oranlarının arteriyel greftlere oranla daha düşük olmasına neden olmaktadır (51).

Sol internal mammaryan arterin (LİMA) sol on inen arter (LAD) anastomozu için altın standart olduğu kabul edilmektedir. Son dönemde, iki taraflı İMA, birden fazla arteriyel greft ve bu greftlerin kompozit modifikasyonları kullanılarak tam arteriyel revaskülarizasyon teknikleri önerilmekte ve bunların uzun dönem sonuçlarının oldukça yeterli olduğu bildirilmektedir (52- 56).

Arteriyel greft kullanımı sonucunda açıklık oranlarının artmasının, anjina sıklığını azaltarak daha iyi bir yaşam kalitesi getirdiği, bypass sonrasında yeni girişimlerde azalmaya yol açtığı ve uzun dönem sağkalımı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (57- 59).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan en önemli arteriyel greft, internal torasik arter (İTA) diğer arteriyel greftlere göre daha fazla elastik lamina içerir. Halen greft olarak kullanılan diğer arterler daha çok mürsküler yapıdadırlar. İnsitu arterdeki kan akımının vasomotor dñzenlenmesi, nñral ve hormonal faktñrlerin etkisiyle olur. Arterlerin endotelyumu dolasımıdaki veya lokal hormonların aktivasyonunu ya da deaktivasyonunu sağlar. Ayrıca endotelyal hücreler vazodilatasyona ve vazokonstriksiyona neden olan faktñrler üretirler. Bu faktñrler direkt olarak vasküler tonusa ve platelet fonksiyonuna etki ederler. Endotelyumdan salgılanan nitrik oksit ve prostasiklin (PGI2) potent vasodilatatördürler ve damarın açık kalmasında önemli rol oynarlar. Ayrıca prostasiklin trombosit aktivasyonunun inhibisyonunu indükler (60).

Postoperatif 5. yılda safen ven greftler tıkanmaya başlarken in situ İTA'da %12- 31 çap artışı olur (61). Ven greftlerin % 50'si ilk 12 yılda tamamen tıkanırken diğer % 50'sinde ateroskleroz bulunur. İTA ise % 85- 93 oranında açık kalır (62).

Tablo 3: KABG' de kullanılan greftler*

Arteriyel greftler	Venöz greftler	Artifisyel greftler
1.Otogreft olanlar İnternal torasik arter Sağ gastroepiploik arter İnferior epigastrik arter Radial arter Splenik arter Gastroduodenal arter İnterkostal arter Subskapular arter 2.Homogreftler	1.Otogreft Vena safena magna Vena safena parva Sefalik ve bazilik venler 2.Homogreft Safen ven, Umbilikalven	

3.Xenogreftler		
Bovin internal torasik arter		

**Anatol J ClinInvestig 2008;2(2);88- 95*

2.2.3. Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları

Koroner arter hastalıklarında cerrahiye sistematik yaklaşım fikri American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) ’nın birlikte yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur. Kılavuzdaki amaç endikasyon kurallarını belirleme ve hastaya en az zarar ve en yararlı olabilmeyi amaçlamaktadır.

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) endikasyonlarında görüşler; kanıt düzeyi, tedavide fikir birliği, çelişki veya fikir ayrılığı ve yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği şeklinde sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmalar Tablo 4’ de verilmiştir.

Tablo 4: Koroner arter bypass greftlemede uzlaş sınıflaması

Sınıf I	Yapılacak olan cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olacağı konusunda uzlaş vardır.
Sınıf II	Yapılacak olan cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olacağı konusundaki kanıtlar tartışmalıdır. İki alt grupta değerlendirilir.
Sınıf IIa	Cerrahi tedavinin sonuçları ile ilgili kanıt ve görüşler başarılı olduğu yönündedir.
Sınıf IIb	Cerrahi tedavinin sonuçlarının başarılı olduğu görüşünün zayıf olduğunu gösterir.
Sınıf III	Yapılacak cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olmadığı konusunda fikir birliği vardır.

2.2.3.1. Asemptomatik ve Hafif Anjinalı Hastalarda Koroner Arter Bypass Endikasyonları

Kanıtlanmış koroner hastalığı olan asemptomatik, göğüs ağrısının hafif seyrettiği ve göğüs ağrısının hayat kalitesini pek fazla etkilemediği hasta popülasyonunu oluşturur.

Tablo 5: Asemptomatik ve hafif anjina pektoris

-Önemli sol ana koroner arter darlığı -Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları (%70'den fazla darlık) -Önemli üç damar hastalığı ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastalar	Sınıf I
-Önemli proksimal LAD tutulumu ile birlikte bir veya iki damar tutulumunun bulunduğu durumlar (Bu grup hastalarda yapılan non-invaziv çalışmalarla yaygın iskemi gösterilirse ve/veya EF %50'nin altına düşmüşse sınıf 1 kabul edilir.	Sınıf IIa
-Proksimal LAD darlığı içermeyen bir veya iki damar hastalıkları (Non-invaziv testlerle darlık bulunan koroner arterin beslediği alanda geniş ve canlı miyokard dokusunun varlığı saptanırsa bu hastalar geçirilecek bir Mİ sonrası yüksek risk altında kalacaklarından sınıf I olarak kabul edilir.)	Sınıf IIb

2.2.3.2. Stabil (Kararlı) Anjinalı Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları

Egzersiz ile tetiklenen retrosternal yanıcı-sıkıştırıcı vasıfta, sol kola, boyuna yayılan, istirahat ile ağrının 3-5 dk içinde hafiflediği klinik durumu kapsamaktadır. Bu hasta popülasyonunda amaç hem yaşam süresinin uzatılması ve hem de yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yakınmaların giderilmesini kapsamaktadır.

Tablo 6: Stabil Anjina Pektoriste KABG Endikasyonları

-Önemli sol ana koroner arter darlığı -Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları(%70 den fazla darlık) -Önemli üç damar hastalığı ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastalar (sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş EF %50'den düşük olan hastalarda cerrahi yaşam süresini uzatmada çok anlam kazanmaktadır). -Önemli LAD proksimal darlığının da bulunduğu iki damar hastalıkları. EF %50 nin altına düşmüşse ve miyokard pefüzyon sintigrafisi ile iskemi gösterilmişse cerrahi daha önem kazanır. -LAD darlığı proksimal yerleşimli olmasa bile non-invazif testlerle LAD alanında geniş ve canlı miyokard dokusunun bulunması. 6-Kabul edilebilir risklerle yoğun tedaviye dirençli anjinalı hastalar opere edilebilir. Atipik anjinası olanlarda iskemi objektif olarak kanıtlanmalıdır.	Sınıf I
-Proksimal yerleşimli ve önemli LAD darlıkları (Bu grup hastalarda yapılan non-invaziv çalışmalarla yaygın iskemi gösterilirse ve/veya EF %50'nin altına düşmüşse sınıf 1 kabul edilir.) -LAD darlığı proksimal yerleşimli olmayan ancak iskemik alanda non-invazif testlerle orta büyüklükte canlı miyokard dokusunun varlığının	Sınıf IIa

saptandığı bir veya iki damar hastalıkları	
-Miyokard iskemisine bağlı olduğu kesin olmayan hafif semptomlu ve yeterli medikal tedavi uygulanmamış proksimal LAD lezyonu içermeyen bir veya iki damar hastalıkları	Sınıf III

2.2.3.3. Unstabil (Karasız) Anjina/Non–ST-Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI)

Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları

Akut koroner sendrom kliniği olan, fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar Unstabil (Karasız) Anjina (USAP) veya Q dalgasız myokard enfarktüsü (NSTEMI) olarak tanımlanır. USAP; 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası olarak ifade edilir (63). MI klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozunu gösteren enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG’de patolojik Q dalgalarının bulunmadığı myokard enfarktüsü tipini tanımlamak için ise Q dalgasız myokard enfarktüsü (NSTEMI) ifadesi kullanılır (64).

2.2.3.4. ST-Segment Elevasyonlu MI hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme

Endikasyonları

ST segment yüksekliği ile seyreden Mİ (STEMİ), NSTEMİ’den klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir. ST yüksekliği ile seyreden Mİ’da, myokard kaybı daha fazla ve prognoz daha kötü seyretmektedir (65).

2.2.3.5. Zayıf Sol Ventrikül Fonksiyonları Olan Hastalarda Koroner Arter Bypass

Greftleme Endikasyonları

KAH en sık kalp yetmezliği nedenidir. Çeşitli terapötik stratejilerdeki ilerlemelere karşın kronik iskemik sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda prognoz kötüdür. İskemik KY bulunan hastalarda anjina ve önemli KAH varlığı bilinen revaskülarizasyon endikasyonlarıdır (66). İleriye ve geriye dönük birkaç çalışma ve meta-analizde iskemik ancak canlı miyokardı olan ve daha sonra revaskülarizasyon geçiren hastalarda LV fonksiyonu ve sağkalımın iyileştiği istikrarlı olarak gösterilmiştir (67). Bunun aksine, canlılık bulunmayan hastalar revaskülarizasyondan yarar görmeyecektir ve yüksek cerrahi riskten kaçınılmalıdır.

