



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

**DERİN VEN TROMBOZU HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU,
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON SÜREÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ İLE HASTALIĞIN RİSK FAKTÖRLERİ VE TANISI
İÇİN ALTERNATİF BELİRTEÇLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Aydın TOPAL

Ankara, 2021

PDF Eraser Free





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ TIBBİ

BİYOKİMYA KLİNİĞİ

**DERİN VEN TROMBOZU HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU,
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON SÜREÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ İLE HASTALIĞIN RİSK FAKTÖRLERİ VE TANISI
İÇİN ALTERNATİF BELİRTEÇLERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Aydın TOPAL

Tez DanıŐmanı

Doç. Dr. Salim NEŞELİOĞLU

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sürekli bilgisi ve deneyimi ile bana her türlü desteği veren ve bu çalışmamda beni yönlendirip çıkan problemlerin çözümünde bana yardımcı olan tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Salim Neşelioğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktararak desteklerini esirgemeyen ve bizleri çok yönlü olarak yetiştirmeye çabalayan, tıbbi biyokimya uzmanlığının yanı sıra akademik bir vizyon da kazandırmaya çalışan kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özcan EREL, Prof. Dr. Fatma Meriç YILMAZ, Prof. Dr. Gülsen YILMAZ, Doç. Dr. Turan TURHAN, Doç. Dr. Sevilay SEZER, Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU, Doç. Dr. Ceylan BAL, Doç. Dr. Serpil ERDOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Merve Ergin TUNCAY'a;

Kalp Damar Cerrahi Bölümü Sayın Uzm. Dr. Gökay DENİZ ve Uzm.Dr Ferit KasıMZade ve Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Bölümü değerli uzmanlarımıza;

Biyokimya uzmanlığı adına bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bu meslekte yetişmemi sağlayan, aydınlatıcı fikirleri ve yaklaşımları ile örnek olan değerli uzmanlarımıza;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve kalıcı dostluklar edindiğim değerli asistan arkadaşlarım ve kıymetli arkadaşlarım Erbay ASUTAY, Erkan ÇELİK'e

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Şerife TOPAL ve canım çocuklarım Nedim Miran TOPAL, Robin TOPAL, Havin Ece TOPAL ve değerli kardeşim Uzm.Dr. Mehmet Ali TOPAL'a;

En içten sonsuz sevgi, saygı, teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Aydın TOPAL

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|--|------|
| İÇİNDEKİLER..... | i |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | iv |
| TABLolar LİSTESİ..... | vi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT | xii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Alt Ekstremitte Venöz Sistem Anatomisi..... | 2 |
| 2.1.1. Alt Ekstremitte Venöz Sistem Anatomisi..... | 2 |
| 2.1.2. Baldır Venleri..... | 2 |
| 2.1.3. Alt Ekstremitte Yüzeysel Venleri..... | 3 |
| 2.2. Venöz Sistem Histolojisi ve Morfolojisi..... | 4 |
| 2.3. Venöz Tromboembolizm..... | 4 |
| 2.3.1. Epidemiyolojisi..... | 4 |
| 2.3.2. Venöz Tromboembolizm Patofizyolojisi..... | 6 |
| 2.3.2.1 Venöz Staz..... | 7 |
| 2.3.2.2. Endotel Hasar..... | 8 |
| 2.3.2.3. Hiperkoagülopati..... | 8 |
| 2.3.2.3.1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri..... | 9 |
| 2.3.2.3.2. Edinsel Trombofili Nedenleri..... | 10 |
| 2.3.3. Venöz Tromboz Nedenleri..... | 10 |
| 2.3.4. Risk Faktörleri..... | 11 |
| 2.3.5. Derin Ven Trombozu Kliniği ve Tanısı..... | 13 |
| 2.3.6. Tanı Yöntemleri..... | 14 |
| 2.3.6.1. D-Dimer..... | 15 |
| 2.3.6.2. Doppler Ultrasonografi..... | 16 |
| 2.3.6.3. Spiral Tomografi..... | 15 |
| 2.3.6.4. Kontrast Venografi..... | 16 |

| | |
|---|----|
| 2.3.6.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme..... | 16 |
| 2.3.7. Hasta Yönetimi ve Tedavi..... | 16 |
| 2.3.7.1. Antikoagülan İlaçlar..... | 17 |
| 2.3.7.2. Standart Unfraksiyone Heparin..... | 17 |
| 2.3.7.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin | 17 |
| 2.3.7.4. Trombolitikler | 17 |
| 2.3.7.5. Cerrahi Trombektomi..... | 18 |
| 2.3.8. Derin Ven Trombozunun Sonuçları..... | 18 |
| 2.3.9. Venöz Tromboembolizmin Nüksü..... | 18 |
| 2.4. Oksidatif Stress..... | 19 |
| 2.4.1. Serbest Oksijen Radikali Türleri..... | 21 |
| 2.4.2. Serbest Radikallerin Hücrelerdeki Etkileri..... | 22 |
| 2.4.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Metabolik Etkileri..... | 22 |
| 2.4.4. Oksidatif Stresi Gösteren Parametreler..... | 22 |
| 2.4.4.1. Total Lipit HidroPeroksit..... | 23 |
| 2.4.4.1.1. Oto-oksidasyon..... | 23 |
| 2.4.4.1.2. Foto-oksidasyon..... | 23 |
| 2.4.4.1.3. Enzimatik oksidasyon..... | 23 |
| 2.4.5. Serbest Tiyoil..... | 24 |
| 2.4.6. Tiyoil Disülfid Homeostazi..... | 25 |
| 2.4.7. İskemik Modifiye Albümin..... | 26 |
| 2.5. Normal Endotel Yapısı ve Fonksiyonları..... | 27 |
| 2.5.1. Endotel Disfonksiyonu..... | 28 |
| 2.6. İnflamatuvar Sürec Belirteçleri..... | 29 |
| 2.6.1. Seruloplazmin..... | 29 |
| 2.6.2. Myeloperoksidaz..... | 30 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 33 |
| 3.1. Deney Protokolü..... | 33 |
| 3.1.1. Hasta Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri..... | 34 |
| 3.1.2. Sağlıklı Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri..... | 34 |
| 3.1.3. Her İki Grup İçin Dışlama Kriterleri..... | 34 |
| 3.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler..... | 35 |

| | |
|--|----|
| 3.2.1. Nitrik Oksit Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 35 |
| 3.2.2. Nitrozotiyol İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 35 |
| 3.2.3. Tiyol Disülfid Homeostazı İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 36 |
| 3.2.4. Ferroksidaz İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 36 |
| 3.2.5. Lipidhidroperoksit İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 36 |
| 3.2.6. Myeloperoksidaz Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 37 |
| 3.2.7. İmmün Modifiye Albumin Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar..... | 37 |
| 3.3. Cihazlar..... | 37 |
| 3.4. Yöntemler..... | 37 |
| 3.4.1. Serum Nitrik Oksit Düzeylerinin Ölçümü..... | 38 |
| 3.4.2. Total Nitrit ölçümü..... | 39 |
| 3.4.2.1. Nitrit Düzeyinin Hesaplanması..... | 39 |
| 3.4.3. Serum Nitrozotiyol Düzeylerinin Ölçümü..... | 39 |
| 3.4.4. Serum Tiyol Disülfid Homeostaz Düzeylerinin Ölçümü..... | 39 |
| 3.4.4.1. Toplam Tiyol kiti..... | 40 |
| 3.4.4.2. Doğal Tiyol kiti..... | 40 |
| 3.4.4.3 Disülfid Düzeyi hesaplanması..... | 40 |
| 3.4.4.4 % disülfid / tiyol oranı hesaplanması..... | 40 |
| 3.4.5. Serum Ferroksidaz Düzeylerinin Ölçümü..... | 40 |
| 3.4.6. Serum Lipid hidroperoksit Düzeylerinin Ölçümü..... | 41 |
| 3.4.7. Serum İmmün Modifiye Albumin Düzeylerinin Ölçümü..... | 41 |
| 3.4.8. Serum Myeloperoksidaz Düzeylerinin Ölçümü..... | 41 |
| 3.4.9. D-Dimer..... | 42 |
| 3.4.10. Albumin ölçüm yöntemi..... | 42 |
| 3.4.11. Hemoglobin ölçüm yöntemi..... | 42 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz..... | 42 |
| 4. BULGULAR..... | 44 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ..... | 52 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 61 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 63 |
| 8. EKLER..... | 75 |
| Ek 1. Etik Kurul Onay..... | 75 |
| Ek 2. Özgeçmiş..... | 78 |

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------------------------|---|
| ABSU | : Absorbans ünite |
| ACCP | : American college of chest physicians |
| ALB | : Albumin |
| APTT | : Aktivite plazma trombin zamanı |
| Cat | : Katalaz |
| CK-MB | : Kreatin kinaz-mb |
| cm | : Santimetre |
| Cp | : Seruloplazmin |
| DMAH | : Düşük molekül ağırlıklı heparinler |
| DTNB | : 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit |
| DVT | : Derin ven trombozu |
| ED | : Endotelial disfonksiyon |
| EDHF | : Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör |
| GSH | : Glutasyon redükte |
| GSH-Px | : Glutasyon peroksidaz |
| HGB | : Hemoglobin |
| HO· | : Hidroksil radikali |
| H₂O₂ | : Hidrojen peroksit |
| HOCl | : Hipokloröz asit |
| HOONO | : Peroksinitrit |
| IMA | : İskemik modifiye albümin |
| IV | : İntra venöz |
| KVC | : Kardiyovasküller cerrahi |
| KVH | : Kardiyovasküller hastalık |
| LOOH | : Lipid hidroperoksit |
| MDA | : Malondialdehit |