Tablo 7: Unstabil Anjina Pectoriste KABG Endikasyonları.

Şu kıstasların varlığında; -Başarısız anjiyoplasti sonrası koroner anatomisi uygun, ağrısı ve hemodinamik - bozukluğu olan hastalar -Anjiyoplastiye uygun olmayıp yoğun medikal tedaviye cevap vermeyen hastalar -Aynı zamanda gelişen postMI VSD ve iskemik mitral yetmezlik durumu -Ciddi sol ana KAH ile hayat kurtarıcı ventriküler aritmi varlığı	Sınıf I
-Başarısız anjiyoplasti veya fibrinoliz tedavisi olmuş ilk 6-12 saat içindeki uygun anatomiye sahip hastalar -İlk 3-7 gün arası koroner arter bypass mortalitesi artmaktadır. 7. Günden sonraki koroner arter bypass durumu, diğer kıstaslarla aynıdır.	Sınıf IIa
-Acil cerrahi; anjinası geçmiş, küçük miyokard dokusu etkilenmiş ve hemodinamik olarak istikrarlı hastalara uygulanmamalıdır. -Başarılı epikardiyal reperfüzyon ve başarısız mikrovasküler reperfüzyon sağlanan hastalara acil cerrahi uygulanmamalıdır	Sınıf III

2.2.3.6. Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmili Hastalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları

STEMI sırasında 24-48 saat içindeki AKS'ye bağlı veya MI sonrası geç geçici iskemi durumunda, ventriküler aritmiler ölümün temel nedenidir. Büyük ölçekli RKÇ'lerde, yaşamı tehdit edici aritmilerden sağ kalan ve ani ölüm riski bulunan hastalarda, ICD tedavisinin yararlı etkisi gösterilmiştir. Canlı miyokardiyal revaskülarizasyondan sonra LV fonksiyonu düzelebileceği için ICD implantasyonundan önce kardiyak iskeminin taranması ve tedavi edilmesi zorunludur (67).

Tablo 8: ST Segment Yükselmesi Olan Mİ'de KABG Endikasyonları

Şu kıstasların varlığında; -Başarısız anjiyoplasti sonrası koroner anatomisi uygun, ağrısı ve hemodinamik -bozukluğu olan hastalar -Anjiyoplastiye uygun olmayıp yoğun medikal tedaviye cevap vermeyen hastalar -Aynı zamanda gelişen postMI VSD ve iskemik mitral yetmezlik durumu -Ciddi sol ana KAH ile hayat kurtarıcı ventriküler aritmi varlığı	Sınıf I
-Başarısız anjiyoplasti veya fibrinoliz tedavisi olmuş, ilk 6-12 saat içindeki uygun anatomiye sahip hastalar -İlk 3-7 gün arası koroner arter bypass mortalitesi artmaktadır. 7. günden sonraki koroner arter bypass durumu diğer kriterlerle aynıdır.	Sınıf IIa
-Acil cerrahi; anjinası geçmiş, küçük miyokard dokusu etkilenmiş ve hemodinamik olarak iyi durumda olan hastalara uygulanmamalıdır. -Başarılı epikardiyal reperfüzyon ve başarısız mikrovasküler reperfüzyon sağlanan hastalara acil cerrahi uygulanmamalıdır.	Sınıf III

2.2.3.7. Başarısız PTCA Sonrası Koroner Arter Bypass Greftleme Endikasyonları

Tekrarlanan PKG, gelişmekte olan önemli Mİ'yi ortadan kaldırmakta yetersiz olursa, acil KABG endikasyonu vardır. Ağır hemodinamik instabilite varsa acil revaskülarizasyondan önce intraaortik balon pompası (İABP) yerleştirilmelidir. Hasta acil KABG'den önce hemodinamik olarak düzelme olmazsa kardiyopulmoner destek gerekebilir (68).

Tablo 9: Kötü Sol Ventrikül Fonksiyonunun Eşlik Ettiği Koroner Arter Hastalarında KABG Endikasyonları

-Önemli sol ana koroner arter darlığı -Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları (%70 den fazla darlık) -Önemli proksimal LAD darlığı ile birlikte 2 veya 3 damar hastalığı	Sınıf I
-Önemli miktarda canlı ama kasılmayan bozulmuş miyokard dokusuna eşlik eden yukardaki anatomik durumların bulunması	Sınıf IIa
-Zaman zaman iskemik bulgular gösteren ancak revaskülerize edilebilecek canlı miyokard dokusunun bulunmadığı sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda önerilmemektedir.	Sınıf III

Tablo 10: Ciddi Ventriküler Aritmilerinin Eşlik Ettiği Koroner Arter Hastalarında KABG Endikasyonları

-Sol ana koroner arter darlığı -Üç damar hastalığı	Sınıf I
-Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere neden olan operabl bir veya iki damar hastalığı -Proksimal LAD darlığı içeren bir veya iki damar hastalığı (bu her iki grupta da aritmi resüsite edilmiş ani kardiyak ölüm veya ventriküler taşikardi şüphesine bağlı ise bu hastaları Klas I olarak düşünmek gerekmektedir)	Sınıf IIa
-İskemi belirtisinin olmadığı, skar dokusunun eşlik ettiği ventriküler taşikardilerde önerilmemektedir.	Sınıf III

Tablo 11: Başarısız PTCA’da KABG Endikasyonları

-Önemli oranda miyokard dokusunu risk altında bırakan tıkanıklık tehlikesi veya devam eden iskemi bulgusu -Hastada medikal tedaviye cevap vermeyen hemodinamik bozukluk	Sınıf I
-Önemli anatomik pozisyonda intrakoroner yabancı cisim -Geçirilmiş sternotomisi olmayan, koagülasyon sistem bozukluğu olan hastada hemodinamik kötüleşme	Sınıf IIa

-Geçirilmiş sternotomisi olan, koagülasyon sistem bozukluğu olan hastada hemodinamik kötüleşme	Sınıf IIb
-İskemi bulgusu olmayan hastalarda -Damar yapısı cerrahi için uygun olmayan ve/veya no reflow fenomenine bağlı olarak revaskülarizasyona uygun olmayan hastalarda önerilmemektedir	Sınıf III

KABG yapılan hastalara ilk 10 yıl içinde %10-20'sine tekrardan KABG gerekeceği tahmin edilmektedir (69). KAH ilerleyici bir hastalık olduğundan dolayı hastaların semptomları KAH açısından tekrardan değerlendirilmelidir. Bu hastalara tekrarlayan KABG gerekebilmektedir ve tekrar yapılan KABG operasyonu mortalitesi, %11,4 gibi yüksek mortaliteye sahip cerrahi bir işlemdir (70-71).

Tablo 12: Önceden Geçirilmiş KABG 'de Tekrar KABG Endikasyonları

-Maksimal tedaviye rağmen günlük hayatı engelleyen anjina pectoris -Patent bypass damarı olmayıp sınıf I endikasyonu olan yani sol ana koroner, sol ana koroner eşuvalanı veya 3 damar hastalığı olan hastalar	Sınıf I
-LAD anastomozu safen ven greftinde %50 den fazla darlık ve geniş miyokard dokusu	Sınıf IIa

2.3. Oksidatif Stres

2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri

Organizmada meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşmaktadır. Bu radikaller çoğunlukla oksijen, azot, karbon ve kükürt kökenlidirler (72). Bununla birlikte vücutta en sık karşılaşılan radikaller oksijen kaynaklıdır (73). Kararlı olmaları, zincir tepkimelerini başlatmamaları ve hücre proteinlerine bağlı halde bulunmaları

nedeniyle üç değerlikli demir (Fe^{+3}) ve iki değerlikli bakır (Cu^{+2}) gibi geçiş metalleri serbest radikal olarak kabul edilmezler (74).

Oksijen; organizmada adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi, oksidasyon tepkimeleri ve detoksifikasyonda önemli görev alırlar. Ancak bu kimyasal olaylar sırasında oksijen tek elektronları alarak serbest oksijen radikallerine ve çeşitli reaksiyonlar ile diğer reaktif oksijen türlerine dönüşebilmektedir. Sonuçta organizmada özellikle hücrelerin lipitleri, proteinleri ve deoksiribonükleik asitlerine (DNA) yönelik zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Reaktif oksijen türleri terimi, gerek serbest oksijen radikallerini gerekse bir kısım radikal olmayan oksijen kaynaklı ürünleri kapsayan bir terimdir (75-78) (Tablo 13).

Tablo 13: Bazı Reaktif oksijen Türleri (33)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($\text{OH}^{\bullet}$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Lipit Peroksil ($\text{LOO}^{\bullet}$)	Hipokloröz asit (HOCl)
Nitrik Oksit ($\text{NO}^{\bullet}$)	Lipit hidroperoksit (LOOH)
Süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet-}$)	Peroksinitrit (ONOO^-)
	Tekil oksijen ($^1\text{O}_2$)

2.3.1.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\bullet-}$) oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle meydana gelir (72). Mitokondriyal elektron transport sisteminde, oksijenin elektron alarak suya (H_2O) indirgenir. Bu ATP oluşum sürecinde, oksijenin yaklaşık olarak %1-3'ü süperoksit radikali olur (78).

2.3.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2); enzimatik (süperoksit dismutaz enzimi) veya enzimatik olmayan yollardan meydana gelebilmektedir (79). H_2O_2 lipitte çözünür olmasından dolayı hücre membranlarından rahatlıkla geçebilme özelliğine sahiptir. Paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz (72-76).

2.3.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları veya radyasyon maruziyetinden sonrasında meydana gelir (72, 76, 79). Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir (72).

2.3.2. Reaktif Azot-Oksijen Türleri

Nitrik oksit (NO) argininden nitrik oksit sentetazlar tarafından oluşturulur (80). Lipit zarlardan kolaylıkla hücre içine geçebilmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (81). Yüksek yoğunlukta oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşturabilmektedir (76, 82).

2.3.2.1. Hipokloröz Asit (HOCl)

Çeşitli etkenlere karşı savunma amaçlı meydana gelen olaylar ile beraber fagositer hücrelerde aktivasyon meydana gelir. Bu hücreler hızlı ve yoğun miktarda oksijen harcamaları sebebiyle bu duruma “solunum patlaması” adı verilir (75, 83). O_2 , H_2O_2 , OH^- , reaktif azot-oksijen türleri ve HOCl radikalleri solunum patlaması esnasında meydana gelmektedirler. Fagositer hücre aktivasyonu sırasında oluşan bu serbest radikaller savunma sisteminin bir parçası olup, yabancı mikroorganizmalara karşı vücudun korunmasında güçlü rol alırlar (76, 83).

2.3.3. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri

Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenleri oksidatif etkileşim sonucu hücrede harabiyete neden olabilmektedirler (84).

2.3.3.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Lipid peroksidasyonu, hücre organellerinin zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif harabiyetidir. Lipit peroksidasyonu bir kez başladığında zincir tepkimesi şeklinde devam etmekte ve sonuçta zarlardaki normal yapı bozulmakta ve hücre bütünlüğü korunamamaktadır (76, 77). Hücre membranlarının bütünlüğü lipid peroksidasyonu sonucunda bozulur ve hücre geçirgenliği artar (76-77, 84). Hücre içine aşırı kalsiyum girer ve fazla kalsiyum proteazları aktive ederek hücre hasarını hızlandırır. Ayrıca mitokondriyal zar bütünlüğünün bozulmasını daha fazla serbest radikal üretimi ve hasar şiddetinin artması takip eder (76, 84).

2.3.3.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin proteinlere etkisi, proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Lizin, prolin, histidin, metiyonin, arginin ve sistein gibi aminoasitler ve peptit bağları oksidatif harabiyete oldukça duyarlıdır. Oksidatif harabiyet sonucu proteinlerin temel yapısı bozulur, aminoasit yan zincirlerinde hidroksil ve karbonil grupları oluşur ve proteinler parçalanır. Böylece proteinlerin yapı ve fonksiyonu bozulur. Ayrıca proteinlerin proteolize yatkınlığı artar (76, 84, 85).

2.3.3.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlerin yapısında hasara yol açabilmektedir. Bu yapısal hasar DNA’da bazı değişiklikler ile kendini gösterir. Bu değişiklikler başlıca pürin, pirimidin bazları ile deoksiriboz şekerlerinde parçalanma ve DNA zincir kopmalarını kapsar. Oksidatif hasar sonucu DNA ve protein arasında çapraz bağlanma meydana gelebilir (86-88).

2.3.4. Antioksidan Savunma

Vücutta reaktif oksijen türlerinden oluşan oksidatif hasarın önlenmesinde, etkili antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Antioksidan sistem; enzimler, yağda ve suda çözünen radikal tutucuları ve metalleri bağlayan proteinleri içermektedir (73, 84, 89). (Tablo 14).

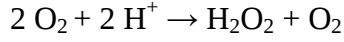
Tablo 14: Antioksidanlar

Enzimler	Radikal	Tutucular	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
	Yağda çözünenler	Suda çözünenler	
Süperoksit dismutaz	E vitamini	C vitamini	Ferritin (Fe)
Katalaz	Beta-karoten	Glutasyon	Transferrin (Fe)
Glutasyon peroksidaz	Bilirubin	Ürik asit	Laktoferrin (Fe)
Glutasyon redüktaz	Ubikinon	Sistein	Albumin (Cu)
Glutasyon S transferaz	Flavonoidler	Mannitol	Seruloplazmin (Cu)
Glu-6-fosfat dehidrogenaz	Melatonin		Miyoglobin (Fe)
	Lipoik asit		

2.3.4.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (84).

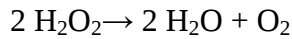
SOD



2.3.4.2. Katalaz

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Esas olarak peroksizomlarda bulunmasına rağmen, az miktarda mitokondri ve sitozolde de bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene parçalanmasında rol alır (75, 82-84).

Katalaz



2.3.4.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksitaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz

Glutasyon (GSH) glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Proteinlerdeki sülfidril gruplarının oksidasyona karşı korunması ve aminoasitlerin hücre içine taşınmasında görev alır. Glutasyon antioksidan molekül olarak reaksiyonlara doğrudan katılmakla birlikte antioksidan savunmada rol oynayan glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon transferaz gibi enzimlerin fonksiyonları için de gereklidir (84).

2.3.4.5. E Vitamini

E vitamini (α -tokoferol); serbest radikal zincir reaksiyonlarını enzim gereksinimi olmadan sonlandırır. Özellikle lipid peroksil radikallerine tek elektron vererek lipid

peroksidasyonunun sonlanmasında ve membran bütünlüğünün korunmasında görev alır (72, 78).

2.3.4.6. C Vitamini

Organizmada askorbik asit, dehidroaskorbikasite okside olmaktadır (46, 47). Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki göstermektedir (76) .

Askorbik asit $\rightarrow$ Askorbil radikali + E^-

Askorbil radikali $\rightarrow$ Dehidroaskorbik asit + E^- .

2.3.4.7. β -Karoten

Antioksidan etkisini; tekil oksijeni inaktive etmesi, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girmesi ve lipid peroksidasyonunu önlemesiyle göstermektedir (84,90).

2.3.4.8. Flavonoidler

Süperoksit veya lipid peroksit radikallerine elektron vererek, demir veya bakır gibi metalleri bağlayarak Fenton reaksiyonuna katılmalarını engelleyerek antioksidan etki gösterirler (76).

2.3.4.9. Diğer Antioksidanlar

Trasnferrin, ferritin, haptoglobulin, ürik asit, albumin ve bilirubin antioksidan olarak sayılmaktadır. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak, seruloplazmin ve albumin bakırı bağlayarak bu metallerin Fenton reaksiyonunu inhibe ederler. Hem metalloproteinini moleküler oksijen varlığında enzim aracısız oto okside olabilmekte ve sonuçta süperoksit iyonu oluşabilmektedir. Haptoglobulin hem metalloproteinini bağlamakta ve böylece otooksidasyonu inhibe etmektedir (91).

2.3.4.10. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçte ve oksidatif reaksiyonlarda meydana gelirler. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla vücuttan uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma sonucunda (oksidan/ antioksidan denge) oksidatif taraf lehine kayar ve dolayısıyla pek çok hastalığa yol açan oksidatif stres etkisini gösterir (92, 93).

2.3.5. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri

2.3.5.1. Endotel disfonksiyonu

Oksidatif stres sonucu etkilenmiş endotel hücreleri tarafından sentezlenen proenflamatuvar moleküller arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sayılabilir (94). Serbest oksijen radikalleri, NO inaktivasyonu ile vazomotor fonksiyonu değiştirebilirler (95). Endotel kaynaklı büyüme faktörlerinin artışı hücre proliferasyonuna ve apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına neden olurlar (96).

2.3.5.2. Ateroskleroz

Hiperlipidemi, DM, HT, sigara ve yaşlanma gibi ateroskleroz risk faktörleri endotel, düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden serbest oksijen radikallerinin salınımını artırır. Serbest oksijen radikalleri de vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna, adezyon molekülü ekspresyonuna, endotelde apoptoz, LDL oksidasyonu (okside LDL) ve MMP aktivasyonuna yol açarak aterogenez sürecinde etkin rol alırlar (97).