PDF Eraser Free

| | |
|------------------------|--------------------------------------|
| ml | : Mililitre |
| MRI | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| MPO | : Myeloperoksidaz |
| NO | : Nitrik oksit |
| NOs | : Nitrik oksit sentaz |
| O₂- | : Süper oksit anyonu |
| OROO | : Peroksil radikali |
| p | : Anlamlılık düzeyi |
| PAI-1 | : Plasminojen aktivator inhibitörü-1 |
| PE | : Pulmoner emboli |
| PI₂ | : Prostosiklin |
| PGH₂ | : Prostaglandinler |
| r | : Pearson korelasyon katsayısı |
| RNS | : Reactive nitrogen species |
| ROS | : Reactive oxygen species |
| ROT | : Reaktif oksijen türleri |
| RSNO | : Nitrozotiyoller |
| RNS | : Reactive nitrogen species |
| SD | : Standart sapma |
| SOD | : Süperoksit dismutaz |
| SOR | : Serbest oksijen radikali |
| USG | : Ultrasonografi |
| TDH | : Tiyol disülfid homeostazı |
| t-PA | : Doku plasminojen aktivatörü |

| | | |
|----------------|---|----|
| TABLO 1 | : Virchow triadına uygun, venöz tromboembolizme neden olan patofizyolojik mekanizmalar..... | 6 |
| TABLO 2 | : Antikoagülan faktörler ve doğal prokoagülanlar | 8 |
| TABLO 3 | : Derin ven trombozun risk faktörleri..... | 12 |
| TABLO 4 | : Well's skorlaması..... | 14 |
| TABLO 5 | : Sık Karşılaşılan radikaller, simgeleri ve özellikleri..... | 21 |
| TABLO 6 | : Nitrik oksit ölçümünde numune ve körde bulunan reaktif miktarlar | 38 |
| TABLO 7 | : Hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel olarak değerlendirilmes.. | 44 |
| TABLO 8 | : Parametreler arası korelasyon analizi... .. | 50 |

| | | |
|----------|---|----|
| Şekil 1 | : Sağ alt ekstremitte derin venöz sistem anatomisi..... | 3 |
| Şekil 2 | : Büyük safen ven (A) ve küçük safen ven (B)..... | 4 |
| Şekil 3 | : Derin ven trombozlu şüpheli hastalarda tanı algoritması..... | 15 |
| Şekil 4 | : Derin ven trombozun sonuçları..... | 18 |
| Şekil 5 | : Oksidatif stres..... | 20 |
| Şekil 6 | : Oksidatif stres denge sistemi..... | 20 |
| Şekil 7 | : Seruloplazminin moleküller yapısı..... | 30 |
| Şekil 8 | : Solunum patlaması sırasında SOR oluşumu..... | 31 |
| Şekil 9 | : Hasta ve kontrol grubu serum ferrokسيداز düzeyi karşılaştırması..... | 45 |
| Şekil 10 | : Hasta ve kontrol grubu serum NOx düzeyi karşılaştırması..... | 45 |
| Şekil 11 | : Hasta ve kontrol grubu serum nitrozotiyol düzeyi karşılaştırması..... | 46 |
| Şekil 12 | : Hasta ve kontrol grubu serum LOOH düzeyi karşılaştırması..... | 46 |
| Şekil 13 | : Hasta ve kontrol grubu serum tiyol düzeyi karşılaştırması..... | 47 |
| Şekil 14 | : Hasta ve kontrol grubu serum total tiyol düzeyi karşılaştırması..... | 47 |
| Şekil 15 | : Hasta ve kontrol grubu % Disülfid /Nativ Tiyol oranı karşılaştırması..... | 48 |
| Şekil 16 | : Hasta ve kontrol grubu serum D-Dimer düzeyi karşılaştırması..... | 48 |

Derin Ven Trombozu (DVT), patofizyolojisinde günümüzde geçerliliği devam eden mekanizma 19. Yüzyıl başlarında ünlü patolog Virchow tarafından venöz staz, damar endotel hasarı ve hiperkoagülabilité olarak tanımlanıp, tüm bunların esas temelini inflamatuvar mekanizmalar oluşturmaktadır. Bundan dolayı oluşan oksidatif stres ve endotelial hasar multifaktöriyel olarak lümen içerisinde tromboz oluşmasına ve buna bağılı olarak DVT'nin en önemli komplikasyonu olan pulmoner emboli (PE)'ye neden olur. PE, mortalite ve morbiditesi yüksek, nüks edebilen, bazen tanısı güç olan ve önlenebilir bir hastalıktır. DVT hastalarına erken tanı ve doğru tedavi erkenden başlanırsa DVT'nin ölümcül bir komplikasyonu olan PE yüksek oranda önlenebilir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, DVT hastalarında; endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerinin bir arada değerlendirilmesi amacıyla, klinik verilerden de yararlanarak bu süreçlerde rol alan nitrik oksit, nitrozotiyol, tiyol disülfid homeostaz testleri (nativ tiyol, total tiyol, disülfid), iskemi modifiye albümin, lipid hidroperoksit, ferrokسيدaz ve myeloperoksيدazın hangi düzeylerde değiştiğini araştırdık.

Derin Ven Trombozu hastalarında nativ tiyol/MPO, NOx/D-dimer, nativ tiyol/ferrokسيدaz oranı kullanılarak oksidatif stres, endotel disfonksiyon ve inflamasyon sürecinin birlikte değerlendirilmesini, klinik veriler ile beraber bu parametreler kullanılarak DVT hastalığının risk faktörleri ve tanısı hakkında alternatif kantitatif veriler elde etmeyi amaçladık.

Yapmış olduğumuz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre serum ferrokسيدaz düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($109,91 \pm 26,22$ U/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($92,61 \pm 21,27$ U/L) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum MPO düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($104,65 \pm 32,43$ U/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($96,43 \pm 32,23$ U/L) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,171$).

Sonuçlardan elde ettiğimiz verilere göre serum NOx düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($12,98 \pm 5,62$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($8,52 \pm 3,65$ $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Araştırmamızdan elde ettiğimiz verilere göre serum nitrozotiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($1,47 \pm 0,37$ $\mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($1,30 \pm 0,2937$ $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,005$).

Bulduğumuz sonuçlara göre serum LOOH düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($7,21 \pm 0,39 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($6,84 \pm 0,60 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tespit ettiğimiz sonuçlar gösterdiği, serum tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($305,90 \pm 55,95 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($353,33 \pm 38,02 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Yapmış olduğumuz araştırmada elde ettiğimiz sonuçlara göre serum total tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($334,85 \pm 59,40 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($382,42 \pm 38,84 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Elde ettiğimiz verilere göre serum disülfid düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($14,47 \pm 2,60 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($14,54 \pm 3,07 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,898$).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan tiyol disülfid homeostazi'nin değerlendirilmesinde kullanılan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen % disülfid / nativ tiyol oranı DVT'li bireylerde ($4,80 \pm 0,77$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,15 \pm 0,96$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum IMA düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($100,11 \pm 0,97 \text{ABSU}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($98,74 \pm 5,09 \text{ABSU}$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,440$).

Bulduğumuz sonuçlara göre serum D-Dimer düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($2,35 \pm 3,45 \text{ mg/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($0,20 \pm 0,04 \text{ mg/L}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre hemoglobin (g/dL) düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($13,13 \pm 2,60$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($13,40 \pm 2,58$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,580$).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parametreler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen tiyol/MPO oranı DVT'li bireylerde ($3,24 \pm 1,25$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($3,93 \pm 1,35$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parametreler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen tiyol/ferroksidaz oranı DVT'li bireylerde ($3,02 \pm 1,11$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,16 \pm 1,34$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen NOx/D-Dimer oranı DVT'li bireylerde ($17,65 \pm 23,71$),

kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($44,75 \pm 20,20$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$).

Yapmış olduğumuz çalışmada, ferroksidaz, MPO, NOx, nitrozotiyol, LOOH, nativ tiyol, total tiyol, disülfid, IMA, ALB, HBG, D-Dimer parametreleri arasındaki korelasyon pearson korelasyon yöntemi ile bakıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 8).

Yapmış olduğumuz çalışmada serum ferroksidaz düzeyi, nativ tiyol ($p < 0,001$ r;0,42), total tiyol ($p < 0,001$ r;0,40), hemoglobin ($p < 0,001$ r;0,23) düzeyleri negatif korelasyon gösterirken, d- dimer ($p < 0,001$ r;0,31), % SH/ SS ($p < 0,001$ r;0,27) ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum MPO düzeyi, LOOH ($p < 0,001$ r;0,49) ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum NOx düzeyi, nitrozotiyol ($p < 0,001$ r;0,30) düzeyi ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum nitrozotiyol düzeyi, LOOH ($p = 0,002$ r;0,20) düzeyi ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Ölçülen serum LOOH düzeyi, nativ tiyol ($p = 0,002$ r;0,22) ve total tiyol ($p = 0,002$ r;0,21) düzeyleri ile negatif korele olduğu bulundu (Tablo 8).

Serum nativ tiyol düzeyi, total tiyol ($p < 0,001$ r;0,99), disülfid ($p < 0,001$ r;0,33) HBG ($p = 0,003$ r;0,20) ALB ($p < 0,001$ r;0,45) düzeyleri ile pozitif korelasyon, D- Dimer ($p < 0,001$ r;0,38), %SH/SS ($p < 0,001$ r;0,54) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

Serum total tiyol düzeyi, disülfid ($p < 0,001$ r;0,42), HBG ($p = 0,003$ r;0,20), ALB ($p < 0,001$ r;0,45) düzeyleri ile pozitif korele, d-dimer ($p < 0,001$ r;0,37), %SH-SS ($p < 0,001$ r;0,46) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

Serum disülfid düzeyleri, ALB ($p = 0,005$ r;0,20), %SH/SS ($p < 0,001$ r;0,60) düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulundu (Tablo 8).

Serum IMA düzeyi, çalışılan diğer parametreler arasında korele bulunamadı (Tablo 8).

Serum d-dimer düzeyi, %SH/SS ($p < 0,001$ r;0,33) düzeyleri ile pozitif korele, ALB ($p < 0,001$ r;0,28) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

Anahtar Kelimeler; Derin ven trombozu, D-Dimer, MPO, nativ tiyol, toplam tiyol, ferroksidaz, LOOH

ABSTRACT

The mechanism that is still accepted today in the pathophysiology of deep vein thrombosis (DVT) the triad defined as venous stasis, vascular endothelial damage and hypercoagulability by the famous pathologist Virchow in the early 19th century, and all these are based on inflammatory mechanisms. In this sense, oxidative stress and endothelial damage cause multifactorial thrombosis in the lumen and consequently pulmonary embolism (PE), which is the most important complication of DVT. PE is a disease with high mortality and morbidity, recurrent, sometimes difficult to diagnose and preventable. If DVT patients are diagnosed early and correct treatment is initiated early, PE, which is a mortal complication of DVT, can be prevented at a high rate.

In our study, We examined the levels; nitric oxide (NO), nitrosothiol (RSNO), thiol, ischemia modified albumin (IMA), lipid hydroperoxide (LOOH), ferroxidase and myeloperoxidase (MPO) levels changes in DVT patients.

We aimed to evaluate oxidative stress and inflammation together in DVT patients by using the thiol / MPO, NOx/D-Dimer, tiyol/ferroksidaz ratio. In addition, we aimed to obtain alternative quantitative data about the risk factors and diagnosis of DVT by using these parameters and new factors to be derived from these parameters together with clinical data.

According to the results we obtained in our study, serum ferroxidase levels were statistically significant in individuals with DVT (109.91 ± 26.22 U / L) and healthy control group (92.61 ± 21.27 U / L). was found to be significantly higher ($p < 0.001$)

According to the results we obtained, no statistically significant difference was found in serum MPO levels in individuals with DVT that make up the patient group (104.65 ± 32.43 U / L) compared to individuals constituting the healthy control group (96.43 ± 32.23 U / L). ($p = 0.171$).

According to the data we obtained from the results, serum NOx levels were statistically significant in individuals with DVT (12.98 ± 5.62 μmol / L) in the patient group compared to individuals in the healthy control group (8.52 ± 3.65 μmol / L). was found to be high ($p < 0.001$).

Serum nitrosothiol levels were statistically significant (1.47 ± 0.37 μmol / L) compared to the healthy control group (1.30 ± 0.2937 μmol / L) in individuals with DVT constituting the patient group. found high ($p = 0.005$).

According to the results we found, serum LOOH levels were statistically significantly higher in individuals with DVT (7.21 ± 0.39 μmol / L) in the patient group compared to individuals in the healthy control group (6.84 ± 0.60 μmol / L). found ($p < 0.001$).