Aterogenezi başlatan olaylardan sorumlu tutulan mekanizmalardan biri de LDL'nin oksidatif değişimidir (98). LDL oksidasyonu serbest radikaller ve bazı enzimatik reaksiyonlarla meydana gelir. LDL oksidasyonu, damar duvarı mikro-ortamındaki anti-oksidanların tükendiği zaman meydana geldiği varsayılmaktadır (99). Ayrıca insan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde SOD aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir göstergesidir (100).

2.3.5.3. Hipertansiyon

Endotel ile ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit) vazodilatatör sistem ile vazokonstriktör sistem arasındaki dengenin bozulması hipertansiyona yol açmaktadır. Özellikle serbest oksijen radikali artışına bağlı NO yıkımındaki artış HT'da kritik rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada, HT'si olan olgularda oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidaz artışı gösterilmiştir (101-104). Hipertansif popülasyonda serum SOD aktivitesinde azalma olduğu bilinmektedir (105). HT'nin neden olduğu böbrek hasarı, kardiyak hipertrofi, ve inmede süperoksit anyonlar sorumlu tutulmaktadır (101).

2.3.5. Paroksonaz /Ariesteraz (PON1)

Paraoksonaz (PON) hem ariesteraz, hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidrolize eden serum esterazdır (106, 107). Enzim, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal gruptan olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının, çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. İnsan serum paraoksonazı (PON1), 43kDA molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir proteindir. PON1 hücre

membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler yoluyla HDL'ye geçer. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi ağırlığının %15'ini oluşturan karbonhidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (108).

Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (108-110). Paraoksonaz; Arilesteraz ve Diyazoksonaz aktivitelerine sahiptir (111). PON'un başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır: Bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve ayrıca lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumaktır (112).

2.3.5.1. Paraoksonaz Gen Ailesi

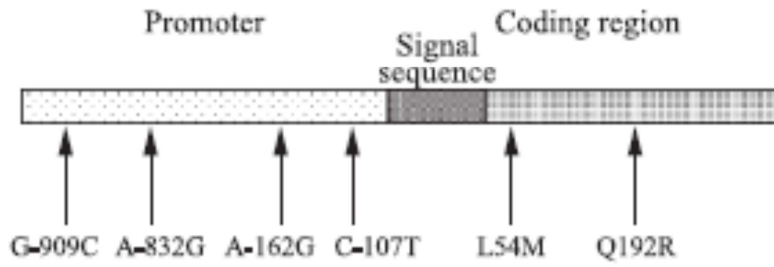
Paraoksonaz için ilgili insan geni HUMPPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata duyarlı hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır (113).

PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de bulunduğu immünohistokimyasal yöntemle kanıtlanmıştır (114).

Her üç gen 7. kromozomun q21 ve q22. bandları üzerinde yerleşmiş olup aminoasit düzeyinde % 65 oranında homoloji gösterirler (115). PON 1 geni; kodlayan bölgesi 9 ekzondan meydana gelmekte ve bazı polimorfizmler göstermektedir. Polimorfizmlerin özel bir formu tek nükleotid polimorfizmidir (TNP) ve genin kodlayan bölgesinde 2 adet TNP

görlür. Lösin/Metiyonin değişimi 55. konumda (L/M 55) ve Glutamin/ Arjinin değişimi 192. konumda (Q/R 192) görölmektedir (şekil 2).

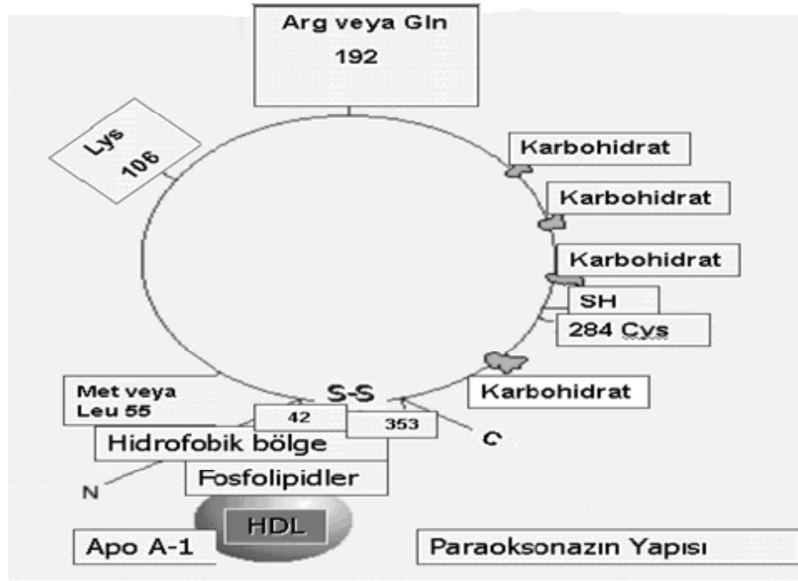
Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Polimorfik bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. PON1192R, paraoksonu altı kat daha hızlı hidroliz eder. PON1192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görölmez. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkilemekte ve PON1192Q alloenziminin koruyuculuğunu artırmaktadır (116, 117). M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi etkilemez ve nedeni ise enzimin düşük serum aktivitesi ve yoğunluğu ile bağlantılıdır (118).



şekil 2: PON1 geninin polimorfik bölgeleri

2.4.5.2. PON1'in Yapısı

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43000 dalton ağırlılığında, 354 aa'dan oluşan bir glikoproteindir. Ağırlılığının %15,8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (şekil 3). PON1'in aminoasit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görölür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin sıklık yapıda olmasına neden olmaktadır (şekil 3).



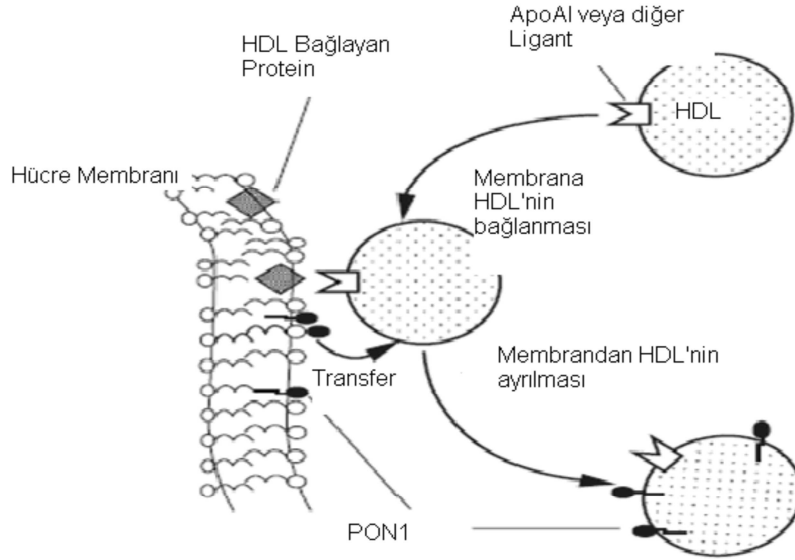
Şekil 3: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı

KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1(Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (119). PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapıdan oluşur. Her bir yaprak 4 beta tabakası içermekte ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu bulunmaktadır. Bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması geri dönüşümsüz olarak denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile reaksiyona girmektedir (120).

2.4.5.3. Pon1'in Hücrelerden Salınımı

Birçok faktör PON1 sekresyonunu etkileyerek serum düzeyinin değiştirdiğinden dolayı PON1 sekresyonu önemlidir. Lipoproteinlerin yokluğunda PON1 sekresyonu azalır. Hücrelerden sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu artırırken, LDL ve ApoA1 ise değiştirmez.

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşınca lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan scavenger reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid birimlere bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (Şekil 4) (113).



Şekil 4: Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi

2.4.5.4. PON1'in Fizyolojik Fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir.

HDL, LDL oksidasyonunu önleyebilmektedir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önemlidir. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğu düşünülmektedir. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucudur.

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı kanıtlanmıştır.

Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücre yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini önler, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive edilmesini sağlarlar.

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesterol araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir

Oksidatif sistemdeki $\text{Cu}^{1+}/\text{Cu}^{2+}$ iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir.

Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-K, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL-K yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir.

HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini yavaşlatmaktadır (121).

2.4.5.5. PON1 ve Ateroskleroz Arasındaki İlişki

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonaz'ın, okside olmuş lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik rolü olduğu yönündedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özellikleri ile ilgilidir. Aktif olan LDL'yi hidrolize eden PON1, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgi (fatty streak) oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir.

HDL bağımlı PON1, LDL oksidasyonu önlerken, makrofajları da oksidatif stresten korur (122). Aslında serum PON1 HDL'ye bağlı olduğu için başlıca görevi; HDL'yi oksidatif stresten korumaktır. PON enzimi olmayan ratlarda ateroskleroz riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. (123). Ayrıca PON1'in aterosklerotik lezyonlardaki lipid peroksitlerini de hidrolize ettiği gösterilmiştir (124). Ayrıca miyokard enfarktüsü geçirenlerde (125) ve familial hiperkolesterolemisi olanlarda (126) serum PON1 düzeyinin düşük

saptanması, araştırmaların PON1 ve ateroskleroz üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Dolayısıyla da PON1 192 gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar en çok ateroskleroza olan hasta grupları ile yapılmıştır. Koroner arter hastalığı ve PON1 192 gen polimorfizminin incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen, sonuçlar net değildir. Bazı alışmalarda BB genotipinin koroner arter hastalığında daha yüksek bir sıklıkta bulunduğundan dolayı PON1 192 gen polimorfizminin aterosklerozda bir risk faktörü olabileceği varsayımını doğurmuştur (127, 128). Bununla birlikte, PON1 192 gen polimorfizminin koroner arter hastalığında majör risk faktörü olmadığını belirten çalışma sayısı daha fazladır (129, 130).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar:

Çalışmaya Mart 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında kardiyoloji-kalp damar cerrahisi polikliniklerine başvuran olgular arasından seçildi. Koroner anjiyografi sonrası KABG operasyonu önerilen ve KABG yapılacak 34 hasta çalışma grubu, koroner anjiyografi sonrası koronerleri normal bulunan 30 hasta ise kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kalp yetersizliği, kronik akciğer hastalığı, neoplastik hastalık öyküsü olanlar, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca alkol, antioksidan ilaç kullananlar, tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalık, kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar ile çalışmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların ayrıntılı klinik ve laboratuvar bulguları gözden geçirildi. Bütün bireylerin boy ve kilo değerleri alındı. Vücut kütle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümünden elde edildi (kg/m^2). Halen aktif sigara içiyor olanlar sigara içimi pozitif olarak kabul edildi. Önceden antidiyabetik ilaç alanlar ile ölçülen kan şekeri >125 mg/dl olanlar diyabetik olarak değerlendirildi. Kan basıncı standart yöntemle ölçüldü. Önceden antihipertansif ilaç alanlarda hipertansiyonu var olarak değerlendirildi. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı.

3.2. Kan alınması ve Biyomarkırların Çalışılması:

Çalışma grubundaki hastalardan koroner anjiyografi ve 6 ay sonrası, kontrol grubundan ise koroner anjiyografi sonrasında heprainli tüplere 10 cc kan alınarak 3000 Rpm'de 10 dakika süreyle Hettich (Hettich Lab Technology, Tuttlingen, Germany) marka santrifüj cihazında santrifüj edildi. Daha sonra plazmaları ayrılıp -80 derecelik derin

dondurucuda serum PON, arilesteraz, total peroksit, lipid hidroperoksit, total oksidan ve antioksidan kapsite çalışılncaya kadar muhafaza edildi. Ayrıca alınan açlık venöz kanın bir kısmında da otomatik analiz cihazıyla (Aeroset, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) glikoz, lipit profilleri, üre, kreatinin ve tam kan sayımı yapıldı.

3.3. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerinin Ölçümü:

HDL-Kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılı antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu ölçümde serum paraoksonaz bazal aktivitesi sodyum klorürün yokluğunda bakıldı. Paraokson hidroliz (diethyl-p-nitrophenylphosphate) hızı, 371 derecede ve 412 nanometrede absorbans ortaya çıkan p-nitrophenol pH 8’de molar absorbsiyon katsayısından (17000/mol/l/cm) hesaplandı (134). PON aktivitesi ünite/litre (U/L) olarak ifade edildi.

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (135). Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir.

3.4 Total Oksidan ve Antioksidan Seviye ile Oksidatif Stres İndeksi Ölçümleri

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi; örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam çözünürlükleri ile orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanmaktaydı. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (131).

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçümde oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla toplam olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (132).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranıyla hesaplandı (133). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

3.5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümleri

Lipit hidroperoksit (LOOH) ölçümü, modifiye FOX2 Assay yöntemiyle gerçekleştirildi (138). Bu yöntemde lipid hidroperoksitler, reaksiyon ortamındaki ferröz iyonu ferrik iyonla oksitlerler. Ortamdaki ferik iyon kromojeni xilenol orange, ferik iyonla renkli kompleks molekül oluşturur ve oluşan bu renkli molekülün absorbansı 560 nm’de end point modda ölçülür. Kalibratör olarak çözünürlüğü bilinen taze hazırlanmış t-butylhydroperoxide standardı kullanılır.

3.6 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 11.5 paketi (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama standart sapma veya oran olarak ifade edildi. Veriler arasında eşit dağılımın olup olmadığı tek-örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t testi ve rakamsal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Çalışma gruplarının ilaç kullanımında fisher exact testi kullanıldı. CABG öncesi ve sonrası enzim aktiviteleri, oksidan ve antioksidan denge eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. PON ve arilesteraz aktivite düzeylerinin ile diğer parametrelerle olan ilişkisi Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Pearson korelasyon testinde anlamlı ilişki tespit edilen değişkenler lineer regresyon analizine dahil edildi. Tüm testler için “p” değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunda 34 ve cinsiyet olarak dengelenmiş kontrol grubunda 30 birey olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmişti. Her iki gruba ait temel klinik ve demografik özellikler tablo 15'te özetlenmiştir. Her iki grup temel klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş hariç anlamlı farklılık izlenmedi. KAH grubunda ortalama yaş 62.18 ± 11.03 yıl ve kontrol grubunda ise 52.67 ± 11.00 yıl olmak üzere KAH grubu daha yaşlı popülasyondan oluşmaktadır ($p < 0.05$). Ayrıca; glukoz, üre, kreatinin değerleri, -SH, PON ve arilesteraz aktiviteleri dışında diğer laboratuvar değerleri de gruplar arasında benzerdi (Tablo 15-16).

Hasta grubu kendi arasında operasyon öncesi ve sonrası değerler açısından karşılaştırıldığında; PON ve arilesteraz aktivitelerinde, cerrahi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu saptandı (Tablo 17). Ayrıca NKA ve hasta grubunun operasyon sonrası değerleri karşılaştırıldığında; enzim aktiviteleri arasındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla; PON aktivitesi, $139,25 \pm 61.80$ ile $128,13 \pm 76.27$, $p = 0.527$; arilesteraz aktivitesi, $158,72 \pm 36.15$ ile $155,64 \pm 43.35$, $p = 0.760$).

Klinik ve laboratuvar verileri ile enzim aktiviteleri arasında yapılan korelasyon analizinde; PON aktivitesiyle, arilesteraz, -SH ve TAS değerleri arasında; arilesteraz aktivitesiyle ise PON ve -SH değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon izlendi (Tablo 18).

PON ve arilesteraz aktivitelerinin bağımsız belirleyicilerini saptamak için, korelasyon analizinde anlamlı çıkan parametreler kullanılarak lineer regresyon analizi yapıldı.

Bu analizde; PON aktivitesinin bağımsız belirleyicisi olarak arilesteraz ve TAS; arilesteraz aktivitesini etkileyen faktörler olarak da -SH ve PON aktivitesi izlendi (Tablo 18).

Tablo 15: Kontrol ve hasta gruplarının bazal klinik değerleri

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
	(Grup 1) n=30	(Grup 2) n=34	p
Yaş, yıl	52.67 ± 11.00	62.18 ± 11.03	0.001
Cinsiyet , bayan (n)	18	15	0.205
Sigara kullanımı, n	11	10	0.537
Diabetes Mellitus , n	3	9	0.092
VKI (kg/m ²)	28.39 ± 4.55	29.14 ± 5.36	0.554
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.33 ± 12.24	121.32 ± 15.73	0.998
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77.00 ± 9.52	75.74 ± 10.60	0.619
Nabız (atım/dakika)	70.40 ± 12.54	74.88 ± 13.67	0.179
İlaç Kullanımı			
ASA (%)	5	12	0.092
ACE inhibitörü/ARB (%)	5	13	0.055
Beta-bloker (%)	2	6	0.185
Kalsiyum kanal blokeri (%)	0	1	1.00
Statin (%)	3	2	0.540
Nitrat (%)	0	3	0.241

ACE: angiotensin converting enzim, ARB: angiotensin resptör blokeri, ASA: asetil salisilik asit, VKI: vücut kitle indeksi