The results we detected showed that serum thiol levels were statistically significantly lower in individuals with DVT (305.90 ± 55.95 μmol / L) compared to the healthy control group ($353.33 \pm$

According to the results we obtained in the study we conducted, serum total thiol levels were found in the patients with DVT ($334.85 \pm 59.40 \mu\text{mol} / \text{L}$) compared to the healthy control group ($382.42 \pm 38.84 \mu\text{mol} / \text{L}$) It was found to be statistically significantly lower ($p < 0.001$).

According to the data we obtained, no statistically significant difference was found in serum disulfide levels in individuals with DVT ($14,47 \pm 2,60 \mu\text{mol} / \text{L}$) in the patient group compared to individuals constituting the healthy control group ($14,54 \pm 3,07 \mu\text{mol} / \text{L}$) ($p = 0,898$).

At the same time, the disulfide / natural thiolX100 ratio, which is used in the evaluation of thiol disulfide homeostasis, which is the parameter calculated after the analyzes and obtained by calculating after the necessary measurements, is found in individuals with DVT (4.80 ± 0.77) compared to the healthy control group ($4, 15 \pm 0.96$) was found to be statistically significantly higher ($p < 0.001$).

According to the results we obtained, no statistically significant difference was found in serum IMA levels in individuals with DVT ($100.11 \pm 0.97 \text{ ABSU}$) in the patient group compared to individuals in the healthy control group ($98.74 \pm 5.09 \text{ ABSU}$) ($p = 0.440$).

According to the result we found, serum D-Dimer levels were statistically significant in individuals with DVT ($2.35 \pm 3.45 \text{ mg} / \text{L}$) in the patient group compared to individuals in the healthy control group ($0.20 \pm 0,04 \text{ mg} / \text{L}$). was found to be high ($p < 0.001$).

According to the result we obtained, there was no statistically significant difference in hemoglobin (g / dL) levels in individuals with DVT comprising the patient group (13.13 ± 2.60) compared to individuals constituting the healthy control group (13.40 ± 2.58). ($p = 0.580$).

At the same time, the ratio of thiol / MPO ratio, which are the parameters calculated after the analysis and calculated after the necessary measurements, is statistically significant in individuals with DVT (3.24 ± 1.25) compared to individuals constituting the healthy control group (3.93 ± 1.35). was found to be significantly low ($p = 0.010$).

At the same time, the thiol / ferroxidase ratio ratio, which is the parameters calculated after the analysis and calculated after the necessary measurements, is statistically significant in individuals with DVT (3.02 ± 1.11) compared to individuals constituting the healthy control group (4.16 ± 1.34). was found to be significantly low ($p < 0.001$).

At the same time, the ratio of NOx/D-Dimer, which are the parameters calculated after the analysis and calculated after the necessary measurements, was determined in individuals with DVT (17.65 ± 23.71) compared to the healthy control group (44.75 ± 20.20). It was found to be statistically significantly lower ($p < 0.001$).

The correlation between the parameters (ferroxidase, MPO, NOx, nitrosothiol, LOOH, native thiol, total thiol, disulfide, IMA, ALB, HBG, D-Dimer) that we looked at in the study we conducted was compared with the Pearson correlation method views.

Serum ferroxidase levels native thiol ($p < 0,001$ $r; 0,42$), total thiol ($p < 0,001$ $r; 0,40$). Hemoglobin ($p < 0,001$ $r; 0,23$) levels show negative correlation while D-Dimer ($p < 0,001$ $r; 0,31$) % SH / SS ($p < 0,001$ $r; 0,27$) was positively correlated with.

Serum NOx level was positively correlated with nitrosothiol ($p < 0,001$).

Serum MPO level was positively correlated with LOOH ($p < 0,001$ $r; 0,49$).

Serum nitrosothiol levels were positively correlated with LOOH ($p = 0,002$ $r; 0,20$).

Measured serum LOOH levels were positively correlated with negatively correlated with native thiol ($p = 0,002$ $r; 0,22$), total thiol ($p = 0,002$ $r; 0,21$) levels. was found.

Serum native thiol levels were positively correlated with total thiol ($p < 0,001$ $r; 0,99$), disulfide ($p < 0,001$ $r; 0,33$) HBG ($p = 0,003$ $r; 0,20$) ALB ($p < 0,001$ $r; 0,45$) levels, D- Dimer ($p < 0,001$ $r; 0,38$), % SH / SS ($p < 0,001$ $r; 0,54$) levels were determined to be negatively correlated.

Serum total thiol levels were positively correlated with disulfide ($p < 0,001$ $r; 0,42$) HBG ($p = 0,003$ $r; 0,20$) ALB ($p < 0,001$ $r; 0,45$) levels, D- Dimer ($p < 0,001$ $r; 0,37$), % SH-SS ($p < 0,001$ $r; 0,37$) levels were found to be negatively correlated.

Serum disulfide levels were found to be positively correlated with ALB ($p = 0,005$ $r; 0,20$), % SH / SS ($p < 0,001$ $r; 0,60$) levels.

No correlation was found between serum IMA level and other parameters studied.

Serum D-Dimer levels positively correlated with, % SH / SS ($p < 0,001$ $r; 0,33$) levels ALB ($p < 0,001$ $r; 0,28$) levels were found to be negatively correlated.

Keywords; Deep Vein Thrombosis, D-Dimer, MPO, Native Thiol, Total Thiol, ferroxidase, LOOH

Derin Ven Trombozu (DVT) patofizyolojisinde günümüzde geçerliliği devam eden mekanizma 19. Yüzyıl başlarında ünlü patolog Virchow tarafından venöz staz, damar endotel hasarı ve hiperkoagülabilité olarak tanımlanıp, tüm bu mekanizmaların esas temelini inflamatuvar mekanizmalar oluşturmaktadır. Bundan dolayı oluşan oksidatif stres ve endotelial hasar multifaktöriyel olarak lümen içerisinde tromboz oluşmasına ve buna bağlı olarak DVT'nin en önemli komplikasyonu ile karakterize olan pulmoner emboli (PE)'ye neden olur. PE, mortalite ve morbiditesi yüksek, nüks edebilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. DVT hastalarına erken tanı ve doğru tedavi erkenden başlanırsa DVT'nin ölümcül bir komplikasyonu olan PE yüksek oranda önlenemez.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, DVT hastalarında; endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerinin bir arada değerlendirilmesi amacıyla, klinik verilerden de yararlanarak bu süreçlerde rol alan nitrik oksit, nitrozotiyol, tiyol disülfid homeostaz testleri (nativ tiyol, total tiyol,disülfid), iskemi modifiye albümin, lipid hidroperoksit, ferroksidaz ve myeloperoksidadın hangi düzeylerde değiştirdiğini araştırdık.

DVT hastalarında Tiyol/MPO, NOx/D-dimer, Tiyol/Ferroksidaz oranı kullanılarak oksidatif stres, endotel disfonksiyon ve inflamasyon sürecinin birlikte değerlendirilmesini bunun yanı sıra klinik veriler ile beraber bu parametreler kullanılarak DVT hastalığının risk faktörleri ve tanısı hakkında alternatif kantitatif veriler elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALT EKSTREMİTE VENÖZ SİSTEM ANATOMİSİ

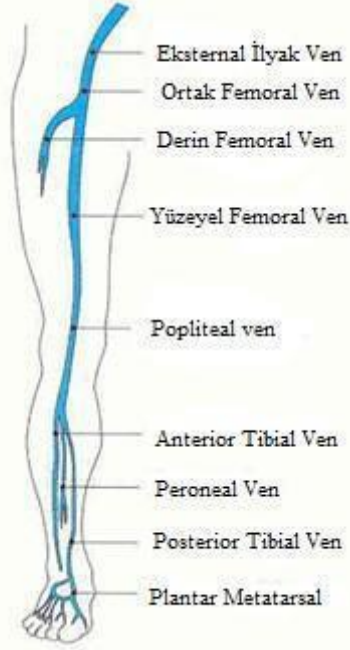
Alt ekstremitte venöz sistemi yüzeysel, derin ve perforan venler olarak 3'e ayrılır (1). Yüzeysel venler deri tabakasının altında ve yüzeysel fasiyanın iki yaprağı arasında yer alır. Derin venler, arterlere eşlik eden venler olup fasya profunda olarak tanımlanan kasların derinine doğru uzanırlar. Perforan venler yüzeysel ve derin ven sistemlerini, derin fasiyayı delip geçerek birbirine bağlarlar (2).

2.1.1 Alt Ekstremitte Derin Venleri

Alt ekstremitenin venöz dönüşünün büyük kısmı derin ven sistem vasıtasıyla olur. Bu sistem, perforan venler aracılığıyla yüzeysel sistem ile bağlantı oluşturur. Perforan venlerin bu adı almalarının nedeni kasları delerek yüzeysel ve derin sistemleri ikiye ayırmalarıdır. Perforan venler, yüzeyselden derine doğru tek yönlü akımı sağlayan valfler içerir (3). Alt ekstremitte derin venleri, baldırda anterior tibial ven, posterior tibial ven ve peroneal venler; uylukta, yüzeysel femoral ven, derin femoral ven ve ana femoral venler; pelviste, internal ve eksternal iliak venler olarak adlandırılır (Şekil 1) (3).

2.1.2 Baldır Venleri

Baldırın drenajını sağlayan esas venler anterior tibial ven, posterior tibial ven ve peroneal venlerdir. Herbiri çift sayıda olan bu venler aynı isimli artere eşlik ederler. Proksimalde yer alan iki posterior tibial ven birleşip kısa bir posterior tibial kök şeklini alır ve peroneal çift de benzer şekilde kısa bir kök halini alır. Bu iki kök daha sonra popliteal fossada, politeal veni oluşturmak üzere bir araya gelirler. Posterior tibial ve peroneal venlerin birleşmesinin pek çok farklı şekli vardır (3). Popliteal vene dökülmeden önce kısa bir kök halini alan çift oluşturmuş anterior tibial venler çoğunlukla bağımsız olarak popliteal vene katılırlar. Anterior tibial venler proksimal tibianın arka tarafından lateralden mediale doğru seyredip popliteal vene katılır (3).



Şekil 1: Sağ Alt Ekstremitte Derin Venöz Sistem Anatomisi (4)

Müsküler venler, oldukça geniş bir kas grubu olup baldır kaslarını drene edip gastroknemius ve soleal ven olarak ikiye ayrılır. Gastroknemius kası medial başında gastroknemius venleri görülebilir. Bu venler posterior tibial sistemden birine ya da popliteal vene drene olurlar. Gastroknemius venlerinde izole semptomatik venöz tromboz oluşabilir (5,6). Bir santimetre ya da daha geniş çapta olabilen soleal venler santral yerleşimli olarak tibia posteriorunda soleal kas içine yerleşimlidir. Bu venler posterior tibia veya peroneal sisteme drene olurlar. Soleal venler son derece önemli olmalarının nedeni baldırda venöz trombozun başlangıç noktası veya izole venöz bir tromboz bölgesi olarak görülebilmelerinden kaynaklanır (5,6).