Tablo 16: Kontrol ve hasta gruplarının laboratuvar değerleri

	Kontrol grubu	çalışma grubu	p
	(Grup 1) n=30	(Grup 2) n=34	
Total kolesterol (mg/dl)	198.69 ± 60.00	202.80 ± 39.03	0.773
LDL (mg/dl)	115.35 ± 54.80	127.91 ± 35.98	0.331
HDL (mg/dl)	41.00 ± 8.79	40.77 ± 10.40	0.938
Trigliserid (mg/dl)	200.18 ± 120.52	166.38 ± 95.01	0.279
Glukoz (mg/dl)	108.47 ± 21.07	125.42 ± 40.13	0.044
Üre (mg/dl)	32.94 ± 8.13	42.32 ± 18.66	0.011
Serum kreatinin (mg/dl)	0.70 ± 0.16	0.96 ± 0.32	
<0.001			
Hemoglobin (g/dl)	13.62 ± 1.69	12.74 ± 2.25	0.084
Platelet sayısı (10 ³ /µL)	283.55 ± 89.55	251.53 ± 66.17	0.106
Beyaz hücre sayımı (10 ³ /µL)	9.01 ± 2.40	9.90 ± 3.19	0.220
Paraoksonaz aktivitesi (U/L)	139.25 ± 61.80	105.89 ± 61.46	0.035
Arilesteraz aktivitesi (U/L)	158.72 ± 36.15	138.10 ± 40.60	0.037
LOOH (µmol tBLOOH/L)	11.93 ± 7.60	14.77 ± 8.02	0.159
- SH (mmol/L)	0.41 ± 0.04	0.24 ± 0.07	
<0.001			
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	0.98 ± 0.26	0.94 ± 0.20	0.613

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, LOOH: lipid hidroperoksit, Tblooh: tert buthyl hidroperoksit, - SH: free sulfhidril grupları (total thiol), TAS: total anti-oksidan durum

Tablo 17: Bypass cerrahisi öncesi ve sonrası total oksidan, antioksidan durum, arilesteraz ve paraoksonaz aktivitelerinin karşılaştırılması

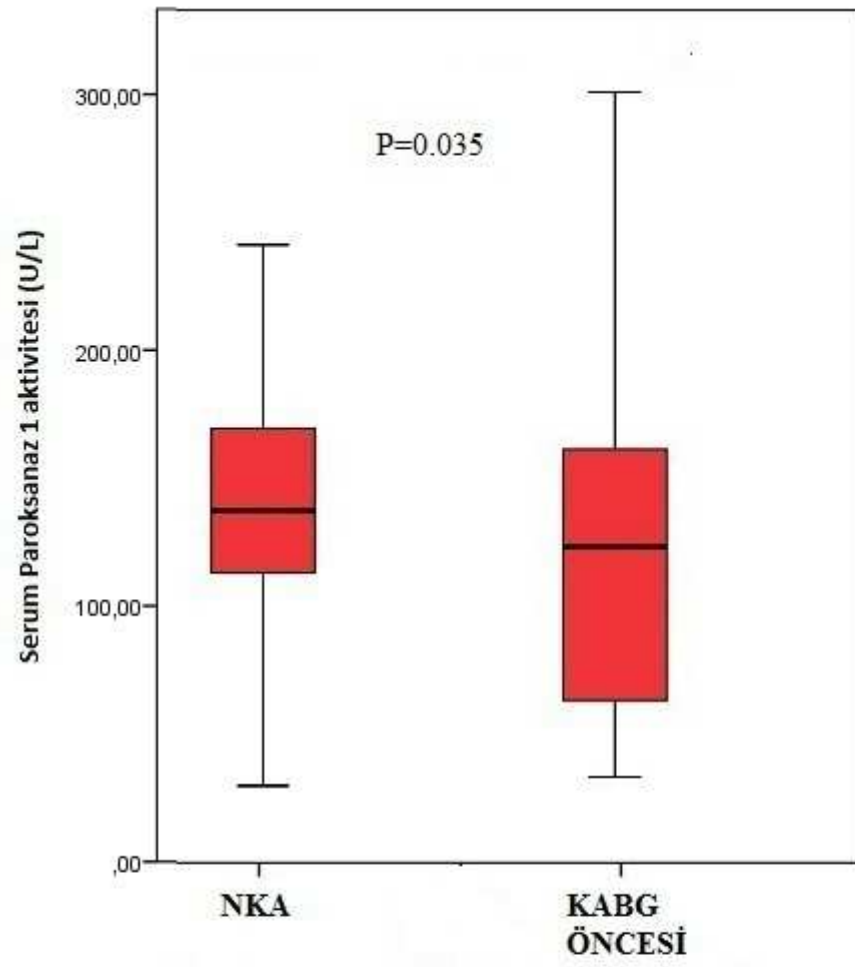
	KABG öncesi	KABG sonrası	p
Paraoksonaz aktivitesi (U/L)	105.89 ± 61.46	128.13 ± 76.27	0.094
Arilesteraz aktivitesi (U/L)	138.10 ± 40.60	155.64 ± 43.35	0.086
LOOH (µmol tBLOOH/L)	14.77 ± 8.02	10.51 ± 4.63	0.013
- SH (mmol/L)	0.24 ± 0.07	0.34 ± 0.07	
	<0.001		
TAS (mmolTrolox Equiv./L)	0.94 ± 0.20	0.98 ± 0.13	0.467

LOOH: lipid hidroperoksit, - SH: serbest sulfhidril grupları (total thiol), TAS; total anti-oksidan durum, tBLOOH: tert buthil hidroperoksit

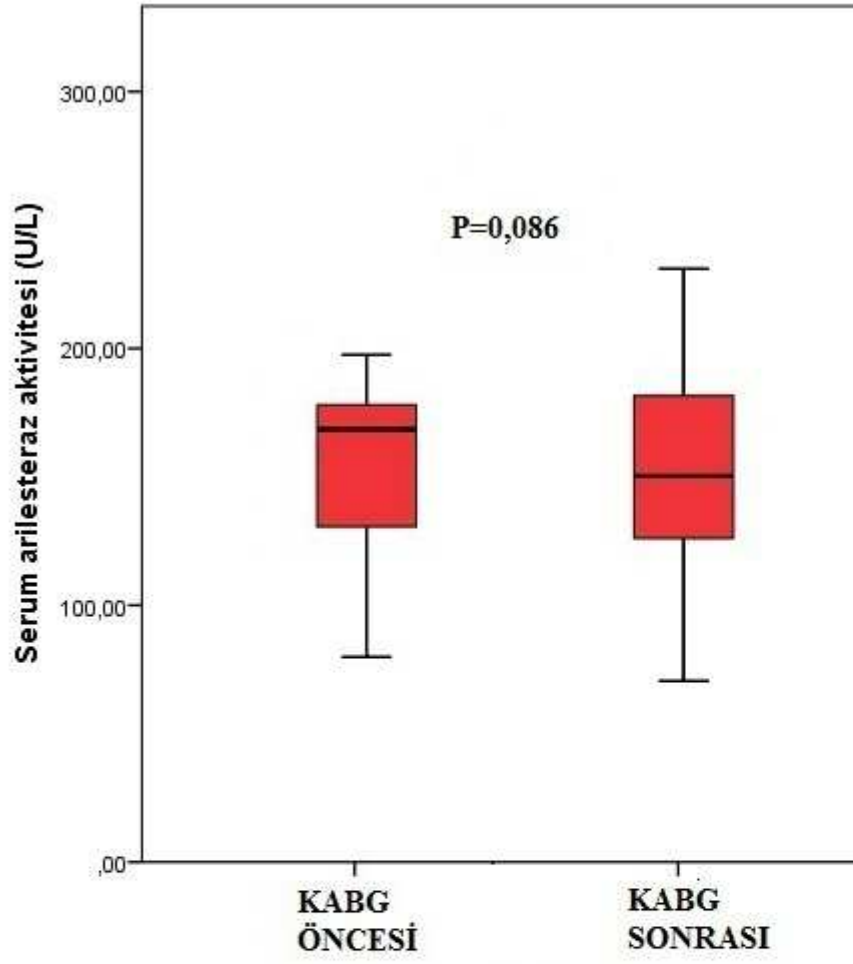
Table 18. Koroner Arter Hastalığı ve Normal Hasta Grubundaki PON, Arilesteraz aktivitesi, Klinik ve Laboratuar Parametrelerinin Korelasyon analizi

	Pearson korelasyon katsayısı	p değeri
PON		
Yaş	- 0.032	0.803
Glukoz	- 0.073	0.580
Üre	- 0.191	0.132
Kreatinin	- 0.025	0.843
ARİLESTERAZ		
Yaş	- 0.203	0.107
Glukoz	0.000	0.998
Üre	- 0.136	0.284
Kreatinin	- 0.090	0.480

PON, paroksonaz; - SH, serbest sulfhidril grupları (total thiol); TAS, total anti-oksidan denge



Şekil 5. Gruplar arası serum paroksanaz aktivite düzeylerinin analizi



Şekil 6. Gruplar arası serum arilesteraz aktivite düzeylerinin analizi

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada KABG öncesi ve 6 ay sonrası paraksonaz ve arilesteraz düzeylerini ve normal populasyon ile olan ilişkisi değerlendirildi. PON ve arilesteraz aktivitesi; KAH grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. PON ve arilesteraz aktivitesi anlamlı olmamamkla birlikte bypas cerrahisi sonrası artış göstermekteydi. Cerrahi sonrası değerlerle kontrol grubu değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Epidemiyolojik çalışmalar azalmış antioksidan ve artmış oksidan parametrelerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu desteklemektedir (6-7). HDL kolesterolünün antioksidan özelliği taşıdığı PON1 enzime bağlıdır (5). Koroner arter hastalığı olan 193 hasta, koroner anjiyografi ile NKA izlenen 83 birey ve 55 sağlıklı gönüllünün alındığı çalışmada; KAH'ı olanlarda serum PON ve arilesteraz aktiviteleri normal koronerleri olan ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir. Bu çalışmada KAH grubu, KAH yaygınlığına göre üç gruba ayrılmış, PON ve arilesteraz değerlerinin inin KAH varlığı ve yaygınlığının değerlendirilmesinde anahtar rol alabileceği ifade edilmiştir (139). Bizim çalışmamızda ise KAH grubu alt gruplara ayrılmadığı için enzim aktivitesi ile KAH yaygınlığı arasındaki ilişki saptanmadı. Ancak iskemik semptomları olan, KABG ile revaskülarize edilen hastaların 6 ay sonrası gibi uzun vadeli karşılaştırmayı göstermesi açısından anlamlıdır. Önceden bildirilen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmada da, KAH grubunda enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği, dengenin oksidatif tarafa doğru kaydığı izlendi.

AKS ile başvuran 170 hastanın alındığı çalışmada, KAH yaygınlığı ile PON aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. AKS hastalarında, serum PON ve arilesteraz aktivitelerinin düşük seyrettiği ve KAH ciddiyeti ile düzeylerinin ters orantılı olduğu

gözlemlenmiştir (140). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızdaki hasta sayısının az olması istatistiksel açıdan gücünü azaltmış olmakla birlikte KAH'da azalmış PON ve arilesteraz düzeylerinin saptanması açısından 2 çalışma uyumlu sonuçlar göstermiştir.

Aydın ve arkadaşları, KABG operasyonu yapılan 32 hastada, operasyon sonrası 5. gün paraoksonaz , –LOOH ve neopterin seviyeleri ile KABG operasyonu öncesi değerleri karşılaştırmışlar. Operasyon sonrası 5. günde paraoksonaz değerleri operasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalırken, –LOOH ve neopterin seviyelerinde ise artma gözlenmiştir (8). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada takip süresi daha kısa sürmüştür ve ayrıca farklı olarak; bizim çalışmamızda, –LOOH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, -SH düzeylerinde ise artma izlenmiştir. TAS, PON ve arilesteraz enzim aktivitelerinde izlenen artış ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum perioperatif dönemde oksidatif stresin ve inflamatuvar durumun arttığını, ancak uzun dönemde ise dengenin antioksidatif tarafa yöneldiğini göstermektedir.

Demirbağ ve arkadaşları; NKA, çıplak metal stent uygulanmış ancak restenoz olmayan ve stenti olup restenoz gelişmiş 3 grup arasında; PON ve arilesteraz aktivitelerini çalışmışlardır. Stent ile revaskülarize edilmiş KAH grubunda, normal koronerlere göre aktiviteleri düşük saptamışlardır (141). En düşük düzeyleri ise stent restenozu izlenen grupta izlemişlerdir. Ancak; perkütan olarak revaskülarize edilmiş olsa da, KAH grubunda, kontrol grubuna göre PON ve arilesteraz aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiş olması, bizim çalışmamızdan olan farklılığıdır. Çünkü biz cerrahi sonrası enzim aktivite düzeylerini, değerler daha düşük olmakla birlikte, kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta saptamadık. Başka bir ifadeyle, cerrahi ile revaskülarize edildiğinde, bu enzim aktivitelerinin normal koronerlere sahip olanlara yaklaştığı izlendi.

Çalışmanın sınırlamaları:

Çalışmamızın sınırlılıkları değerlendirildiğinde; hasta sayısının azlığı, hastaların egzersiz kapasiteleri ve diyet alışkanlıklarının değerlendirilmemiş olması, KAH yaygınlığıyla enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonun yapılmamış olması en önemli sınırlamalarıdır. Ayrıca ciddi KAH olup cerrahi uygulanmayan veya perkütan revaskülarizasyon yapılan grupla karşılaştırılması, cerrahinin etkisini daha net olarak gösterebilirdi. İlave olarak; kan numune alma aralıklarının az olması, bypass işleminin özellikleri hakkında verinin olmaması, daha uzun klinik ve laboratuvar takipli sonuçlarının olmaması çalışmanın diğer sınırlayıcı nedenleri arasında yer almaktadır.

Sonuç:

KABG işleminin 6 aylık takip süresince PON ve arilesteraz aktivite düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak, aktivite değerlerini etkileyen çok sayıda faktör olduğundan, bu sonuca kesin olarak varmak uygun olmayacaktır. Çalışma sonuçlarının daha uzun takip süreli ve daha çok hasta katılımlı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Amouyel P, ArveilerD, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents.Circulation1994; 90: 583-612.
- 2- Ross R. Thepathogenesis of atherosclerosis – an update. NEngl J Med1986; 314:488-500.
- 3-Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. Atherosclerosis 1996; 124 (Suppl) : S11 -20.
- 4-Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. Stroke1997; 28: 83-7.
- 5-Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, PomettaD. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. Eur J Biochem 1993;211:871–9.
- 6- Vekic J, Kotur-Stevuljevic J, Jelic-Ivanovic Z, SpasicS, Spasojevic-Kalimanovska V, Topic A, et al. Association of oxidative stres and PON1 with LDL and HDL particle size in middle-aged subjects. Eur J ClinInvest2007; 37: 715-23.
- 7- Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. ClinBiochem 2006; 39: 794–803.

- 8- Aydın S, Hazar A, Koçarslan A, Kuçuk A, Kaya Z, Yuce H, Eser İ, Aksoy N, Goz M, Yalcın Ş. Oxidative stres and inflamation increased in first five days in coronary artery bypass surgery, *Acta Medica Mediterranea*, 2013, 29: 269.
- 9- Yancy CW: Heart Disease in Varied populations. In: Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine Ed: Braunwald E. Elsevier Saunders Comp, 8th edition, 2008, pp:23-34.
- 10- Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R: Clinical significance of coronary arterial ectasia. *American Journal of Cardiology*, 37: 217-222,1976.
- 11-Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. TEKHARF çalışması 2009, <http://tekharf.org/2009/bolum2.pdf>. Erişim: 01.02.2010.
- 12-Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-proneplaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst'stheHeart*, New York: McGraw-Hill. 2004;1123–39.
- 13-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868-74.
- 14-Ross R. Thepathogenesis of atherosclerosis. *Nature*. 1993; 362:314–488.
- 15-Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innateand adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *CircRes*. 2002;91: 281–95.
- 16-Framingham Heart Study, National Heart, and Blood Institute, update: December 2002.
- 17-Schildkraut JM, Myers RH, Cuooles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in theFramingh Study. *Am J Cardiol* 1989; 15: 555-9.
- 18-Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobaccouse (first of two parts). *NEJM* 1994;330:9.07-69

- 19-Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA*. 2001; 286:436-41.
- 20-Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA*. 2003; 290: 86-97.
- 21-Glynn RJ, L'Italien GJ, Seso HD, et al. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic bloodpressure. *Hypertension* 2002; 39: 105-10.
- 22-Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:1291-7.
- 23-Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-39.
- 24-GuK, Cowie C, Haris M. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999; 281:1291-7.
- 25-KingH, Aubert RE, Herman WH Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
- 26-Boyacı A, Boyacı B. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem. *Türk Kardiol Sem*. 2003; 3: 116-28.
- 27-Haffner S, Cassells HB. Metabolic syndrome-a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5: 359-70.
- 28-Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105:1135-43.

- 29-Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Wide spread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002; 347:5-12.
- 30-Welch GN, Loscalzo J:Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:1042, 1998.
- 31-Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population—relation to environmental and genetic determinants. *ThrombHaemost*. 1998; 80: 805-10.
- 32-Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*. 1999; 100:736-42.
- 33-Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98: 2980-7.
- 34-Sharp RJ, Perugini, Marcovina SM, McCormick SP: A synthetic peptide that inhibits lipoprotein (a) assembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 502-7.
- 35-Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multisepparadigm. *Cell*. 1994; 76: 301-14.
- 36-Nakashima Y, Plump AS, Rames EW, Breslow JL, Ross R. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 133-40.
- 37-Werb Z, Banda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J ExpMed*. 1980; 152:1340-57.
- 38-Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of

atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355-74.

39-Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G et al: Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997; 100:2680-90.

40-McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1307-15.

41-Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92: 657-71.

42-Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB III, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-1189.

43-Mark DB, Nelson CL, Califf RM et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994 May;89(5):2015-25.

44-Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2439-45.

45-Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1996 Sep 1;78(5):516-9.

46-Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):563-70.