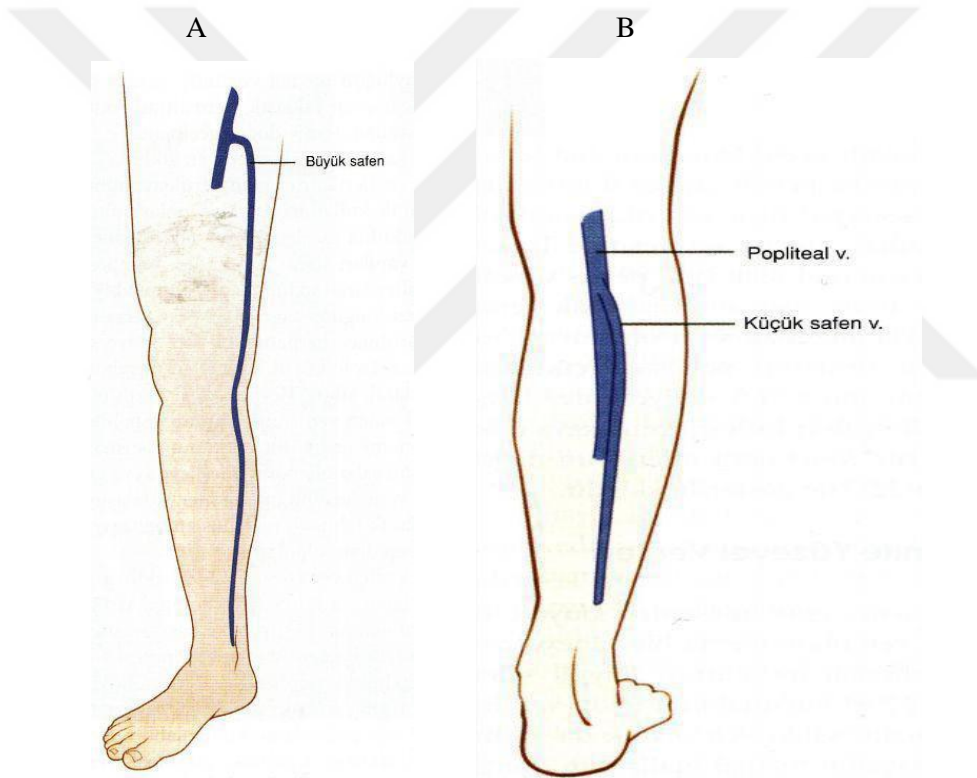
Popliteal fossada posterior tibial ven ve peroneal venin birleşmesi ile oluşan popliteal ven, popliteal fossa boyunca longitudinal olarak uzanır ve daha sonra addüktör kanala girmek üzere mediale doğru dönüş yapar. Popliteal ven, popliteal arterin hemen arka tarafında uzanır. Popliteal ven %25 oranında çifttir (7). Genellikle bu peroneal ve posterior tibial köklerin popliteal fossada daha üst seviyede birleşmelerinden olur (3).

2.1.3 Alt Ekstremitte Yüzeyel Venleri

Alt ekstremitede, önemli bir yüzeyel venöz drenaj mevcuttur. Bu drenajın esas bileşenleri büyük ve küçük safen vendir (Şekil 2). Büyük safen ven, ayaktan başlayarak medial

PDF Eraser Free

malleolus'un önünden geçer ve ayak bileğinden kasığa dek bacak ve uyluğun medial yüzünde uzanan vücuttaki en uzun vendir. İnguinal ligamentin 4 cm altında müsküler fasyadan derine doğru geçip ana femoral vene katılır. Büyük safen venin ultrason ile sıklıkla incelenmesinin nedeni çoğunlukla koroner ve periferik arter rekonstrüksiyonunda greft olarak kullanılmasıdır. Büyük safen ven yüzeysel yapıları drene ettiğinden görevi kollateraller tarafından kolaylıkla yapılabildiği için uzun olmasına rağmen by-pass cerrahisi için çıkartılması herhangi bir yan etkiye neden olmaz (3). İzole büyük safen ven trombozu her ne kadar ağırlı olsa da görece olarak siktir ve genellikle klinik önemi azdır. Trombüsün safenofemoral bileşkeye veya ana femoral vene uzanıp, pulmoner dolaşıma klinik olarak tehlikeli trombüs embolisasyonuna sebep olması istisnai olgulardır (3).



Şekil 2. (A) Büyük Safen Ven (B) Küçük Safen Ven (3)

Küçük safen ven baldırın arka tarafı boyunca, gastroknemius kasının iki başı arasında uzanır. Dizin hemen üst tarafında popliteal fossaya geçip popliteal vene girer. Bu nedenle içerdiği trombüs, popliteal vene uzanıp pulmoner arter embolisine sebep olabilir (3).

2.2 Venöz Sistem Histolojisi ve Morfolojisi

Venöz sistem histolojik olarak 3 bölüme ayrılır.

Tunika İntima: Damarın iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinin oluşturduğu bu katmanda hücreler bir bazal lamina üzerinde bulunurlar. Endotelin altında gevşek bağ dokusunun oluşturduğu subendotelial tabaka bulunur. Bu tabakada bağ dokusu lifleri ve düz kas hücreleri uzunlamasına bir dizilim gösterirler.

Tunika Medya: Özellikle sarmal bir biçimde dizilmiş düz kas hücrelerinin yoğunlukla oluşturduğu tabakalardan oluşur. Bu kas hücreleri arasında elastik lifler, lameller, retiküler lifler ve proteoglikan yapılar bulunur. Kapiller ve post kapiller venüllerde perisit olarak adlandırılan hücreler yer alır.

Tunika Adventisya: Kollajen ve elastik liflerden oluşur. TipI kollajen bulunur. Adventisya tabakası içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile birliktelik gösterir. Orta ve küçük çaplı venlerin iç kısımlarında valvül bulunur. Bu yapılar iki tunika intima katlantısından oluşur. Her iki tarafından endotel ile örtülüdür. Elastik bağ dokusuna sahiptir. Venlerin çevresindeki kasların kasılması, kanın kalbe ilerleyişine katkıda bulunmakla birlikte özellikle ekstremitelerde sayıca çok olan valvüller venöz kanı kalbe doğru yönlendirir (8,9).

2.3 Venöz Tromboembolizm

Venöz Tromboembolizm (VTE), Venöz dolaşımında oluşan tüm trombozların genel adıdır. Pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) kapsar (10). Tekrarlama riskinin yüksek olması, sık görülmesi, sağkalımı ve yaşam kalitesini azaltması yüksek maliyetlere yol açmasıyla önemli bir toplum sağlığı sorunudur (11). Daha sık olarak alt ekstremitelerde; daha seyrek olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür. DVT, alt ekstremitelerdeki derin venlerde pıhtıya bağlı tıkanma oluşması anlamına gelmektedir. Pıhtı bacak toplardamarında kanın birikmesine yol açmakta ve kan akımını tam ya da kısmen engelleyerek akut veya kronik birçok problemi beraberinde getirmektedir (12). VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli sonucu PE' yani venöz trombüsün pulmoner dolaşıma embolizasyonudur (13).

2.3.1 Epidemiyolojisi

Akut DVT'nin ortalama yıllık görülme insidansı yılda %0,05 kişi civarındadır ve ilave olarak yılda %0,01 kişide DVT ve PE birlikte görülmektedir (14). DVT vakalarının %80'i proksimal segmentlerde yer alıp VTE vakalarının üçte ikisinde yalnız başına DVT görülür (15). VTE görülme sıklığı yaş ile önemli derecede artmaktadır.

45 yaş sonrası erkeklerde ve doğurgan kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir (16). 30-49 yaş aralığında ortalama yıllık görülme sıklığı yılda %0,02 kişi iken, bu oran 70-79 yaş aralığında yılda %0,2 kişiye çıkmaktadır (14).

DVT görülme olasılığı coğrafi ve irksal olarak bakıldığında, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da Afrika ve Doğu Asya'ya göre daha yüksektir. Fakat değişik coğrafi bölgelerdeki farklı görülme olasılığı etnik farklılıklardan çok beslenme alışkanlıkları ve risk faktörlerinin dağılımı gibi nedenler rol oynamaktadır (17). Hastanede yaşamını yitiren hastalar üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında %83'ünde DVT olduğu ve %10 oranında ise PE görülmüştür (18).

2.3.2 VTE Patofizyoloji

Ünlü patolog Virchow tarafından 19. Yüzyıl başlarında venöz staz, damar endotel hasarı ve hiperkoagülabilite olarak tanımlanıp tüm bunların kökenine inflamatuvar mekanizmaların neden olduğu düşünülmektedir (19,20) (Tablo 1).

Tablo 1. Virchow triadına uygun, VTE neden olan patofizyolojik mekanizmalar (23,24)

| | |
|----------------------|--|
| A. Venöz Staz | <input type="checkbox"/> Proksimal venin external kompresyonu Solid tümörler Arteryel anevrizma Turnike Lenfosit Beker's kisti <input checked="" type="checkbox"/> Gebelik <input checked="" type="checkbox"/> İnternal obstrüksiyon <input checked="" type="checkbox"/> Katater <input checked="" type="checkbox"/> İmmobilizasyon <input checked="" type="checkbox"/> Respiatuar hareketlerde yetersizlik <input checked="" type="checkbox"/> Obezite <input checked="" type="checkbox"/> Konjestif kalp yetmezliği <input checked="" type="checkbox"/> Variköz venler |
|----------------------|--|

| | |
|------------------------------|--|
| B. Endotel Hasarı | <input type="checkbox"/> Malign infiltrasyon <input type="checkbox"/> İnflamatuvar infiltrasyon <input type="checkbox"/> Cerrahi <input type="checkbox"/> Venöz ponksiyon <input type="checkbox"/> Diğer travmalar <input type="checkbox"/> Hiperhomosisteinemi <input type="checkbox"/> Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor <input type="checkbox"/> Heparinin indüklediği trombositopeni <input type="checkbox"/> Önceki DVT'dan kalan rezidüel trombüs |
| C. Hiperkoagülabilité | <input type="checkbox"/> Dehidratasyon <input type="checkbox"/> Poliglobulinemi <input type="checkbox"/> Polisitosis <input type="checkbox"/> Hiperfibrinojenemi <input type="checkbox"/> Herediter trombofilia <input type="checkbox"/> Antifosfolipid antikorlar / Lupus benzeri antikor <input type="checkbox"/> Heparinin indüklediği trombositopeni <input type="checkbox"/> Tümör prokoagülanları <input type="checkbox"/> Gebelik, puerperium <input type="checkbox"/> İlaçlar <input type="checkbox"/> Hipofibrinolizis <input type="checkbox"/> Yabancı cisimler |

2.3.2.1 Venöz Staz:

Alt ekstremitedeki venöz kanın kalbe dönüşünü sağlayan başlıca mekanizmalar sistemik venler ile sağ atrium arasındaki basınç farkı, alt ekstremitte baldır kaslarının pompa fonksiyonu, obstrükte olmayan venöz akım ve venöz kapakların yeterli olmasıdır (21). Hiperkoagülabilité, immobilizasyon, artmış venöz basınç, venöz dilatasyon venöz dönüşte yetersizlik staza neden olur. Yavaşlamış venöz akım durumunda, hipoksi etkisi ile ven duvarından kana plazminojen aktivatörleri salgılanırken, staz olan bölgede hemokonsantrasyon ve hiperkoagülabilitenin olduğu durumlarda staz devam ettikçe trombositlerin venöz intima ile teması devam eder ve bunun etkisi sonucunda plazminojen aktivatör yetmezliği olur; fibrinolitik aktivite azalır ve tromboza eğilim derecesi artar (22).

2.3.2.2 Endotel Hasarı

Hipoksi, travma, endotoksinler ve sitokinler tarafından oluşturulan, endotel altında ortaya çıkan kollajen, trombositlerin adhezyon ve agregasyonuna neden olarak, ayrıca hasarlı endotel alanına gelen monositler tarafından salgılanan doku faktörleri aracılığıyla koagülasyon sistemi aktive olur. Normal şartlarda trombojenik olmayan damar duvarı oluşan hasar sonucu tromboz oluşumuna eğilimi artırır (25).

2.3.2.3 Hiperkoagülopati

Hemostasis prokoagülan faktörler ve doğal antikoagülan aktivite arasındaki denge olarak tanımlanır (Tablo 2). Koagülasyon faktörlerinin plazma düzeyinin artması venöz tromboz için bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir (26,27).

Tablo 2. Antikoagülan faktörler ve doğal prokoagülanlar (26,27)

| Antikoagülan Faktörler | Prokoagülan Faktörler |
|------------------------|--|
| Antitrombin III | Faktör II G20210A |
| Protein C | APC resistansı / Faktör V Leiden |
| Protein S | Faktör XI Faktör VIII |
| Displasminojenemi | Hiperhomosisteinemi |
| | Faktör IX |
| | PAI (Plasminojen aktivatör inhibitörü) |
| | Displasminojenemi |
| | Faktör XIII |

Koagülasyon kaskadı dolaşımdaki doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik sistem tarafından kontrol edilir. Hemostatik dengenin bozulmasında Prokoagülanlar ve fibrinolitik moleküllerde meydana gelen, edinsel veya konjenital anomaliler etkili olmaktadır. Doğal koagülasyon inhibitörlerinin konsantrasyonunda azalma veya anormal fonksiyonu gibi hiperkoagülabilité durumlar VTE için risk faktörü oluştur. Bunlar trombofilik durumlar olarak işaret edilmektedir (28).

İntrensek ve ekstrensek olmak üzere koagülasyon sistemi geleneksel olarak iki ayrı rota üzerinden çalışır. İntrensek ve ekstrensek yolun kesişiminde aktive Faktör X bulunur ve bu Tenase kompleksi (FIXa, Ca, FVIIIa, fosfolipidler), doku faktörü, FVIIa kompleksi tarafından aktive olur. Fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtı oluşumuna yol açan Trombin, koagülasyon kaskadının son bölümünde yer alır (29).

Trombinin doku faktörü ile etkileşimiyle VTE’de pıhtı oluşumu başlar. Koagülasyon kaskadı, endotel hücreleri veya endotel altından ortaya çıkan doku faktörü ile başlar. Doku faktörü, FVII’e bağlanarak kompleks oluşturur. Bu kompleks FX’u aktive eder FX, FV, Ca, trombosit ve fosfolipidler ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks protrombini trombine çevirir, trombin, fibrinojenden, fibrin oluşumunu sağlayarak pıhtı oluşumunu gerçekleştirir. Koagülasyon kaskadındaki temel basamak protrombinden, trombin oluşumudur (30). Trombin, Ca ile birlikte FXIII’ü aktive ederek fibrin polimerleri arasındaki çapraz bağların oluşmasına neden olur böylece trombüs yapışkan ve solid hale gelir. Bu aşamalar esnasında endotelden salgılanan doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz fibrinolitik sistemi aktive ederek trombüs oluşumunu engeller (28,30,31).

Hereditör trombofilik durumlar anormal trombin aktivitesi veya nötralizasyonuna bağlı meydana gelir. Trombin oluşumunu düzenleyen koagülasyonun doğal inhibitörleri Antitrombin, Protein C, Protein S’dir. Bunlarda meydana gelen mutasyonlar ve genetik yetmezlikler trombofilik durumlara sebep olur. Protein C, Protein S ve Antitrombinin plasma düzeyindeki azalmaların farklı genetik mutasyonlardan oluştuğu tanımlanmıştır. Tip I defekt düşük antikoagülan aktivite ve düşük plasma düzeyi ile karakterize iken Tip II defekt düşük aktivite ve normal plazma düzeyleri ile ilişkilidir. Klinik durumların ayrılması homozigot ve heterozigot genetik defektler ile ilişkilidir. Her iki durumda da VTE’de bir risk faktörü olmakla beraber homozigot Antitrombin, Protein C, Protein S defekleri kısmen mortalite ile ilişkilidir (15).

Normalde sağlıklı insanlarda sürekli olarak oluşan pıhtılaşma dolaşımında sürekli oluşan bu koagülasyon ürünleri endotel duvarında bulunan inhibitörlerle etkisizleştirilir. Bazı kişilerde artan tromboza eğilim, kalıtsal ve edinsel trombofili olarak 2’ye ayrılır. Kalıtsal trombofili koagülasyon sistemini kontrol altında tutan mekanizmaların bozukluğu olarak adlandırılır. 40 yaş altında nedeni tespit edilemeyen tromboz vakalarında, tekrarlayan tromboembolilerde, ailesinde erken yaşta tromboz gelişen hastalarda ve beklenmedik bölgelerde gelişen tromboz olaylarında bu genetik mutasyonların araştırılması gerekmektedir (32,33).

2.3.2.3.1 Kalıtsal Trombofili Nedenleri;

- Antitrombin 3 eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Faktör 5 Leiden mutasyonu
- Protrombin Gen mutasyonu
- Aktive Protein C rezistansı
- Hiperhomosisteinemi

Edinsel trombofili ise genetik mutasyon olmaksızın pıhtılaşma sistemi üzerindeki kontrol mekanizmalarının ortadan kalmasıyla oluşur.

2.3.2.3.2 Edinsel Trombofili Nedenleri;

Arteriel tromboz nedenleri:

- İleri Yaş
- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Antifosfolipid Sendromu
- Antikardiolipin Antikor varlığı
- Antilupus Antikor varlığı
- Polisitemi
- Vaskülitik Sendromlar
- Kalp Yetmezliği
- Atrial Fibrilasyon
- Hipertrigliseridemi

2.3.3 Venöz Tromboz Nedenleri:

- İleri yaş
- Antifosfolipid sendromu
- Travma
- Malignite
- Gebelik ve postpartum dönem
- Behçet hastalığı
- Obezite
- Cerrahi
- İlaçlar (OKS, Hormon Replasman Tedavisi)

Antikardiolipin antikorları dolaşımında yer alan trombotik riskle ilişkili bulunmuştur. Fibrin, D-dimer, fibrin turnover pıhtı erimesini temsil eder, pıhtı erimesinde plasmin/plasminojen düzeyi, t-PA ve plasminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1) etkilidir. Sonuç olarak D-dimer seviyesinde görülen yükselme, pıhtı erime aktivitesinin göstergesi olup kardiyovasküler hastalıklarda farklılık gösterir (28).

2.3.4 Risk Faktörleri

VTE'nin en çok görülen şekli DVT ve PE'dir ve kalıtsal-edinsel olarak 2'ye ayrılır. Hasta bireylerde çoğunlukla birden fazla etken bir arada bulunur. Virchow triadı, Tromboemboli patogenezi ortaya koyar ve halen geçerliliğini muhafaza etmektedir ve venöz tromboembolisi olan hastaların birçoğu bu triadı oluşturan faktörlerin bütünü ya da birçoğunu yapılarında taşırlar (34).

DVT'yi tetikleyen en önemli risk etkeni immobilizasyon olup bunu venöz staz oluşturarak yapar. Süregelen immobilizasyonda, baldır kas pompasının yeterli çalışmaması neticesinde venöz valv sinüslerinde kan akımının yavaşlaması temel mekanizmayı oluşturur. 10 dakikayı geçen sırt üstü hareketsiz uzanıldığında alt ekstremiteden uygulanan kontrast maddenin 10 dakikadan fazla bir süre venöz sinüslerde durduğu gösterilmiştir. Bu gösterimin DVT'nin temel oluşum yerinin venöz sinüsler olduğunu ve buna neden olan immobilizasyonun en önemli risk etkeni olduğunu düşündürmektedir. DVT'ye neden olan temel etkenler Tablo3'te görülmektedir. Bu nedenlerden bir kısmı daha ayrıntılı açıklanmıştır (35).

Genetik nedenler arasında en sık olarak görülen kalıtsal trombofili olup Faktör V Leiden eksikliği ve protrombin gen mutasyonu vakaların yaklaşık %50- 60'ını meydana getirirler. Hastanın VTE'si için çevresel ve genetik risk etkeni olup olmamasından ayrı olarak pozitif aile öyküsü kuvvetli bir ilave risk etkeni olduğu gösterilmiştir (36).

VTE için önemli bir risk etkenlerinden biri de malignitedir. Kanserli bireylerde doku faktörü gibi prokoagülan aktivitesi yüksek maddelerin fazla üretimi sebebiyle pıhtılaşmaya yönelimleri vardır. Bu hastalarda VTE riskinin en fazla olduğu peryot, kemoterapotik başlangıcı ve hastalığın ilerleyen aşamalarıdır (37). Pankreas, kolon, mide, böbrek, over, uterus malignitelerinde tromboz olasılığının yüksek olduğu özellikle belirtilmektedir (38). Oral kontrasepsiyon ve kardiyak problemler DVT geçirme olasılığını 2-4 kat daha fazlalaştırır. Tek başına yaş, DVT geçirme olasılığını arttırabilmektedir. Yaşın her 10 yıllık artışta DVT geçirme riski 1,9 kat artmaktadır. Genellikle 40 yaş üzeri bireyler DVT açısından risk grubu olarak kabul edilmektedir (35). Gebelik ve postpartum süreç, gebe olmayan kadınlara göre VTE geçirme riski 5 ile 40 kat artış göstermektedir (39). Cerrahi girişimsel uygulamalar sonrası DVT oluşma riski ciddi olarak artmıştır. Özellikle abdominopelvik cerrahi, alt ekstremitte cerrahisi, spinal kord cerrahisi DVT oluşturma açısından daha fazla risk meydana getirmektedir (40). Geçirilmiş DVT hikayesi, diğer risk etkenlerinden ayrı olarak yeni tromboz oluşma

olasalığını 2 kat fazlaştırmaktadır. DVT geçirmiş bireylerde meydana gelen venöz intimal hasar ve skarlar, venöz yetersizliğe bağlı staz tekrardan DVT oluşma riskine zemin hazırlar (41).

Tablo 3. DVT risk faktörleri (35)

| Genetik Risk Faktörleri | Kazanılmış Risk Faktörleri |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Antitrombin III eksikliği | İleri yaş |
| Protein C eksikliği | Nefrotik sendrom |
| Protein S eksikliği | Şişmanlık |
| Faktör V Leiden eksikliği | Uzun süreli seyahat |
| Protrombin G20210A mutasyonu | Majör cerrahi |
| Hiperhomosisteinemi | İmmobilizasyon |
| Faktör VIII artışı | Kanser |
| Konjenital disfibrinojenemi | Konjestif kalp yetersizliği |
| Antikardiyolipin antikorları | Miyokard infarktüsü |
| Plazminojen eksikliği | İnme |
| Faktör VII eksikliği | Oral kontraseptif kullanımı |
| Faktör IX artışı | Hormon replasman tedavisi |
| | Kemoterapi |
| | Santral venöz kateter |
| | Spinal kord yaralanması |
| | Polisitemia Vera |
| | Gebelik/Lohusalık |

DVT geçirme riskinin kan grupları arasındaki geçirme riski değerlendirildiğinde O kan grubuna sahip kişilerde risk 2-4 kat artmış olarak bulunmuştur (42). Faktör V Leiden eksikliği, toplumda %5 oranında görülen en sık genetiksel temelli protrombotik etkidir. Venöz trombozu olan bireylerde %20, trombofili vakalarında ise %50'ye varan oranlarda görülmektedir. Bu gibi vakalarda venöz tromboz riskinde heterozigot eksikliklerde 3-8 kat, homozigot eksikliklerde ise 50 – 80 kat artış meydana geldiği gösterilmektedir (43).

Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği toplumda yaklaşık olarak %10 oranında görülür. bu enzim eksikliğinin etki mekanizması bilinmemekle beraber artmış

homosistem seviyeleri, VTE geçirme riskini 10 kat arttırmaktadır (44).

2.3.5 DVT Kliniği ve Tanısı

DVT tanısında diğer hastalıklarda olduğu gibi ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene tanısal yaklaşımın temelini oluşturur. Fakat klinik belirti ve bulgular oldukça değişkenlik gösterdiğinden özgüllüğü düşüktür. Özellikle bacaklarda DVT'nin klinik belirtileri arasında ağrı, ödem, kızarıklık, baldır ağrısı, hassasiyet ve kollateral yüzeysel venlerin varlığı son derece önemlidir (45). Venöz trombozların en sık görülen belirtileri bacak medial bölgesi ve baldırdaki basınç hassasiyetidir. DVT'de tanı oldukça zor olduğundan bazı kesimler tarafından tarif edilen belirli bölgelerdeki muayene sonrası ortaya konan belirtiler önem arz etmektedir.

Bu belirtiler;

- **Homans belirtisi:** Ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması
- **Tschmarke belirtisi:** Baldırı sıkma ile ağrı olması
- **Payr belirtisi:** Aşıl tendonunu sıkma ile ağrı olması
- **Ducuing belirtisi:** Baldır ballotmanında ağrı olması
- **Neageli-Natis belirtisi:** Öksürme esnasında bacakta ağrı ya da yürüme sırasında baldırda kramp olması
- **Löwenberg belirtisi:** Tansiyon aleti ile uylukta sistemik basıncın üzerinde bir basınç uygulandığında baldırda ağrı olmasıdır.

Fizik muayene yapılırken etkilenen alanın palpasyonunda sertlik, hassasiyet, gode bırakan ödem, ısı artışı, yüzeysel venlerde dilatasyon ve ayak dorsifleksiyonu yapılırken baldır ağrısı gelişebilir (46,47).

DVT'ye yaklaşımda klinik risk skorlaması yapılması ve buna göre tanı algoritması kullanılması son derece önemlidir. Buna bağlı doğru tanısal testler ve uygun radyolojik incelemeler yapılabilmektedir. Wells skorlaması klinikte DVT şüphesi olan bireylerde en sık kullanılan ve kolay uygulanabilen risk skorlamasıdır (48). (Tablo-4)

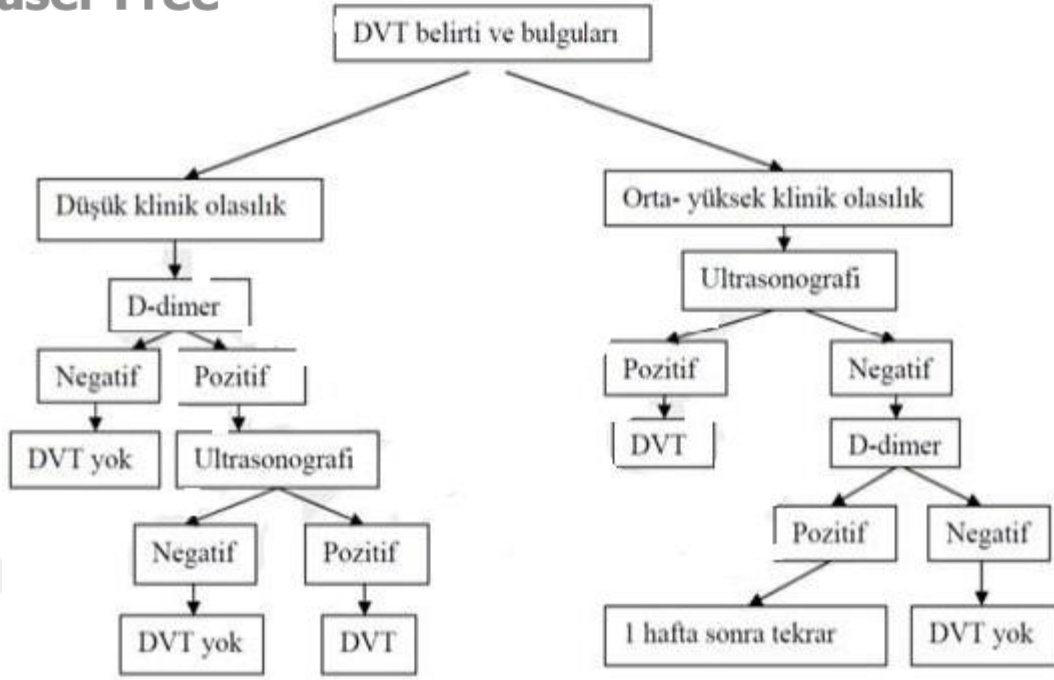
Tablo 4. Well's skorlaması (48)

| Klinik Özellikler | Skor |
|---|------|
| Aktif kanser tedavisi devam eden veya son 6 ay içinde küratif ya da palyatif tedavi almış | 1 |
| Parezi, paralizisi veya alt ekstremitte immobilizasyonu | 1 |
| 3 günden uzun yatak istirahati veya son 1 ay içinde majör cerrahi girişim | 1 |
| Derin venöz sistem trasesi boyunca hassasiyet | 1 |
| Tüm ekstremitede şişme | 1 |
| Asemptomatik tarafa göre 3 cm'den fazla şişlik olması | 1 |
| Semptomatik bacakta günde bırakan ödem | 1 |
| Non-variköz kollateral venler | 1 |
| Geçirilmiş DVT öyküsü | 1 |
| Yüksek olasılıklı alternatif tanı | -2 |
| Düşük olasılık | <1 |
| Orta dereceli olasılık | 1-2 |
| Yüksek dereceli olasılık | ≥3 |

Well's skorlamasına göre gruplandırıldığında DVT açısından düşük riskli gruplarda %3-5, DVT riski açısından orta gruplarda %17-33, DVT riski açısından yüksek olan grupta ise %75-85 olarak belirtilmektedir (49).

2.3.6 Tanı Yöntemleri:

DVT'nin kesin tanısı için Venöz Doppler ultrasonografi (USG), Konvansiyonel Venografi, Bilgisayarlı Tomografi (CT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Venografi, gibi radyolojik tetkiklerin kullanılması önerilmektedir. Şekil 3'te de kolaylaştırılmış bir DVT tanı algoritması verilmiştir (49).



Şekil 3. DVT şüpheli hastalarda tanı algoritması (49)

2.3.6.1 D-DİMER

D-dimer testinin sensitivitesi ve spesifitesi çoğunlukla değişkenlik gösterir. Pozitif D-dimer testi DVT tanısı hakkında kesin bir bilgi vermez klinikte negatif prediktif değeri önemlidir (50). D-dimer, VTE bireylerinde tanı için ortalama %90 oranında sensitivite ve %40 oranında spesifite bir testtir. Düşük klinik riskli vakalarda VTE tanısını dışlamak amacıyla algoritmada bulunmaktadır. Bu özellikler ile birlikte değerlendirildiğinde bireyin D-dimer testi negatif olarak ölçüldüğünde tanısal değeri yüksetir (48). Klinik puanlama skor sistemlerinde VTE ihtimali düşük ya da orta olan vakalarda D-dimer testinin negatif olması VTE tanısını ekarte ederek tanısal görüntüleme ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (51).

2.3.6.2 Doppler Ultrasonografi (USG)

DVT şüpheli bireylerde en çok uygulanan yöntem venöz dopler USG'dir. Pozitif venöz dopler USG klinik kanıtlarla birlikte kullanıldığında antikoagulan ile tedavi edilmesine kesin karar verilir. USG sonucu normal olan bireylerde yüksek ihtimalli olan hastalarda DVT'yi ekarte etmeden önce ilave tetkiklere ihtiyaç duyulabilir. USG uygulamasını kısıtlayan başlıca nedenler eski yeni pıhtı ayrımı, pelvik ve küçük baldır venlerindeki trombus, operatöre bağımlılık, obez

veya ödemli hastaların doğru değerlendirilememesidir. Süperfisyal flebit, popliteal kist ve abse durumları yalancı pozitif değerlendirmelere yol açabilir (52).

2.3.6.3 Spiral Tomografi

Pulmoner spiral tomografi, anjiyografi ve alt pelvik venografi uygulamaları göğüs ve alt ekstremite bölgelerini uygun bir biçimde değerlendirebilir. PIOPED II uygulamasında spiral tomografiyle DVT'li bireylere hata yapmadan değerlendirme olanağı tanıdığı tanınmıştır (53). Spiral tomografi kompresyon ultrasonografiye oranla maliyet açısından %50 daha pahalıdır. Ek olarak kontrast maddenin yan etkisi olmasına rağmen alt ekstremite DVT tanısında kompitörize tomografi, venöz doppler USG'ye göre daha üstün gözükmektedir (54).

2.3.6.4 Kontrast Venografi

DVT tanısında Kontrast venografi, noninvaziv testlerle kıyaslandığında altın standarttır, fakat uygulamada flebit ve kontrast ajana hipersensitivite veya kontrast toksisitesinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Hasta Obezite, ödem, venöz yetmezlik gibi durumları varsa testin yapılması zorlaşmaktadır (55).

1.3.6.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

DVT tanısında son dönemlerde artan oranlarda kullanılmaktadır. MRI temel avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerin olağanüstü rezolüsyonudur. Pratik uygulamadaki tanısal doğruluğuyla kontrast venografi ve USG ile görüntüleme alanında yarıştığı ve pelvik venlerdeki trombüsun ayrıntılandırılmasında ayrıca akut ve kronik DVT'nin ayrımında daha sensitif olduğunu düşündürmektedir. Yüksek oranda kullanıcıya bağımlıdır ve maliyet açısından çok daha pahalıdır (55,56).

2.3.7 Hasta Yönetimi ve Tedavi

DVT mortalite ve morbiditesi açısından yüksek komplikasyonlara neden olma açısından tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavinin ana amacı: pulmoner tromboembolinin önlenmesi, trombozun ilerlemesinin engellenmesi, tromboze vasküler yapının rekanalize olmasının sağlanması, venöz tromboemboli nüksünün ve posttrombotik sendromun önlenmesi ve pulmoner hipertansiyon oluşumunun önlenmesidir (57).

2.3.7.1. Antikoagülan İlaçlar

Tanısı konulmuş DVT hastalarına erkenden tedavi protokolü başlanmalıdır.

2.3.7.2 Standart Unfraksiyone Heparin

Genellikle 7 günlük tedavi yeterlidir. Başlangıç tedavisi devamlı İntra venöz (IV) infüzyon olarak verilir. 80U/kg IV devamında ise 18 U/kg/h infüzyon şeklinde uygulanır. 4-6 saatte bir aktive plazama trombin zamanı (aPTT) değeri ölçülerek standardın 1.5-2,5 katı olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Herhangi bir yan etkisi yoksa standart heparinle beraber ilk 24 saatte oral olarak warfarin tedaviye ilave edilmeli, INR değeri 2.0-3,0 arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Hedef INR değeri oluşturulduktan sonra en az 5 gün devam etmek suretiyle heparin tedavisi kesilmelidir (57). Uzun dönem VTE tedavisinde takip gerektirmemesi, tek doz olarak yapılması ve daha nadir osteoporoza sebep olmasından dolayı Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH) kullanılması önerilir (58).

2.3.7.3 DMAH

DMAH unfraksiyone heparine göre daha yüksek biyoyararlanımı ve daha az yan etkiye yol açmasından kaynaklı çoğu hastada herhangi bir izleme ihtiyaç kalınmaksızın tedaviye subkutan tek veya 2 doz olarak tekrar oral warfarin ile en az gün DMAH kullanılacak şekilde başlanır. Tedavinin devamında oral warfarinle devam edilebileceği gibi DMAH ile de devam edilebilir. Gebelik veya renal yetersizlik durumlarında tedaviye doz azaltılarak devam edilebilir (57). Unfraksiyone heparinlerle yapılan karşılaştırmalı meta analizlerde daha düşük trombotik komplikasyon, majör kanama ve ölümün unfraksiyone heparine göre büyük ölçüde az olduğu görülmüştür (59).

2.3.7.4 Trombolitikler

Venöz gangren, phlegmacia cerulo dolens, gibi durumlar ve kronik derin ven trombozlarında verilen bu tedavide popliteal venin olduğu taraftan bir katater konulup, 24 saat içinde trombolitik tedavi uygulanması üzere verilir. Trombüs bütün olarak eridikten sonra tedaviye son verilir ve oral antikoagülan veya tedavinin başlangıcında başlanılan heparinlerle tedavi sürdürülür. En büyük avantajı erken uygulandığında posttrombotik sendromun daha nadir görülmesidir. Fakat mortal kanama yan etkileri sebebiyle rutin tedaviye girememiştir.

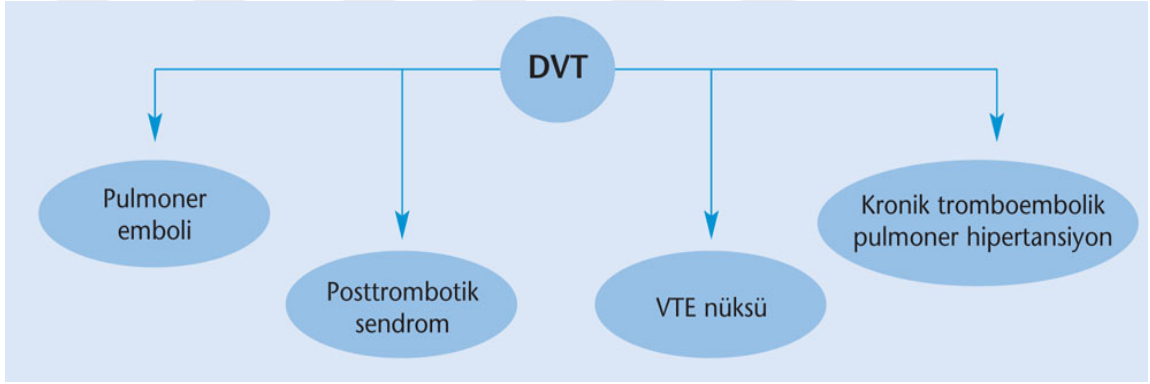
2.3.7.5 Cerrahi Trombektomi

Proksimal iliofemoral DVT'li hastalarda uygulanan bir metod olup bir haftadan daha kısa süreli belirtileri olan, yaşam beklentisi bir yılın üzerinde, performans olarak iyi olan ve kanama riski nadir olan vakalara uygulanır. Venöz trombektominin değerlendirildiği randomize olmayan 9 çalışmada DVT'li bireylerin %65-85'inin damarlarında kalıcı açıklık sağlanmış ve %65-75'inde femoral- popliteal kapakçık fonksiyonu muhafaza edilmiştir (57).

2.3.8 DVT'nin Sonuçları

DVT, PE, periferik venöz hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, VTE tekrarı ve posttrombotik sendrom gibi durumlara sebep olabilmektedir (60) (Şekil 4).

Şekil 4. Derin ven trombozun sonuçları (60)



2.3.9 VTE'nin Nüksü

VTE'nin kronik bir hastalık olduğu ve nüks olabileceği unutulmamalıdır. Akut ataktan sonra nüks etme riski 6-12. aylar arasında en yüksektir. Kümülatif tekrarlam oranı 5. yılda yaklaşık %25, 10. yılda yaklaşık %30'dur. Nüks eden DVT, posttrombotik sendrom ile yüksek derecede bağlantılıdır. Nüks eden PE'nin yaklaşık %4-9 oranında mortal olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (60).

VTE görülme oranının yüksekliği, VTE'nin komplikasyonlarının sıklığı ve tromboprofilaksinin doğrulanmış etkinliği sebebiyle yüksek riskli bireylerde rutin tromboprofilaksi uygulanması oldukça yerinde bir yaklaşımdır. Farmakolojik tromboprofilaksi kanama riskini artırmaktadır fakat klinik olarak önemli kanama oluşma oranları %1-5 arasında yer almaktadır. Tromboprofilaksi doğru bir şekilde kullanıldığında maliyet açısından oldukça etkin bir yol olduğu da bilinmektedir (61).

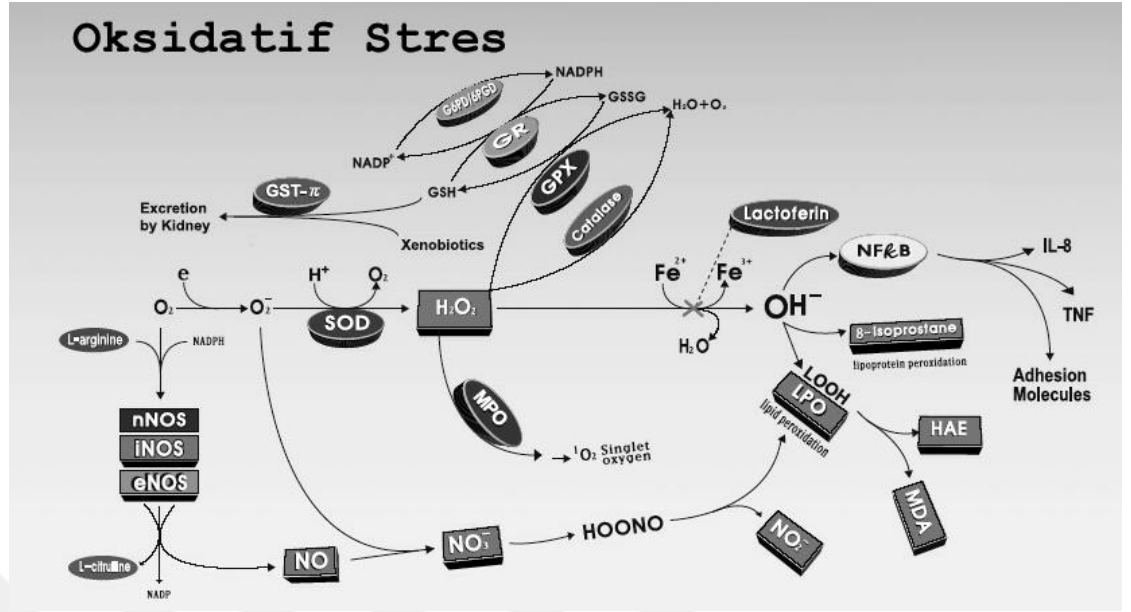
VTE morbidite ve mortaliteye neden olma açısından önemli bir hastalık olduğundan dolayı, kalp ve solunum yetersizliği olan riskli dâhiliye hastalarına, orta ve yüksek riskli cerrahi hastalarına ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması şarttır (3).

VTE son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olmasın a rağmen VTE vakalarında doğru tromboprofilaksi uygulaması yapılmaması hastayı risk altına sokmaktadır. Hastane medikal ve cerrahi servislerinde VTE riski ve VTE profilaksisine ait gözleme dayalı geniş bir çalışma olan ENDORSE bu konuyla ilgili önemli veriler sağlamıştır. Türkiye'nin de katıldığı 32 ülke, 358 hastane ve 68183 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, hastanelerde yatan VTE açısından riskli görülen bireylerin belirlenmesi ve bu hastalar arasında etkin tromboprofilaksi uygulanan bireylerin oranının saptanması hedeflenmişti (62,63).

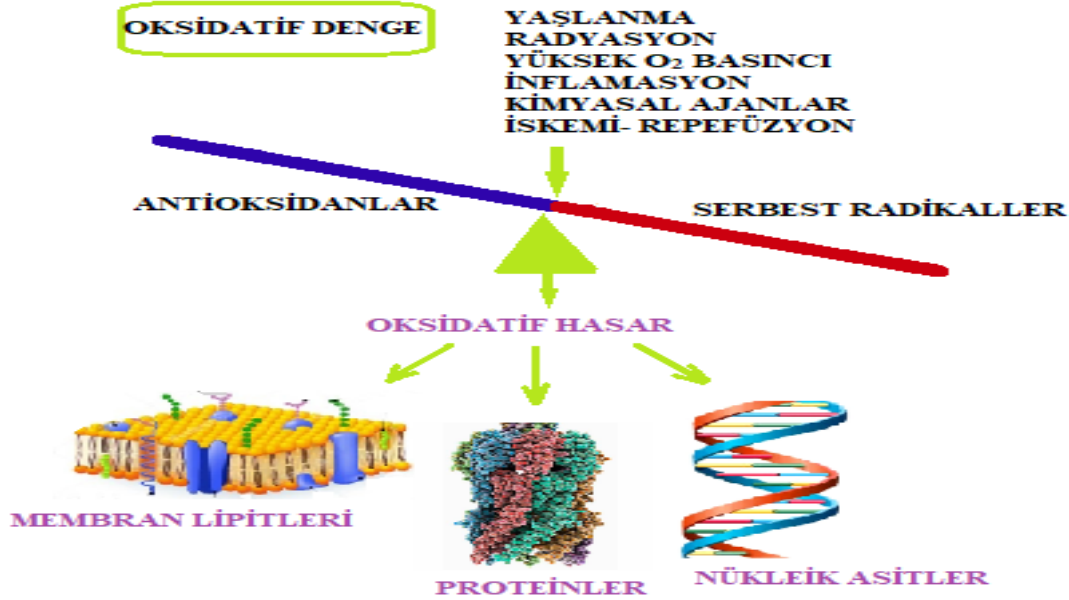
Çalışmada hastanede yatan bireylerin %52'sinin VTE riski altında olduğu, bunların sadece %50'sine American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür. ENDORSE çalışmasının Türkiye verileri analiz edildiğinde hastanede yatan hastaların (cerrahi + dahili olgular) %36'sının VTE riski altında olduğu, bunların yalnız %39'una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür (62).

2.4. OKSİDATİF STRES

Hücresel yaşamın devamlılığı, kompleks biyokimyasal olayların denge içinde sürmesine bağlıdır. Ortaya çıkan endojen veya ekzogen kaynaklı faktörler bu dengeyi negatif yönde etkileyerek hücre hasarına yol açarlar. Bunlar içinde farklı patolojik durumların ortaya çıkması sebebiyle oksidatif stres gittikçe mühim olmakta ve girişimcileri bu alanda araştırma yapmaya sevk etmektedir (64). Normal fizyolojik şartlarda, aerobik metabolizmanın neticesi olarak super oksitanyonu (O^2), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($HO\cdot$), hipokloröz asit ($HOCl$) ve lipid radikalleri gibi oksidan ürünler meydana gelir (Şekil 5). Aynı zamanda, reaktif oksijen türleri (ROT) de dediğimiz bu moleküller, savunma sistemi tarafından dengelenirler. Patolojik durumlarda ise, ROT'un rölatif bir fazlalığı mevcut olabilir. Bu dengenin oksidasyon lehine saptması "oksidatif stres" olarak isimlendirilir. Bu oksidan moleküller, hücre ve doku fonksiyonları üzerine hasarlı etkilere sebep olurlar (65,66,67). Antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmesi için serbest radikaller ve antioksidanlar vücutta dengede olmalıdır (Şekil 6).



Şekil 5. Oksidatif stres (68)



Şekil 6. Oksidatif stres denge sistemi (65)

Oksidanların etkisini göstermek amacıyla son yapılan çalışmalara göre reaktif nitrojen ara maddeleri (NO), peroksinitrit (HOONO) ve nitrosotiyoller (RSNO) tarafından oluşturulan hasar ile tamamıyla bağlantılıdır (65).

2.4.1 Serbest Oksijen Radikali Türleri

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen, kısa ömürlü, kararsız atom ya da moleküllerdir. Nükleik asit, protein, lipid, karbonhidrat veya herhangi bir molekülden elektron alarak kararlı bir hal oluştururlar. Hücrel hasar ve hastalığa sebep olan zincirleme reaksiyonları oluştururlar (69). Canlılarda serbest radikaller normal metabolik süreçler sırasında ya da X-ışınları, ozon, hava kirleticileri, sigara ve endüstriyel kimyasallar gibi dış kaynakların aktifleştirilmesiyle meydana gelebilir (70). İki temel serbest radikal çeşidi vardır: reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleridir (RNS) (71).

Oksijen bulunan bir ortamda oksijenin metabolize edildiği aerobik canlılarda her zaman radikal üretimi gerçekleşir. Hücrel koşullarda oluşabilen oksijen ROS radikalleri ile oksijen içeren reaktif türlerin önemli olanları Tablo 5'te gösterilmiştir (72).

| Simge | Radikal | Tanımlama |
|-------------------------------|---------------------|---|
| H [•] | Hidrojen | Bilinen en basit radikal |
| O ^{•-} | Süperoksit | Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü |
| CCl ₃ | Triklorometil | CCl ₃ metabolizması ürünü karaciğerde üretilen bir radikal |
| OH [•] | Hidroksil | En toksik (reaktif) oksijen metaboliti |
| H ₂ O ₂ | Hidrojen peroksit | Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği |
| O ₂ ^{•-} | Singlet oksijen | Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif etki |
| HO ₂ [•] | Perhidroksi radikal | Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu |
| ROO ^{•-} | Peroksil radikal | Perhidroksile oranla daha zayıf etkili |
| RS [•] | Tiyol radikali | Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin metaboliti |

| | | |
|-----------------|------------------|--|
| RO• | Alkoksil | Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti |
| NO | Nitrojen oksit | L- arjinin amino asitinden in vivo üretilir. |
| NO ₂ | Nitrojen dioksit | NO•'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir. |

Tablo 5. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve özellikleri (72)

2.4.2 Serbest Radikallerin Hücrelerdeki Etkileri

Reaktif oksijen türleri genellikle sinyal proteinleri, fagositozdaki savunma mekanizmaları, nötrofil fonksiyonları gibi sistemlerde normal fizyolojik şartlarda rol alır. Oluşan oksidatif stres ise lipidler, proteinler ve DNA üzerinde hasarlı sonuçları meydana getirir (73).

2.4.3 Serbest Oksijen Radikallerinin Metabolik Etkileri

Serbest oksijen radikaller (SOR), en önemli tesirini lipidler üzerinde oluşturur ve buna lipid peroksidasyonu adı verilir. Lipid peroksidasyonu, hücre yapı fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır. Bunuda serbest radikaller tarafından oluşturulan, membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna sebep olan ve bu şekilde membran lipid yapısını değiştirerek yapar (74,75).

Organizmada meydana gelen serbest radikal etkisi ile membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirlerinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması sonucu başlar. Lipit peroksidasyonu kendiliğinden devam eden zincir reaksiyonları şeklinde meydana gelir. Yağ asidi zinciri bir lipit radikali özeliği kazanır. Oluşan lipit radikali çok dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi çeşitliliğe uğrar. Lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı irreversibldir (76).

2.4.4 Oksidatif Stresi Gösteren Parametreler

Oksidatif hasar, SOR ile oluşturulan, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesini sağlamak amacıyla bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (77). Örneğin, malondialdehit (MDA) ölçümü lipid peroksidasyonunu ifade eder. MDA'nın yarı ömrünün kısa, stabil olmayışı, düşük spesifite ve sensitivitesi olan yöntemlerin kullanılması, sonuçların doğruluğunu etkilemektedir. Bu sebeple,

oksidatif stresin gösterilmesinde, lipid türevleri yerine protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek artan oranda yaygınlaşmaktadır bunun nedeni daha stabil ve uzun ömürlü hal göstermeleridir (77,78).

2.4.4.1 Lipit hidroperoksit

Oksidatif stres belirteçleri olarak yaygın kullanıma sahip olan Lipid hidroperoksitler (LOOH), oksidatif stres şartlarında; fosfolipidler, glikolipidler ve ester kolesterolde bulunan doymamış yağ asitlerinden peroksidatif reaksiyonlarla meydana gelirler (79,80). LOOH' un meydana gelmesini sağlayan peroksidatif reaksiyonlar, "foto-oksidasyon, otooksidasyon ve enzimatik oksidasyon" biçiminde üç sınıfta gösterilebilirler (79).

2.4.4.1.1 Oto Oksidasyon:

Lipid hidroperoksit oluşumunda temel reaksiyon genellikle HO[•] ile başlatılan zincir reaksiyonlarıdır (79,81). O²⁻ aracılı lipid peroksidasyonundan kaynaklanan hidroperoksitler, tek elektron redüksiyonuyla oksidatif radikallerine dönüşebilmektedir. Oksidatif radikaller de metal iyonları ile etkileşime geçince β -bağını kopararak aldehit/alkil radikaller oluşturup zincir reaksiyonlarını başlatabilir ya da en çok yeniden düzenlenme ve oksidasyonla epoksi allilik peroksil radikalleri (OROO[•])'ne dönüşebilirler (80). Çift bağların sayısı, yağ asidinin peroksidasyona olan hassasiyetini belirlemektedir.

Ardışık çift bağların varlığı, komşu C-H arasındaki bağ enerjisini azaltır ve H atomunun zincirden çıkarılması kolaylaştırır. Böylece çoklu doymamış yağ asitleri, SOR ile çok kolay etkileşip LOOH'lara oksitlenebilirken; doymuş ya da tekli doymamış yağ asitleri, peroksidasyona daha dirençlidir (82).

2.4.4.1.2 Foto Oksidasyon: Işığa duyarlı hemoprotein ve riboflavinlerin oksidasyonu ya da doymamış yağ asitlerinin ışığa maruz kalması sonucu oluşan serbest radikaller, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını aktifleştirirler (79).

2.4.4.1.3 Enzimatik Oksidasyon O₂'nin veya SOR'un enzimin aktif merkezine girmesi sonucu oluşan LOOH üretimi enzimatik LOOH, olarak tanımlanır. Üretilen hidroperoksit ve endoperoksitler, stabil aktif bileşik ve stereospesifiklere dönüştürüldüklerinde önemli biyolojik görevlere sahip olurlar. Biyolojik olarak aktif, 20C'li çoklu doymamış yağ asitlerinden eikozanoid ailesinin oluşumundan sorumlu yapılar; Siklooksijenaz ve Lipoksijenaz'dır örneğin,

siklooksijenaz ile araşidonattan prostaglandinlerin oluşumu gibi (82). Oluştukları radikallerden daha polar ve yarı ömürleri daha uzun ömürlü olan lipid hidroperoksitler; membran yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına, akışkanlığın artmasına ve sitozolik solütlerin membran dışına sızmasına sebep olabilirler. Aynı zamanda dokularda artan peroksitler, dokusal ve hücrel fonksiyon hatalarına neden olurlar. Bu peroksitler, yaşlılık ve oksidatif stresle ilişkili ateroskleroz, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli durumlar haline gelmektedir (79,83). LOOH ölçümünde kullanılan yöntemler, “total ve bireysel” olmak üzere iki başlık altında toplanabilirler. Total hidroperoksitler kolorimetrik, enzimatik ve kemilüminesans yöntemlerle; fosfolipid, kolesteril esteri gibi bireysel hidroperoksit grupları ise civa katod- elektrokimyasal-HPLC ve HPLC-kemilüminesans yöntemleriyle ölçümleri yapılabilir (79,83).

Lipid hidroperoksit, peroksidatif reaksiyon ve diğer serbest radikal prekürsörlerinden daha uzun yarı ömürlü, ara ürünlerdir. Son zamanlarda LOOH üzerinde yapılan araştırmalar, UV ile indüklenen deri kanseri, ateroskleroz, nörodejenerasyon ve çeşitli birçok bozuklukta önemli bir rol alabileceği düşünülmektedir. Lipoproteinler hücreler arasında ve hücre içinde zarlar arasında olası translokasyon yaparlar. Neticede, LOOH toksisitesi ve efektör eylemi LOOH kaynağından uzak bölgelerde olabilir. Aynı biçimde, LOOH, tek elektron indirgenmesiyle toksisiteyi artırmasına karşı, diğer taraftan iki elektron indirgenmesiyle detoksifikasyon yapması sebebiyle indirgeyici özeliğini etkileyen etkenler ile ilgili bilinmesi gereken birçok şey vardır. Bu etkenlerden bir elektron indirgenmesinde redoks demir ve elektron vericisi durumu, iki elektron indirgenmesinde ise, LOOHs'in Glutasyon redükte (GSH) ve Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz (GSH-Px) oluşumu son derece önemlidir. İlave olarak sinyal transdüksiyon LOOHs ile ilgili en önemli özellik oluşumu ile ilgilidir. Bu sinyalizasyon hücrenin yaşamda kalmasını veya oksidatif strese yenik düşmesini gösterme açısından önem arz eder. Bu kompleks alanların her birindeki gelişmeler sebebiyle LOOH'un uzun süreli fizyolojik ve biyomedikal etkileri oldukça önem arz etmektedir (84).

2.4.5 Serbest Tiyol

Tiyol bileşikleri, seruloplazmin, vitamin E ve transferrin plazmanın temel antioksidanlarından (85). Plazmada intraselüler ortamın temel antioksidanlarından olan katalaz (