- 47-Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H, Burckhardt D, Burkart F. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Feb;87(2):309-11.
- 48-Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982 Nov 27;2(8309):1173-80.
- 49-Myocardial infarction and mortality in coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl j Med* 1984;10: 750-758.
- 50-Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1293-304.
- 51-Shah PJ, Gordon I, Fuller J, Seevanayagam S, Rosalion A, Tatoulis J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg*2003;126:1972-7.
- 52-Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-9.
- 53-Loop FD. Internal-thoracic-artery grafts. Biologically better coronary arteries. *N Engl J Med* 1996;334:263-5.
- 54-Fiore AC, Naunheim KS, Dean P, Kaiser GC, Pennington G, Willman VL, et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *Ann Thorac Surg*1990;49: 202-9.
- 56-Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, Fuller JA, Skillington PD, Goldblatt JC, et al. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience-clinical and angiographic results.

Ann Thorac Surg 2002;73: 143-8. 56-Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77: 93-101.

56-Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77: 93-101.

57-Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt PL, Larsen PB, Kurlansky PA, et al. Seventeen-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. Ann Thorac Surg 1990;49: 195-201.

58-Modine T, Al-Ruzzeh S, Mazrani W, Azeem F, Bustami M, Ilsley C, et al. Use of radial artery graft reduces the morbidity of coronary artery bypass graft surgery in patients aged 65 years and older. Ann Thorac Surg 2002;74: 1144-7.

59-Dewar LR, Jamieson WR, Janusz MT, Adeli-Sardo M, Germann E, MacNab JS, et al. Unilateral versus bilateral internal mammary revascularization. Survival and event-free performance. Circulation 1995;92(9 Suppl):II8-13.

60-Ochiai M, Ohno M, Taguchi J. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances-differences to internal mammary arteries and saphenous veins. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:453-8.

61-Kitamura S, Kawachi K, Seki T. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a alive conduit. Circulation 1988;78(Suppl 1):1129-39.

62-He GW. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: Biological characteristics, functional classification, and clinical choice. Ann Thorac Surg 1999;67: 277-84.

63-Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71.

64-Zeraba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non-Q wave and Q wave myocardial infarction: The limited role of non-invasive testing. *Coronary Artery Disease* 1994;5: 1009-18.

65-Gok H: Klinik Kardioloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:273-321.

66-Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:1168–1176.

67-Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151–1158.

68-Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation* 2002;106:2346–2350.

69-Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Gill CC, Golding LA, Gibson C, et al. Predictors of reoperation after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 811-21.

70-FitzGibbon GM, Leach AJ, Kafka HP, Keon WJ. Coronary bypass graft fate: long-term angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1075-80.

71-He GW, Acuff TE, Ryan WH, He YH, Mack MJ. Determinants of operative mortality in reoperative coronary artery bypass grafting. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1995; 110: 971-8.

- 72- Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2004; 25: 138.
- 73- Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000; 16 (7-8) : 716–18.
- 74- Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1988; 63 (4) : 381–8.
- 75- Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*. 1998; 201 (8) : 1203–9.
- 76- Smith C, Marks AD, Lieberman M. Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Bölüm 24. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım Kitabında. İnal ME, Atık U, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). İkinci baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 439–57.
- 77- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personel view. *Nutr Rev*. 1994; 52 (8 Pt 1) : 253–65.
- 78- Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006; 97 (6) : 1634–58.
- 79-Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*.1993; 49 (3) : 481–93.
- 80- Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26 (4) : 190–5.
- 81- Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 890 (1) : 301–11.
- 82- 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.
- 83- De Coursey TE, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62 (19-20) : 2173–93.

- 84- Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. Biyokimya Kitabında. Grdl F, Ademoğlu E (editrler). Nobel Tıp Kitapevleri Birinci baskı 2006: 829–35.
- 85- Glbahar . Protein oksidasyonunun mekanizması, nemi ve yaşlılıkla ilişkisi. Trk Geriatri Dergisi 2007 (10) : 101: 43–8.
- 86- Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. Bioessays. 2004;26 (5) : 533–42.
- 87- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. FASEB J. 2003; 17 (10) : 1195–214.
- 88- Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutat Res. 2004; 567 (1) : 1–61.
- 89- Percival M. Antioxidants. Clinical Nutrition Insights. 1998; 31: 1–4.
- 90- Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. J Nutr. 1989; 119 (1) : 109–11.
- 91- Szmen EY. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Szmen EY (editrler). Palme Yayıncılık. 2002: 665–74.
- 92- Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192 (2) : 656–7.
- 93- Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stres and severity of depresion. Acta Neuropsychiatr. 2004; 16 (4) : 200–3.
- 94- Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res. 1999; 85 (8) : 753–66
- 95- Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. Curr Opin Pharmacol. 2005; 5 (2) : 160–4.
- 96- Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. Circ Res. 2000; 87 (3) : 179–83.

- 97- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (3A) : 7–11.
- 98- Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 811 (15) : 88–99.
- 99- Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8 (5) : 268–74.
- 100- West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21 (2) : 189–94.
- 101- Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (2) : 216–21.
- 102-Suzuki H, Swee A, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension.* 1995; 25 (5) : 1083–9.
- 103-Swee A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension.* 1997; 30 (6) : 1628–33.
- 104-Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97 (8) : 1916–23.
- 105- Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1996; 10 (5) : 305–9.

- 106- Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. Clin Sci 2001; 42: 146-150.
- 107- Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. J Toxicol and Environ Health 1993; 40: 337-346.
- 108- Öztürk H. Diabetes Mellitus'da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008.
- 109- Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. Genomics 1996; 33: 498-509.
- 110- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 69-76.
- 111- Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? Med Clin (Barc) 2003;121:537-48.
- 112- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkei W, Durrington PN. The effect of the human serum paraoxonase and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. FEBS Letters 1998; 423: 57-60.
- 113- Deakin S, James R. W. Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I Clinical Science (2004) 107, 435-447.
- 114- Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. J Biol Chem 1946;164:271-89.

- 115- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. (1996). The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*. 33(3):498-507.
- 116- Jay W. Heinecke¹ and Aldons J. Lusis Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? *Am. J. Hum. Genet.* 62: 2024, 1998.
- 117- Schmidt H. Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotidb atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 29: 2043– 2048; 1998.
- 118- Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995;96: 3005-3008.
- 119- Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik Önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 26 (2) 75-80, 2004.
- 120- Harel, M, Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. Structure and evolution of the serum Paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.*2004: 11, 412–419.
- 121- Ekmekçi Ö, Donma O., Ekmekçi H. Paraoksonaz *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 35(2), 2004.
- 122- Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1 knockout mice. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(6):774-84.
- 123- Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature.* 1998;394(6690):284-287.
- 124- Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2000;101(21):2510-2517.

- 125- McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. Clin Chem. 1986;32(4):671-673.
- 126- Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis. 1991;86(2-3):193-199.
- 127- Imai Y, Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. Atherosclerosis. 2000;149(2):435-442.
- 128- James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000;101(19):2252-2257. 51.
- 129- Gardemann A, Philipp M, Hess K, Katz N, Tillmanns H, Haberbosch W. The paraoxonase Leu Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. Atherosclerosis. 2000;152(2):421-431.
- 130- Turban S, Fuentes F, Ferlic L, Brugada R, Gotto AM, Ballantyne CM, et al. A prospective Study of Paraoxonase Gene Q/R192 Polymorphism and Severity, Progression and Regression of Coronary Atherosclerosis, Plasma Lipid Levels, Clinical Events and Response to Fluvastatin. Atherosclerosis. 2001;154(3):633-640.
- 131- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clinical Biochemistry, 37 (2004) 277-285.
- 132- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 38(12):1103-11, (2005).
- 133- Harna M, Harna M, Kocyigit A, Erel O.. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. Mutat Res. 2005 May 2;583(1):49-54. Epub 2005 Mar 26.

- 134- Eckerson HW, Wyte CM, La D, et al. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1126-1138.
- 135- Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur Clin Chem Clin Biochem*, 30: 391–5, (1992).
- 136- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82: 70–7.
- 137- Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hyochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993;121(2):257– 62.
- 138- Arab K, Steghens JP. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol Orange method. *Anal Biochem*, 2004; 325:158-63.
- 139-Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2006 Nov;36(11):779-87. PubMed PMID: 17032345.
- 140-Senturk T, Sarandol E, Gullulu S, Erdinc S, Ozdabakoglu O, Ozdemir B, Baran I, Arslan S, Aydinlar A. Serum arylesterase activity is negatively correlated with inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi Med J*. 2009 Mar;30(3):334-9. PubMed PMID: 19271059.
- 141-Demirbag R, Sezen Y, Yeşilay AB, Bas M, Yildiz A, Guntekin U, Aksoy N. Paraoxonase and arylesterase activities in stent restenosis in bare metal stent. *Coron Artery Dis*. 2011 Aug;22(5):289-93. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283458a7d. PubMed PMID: 21394024.

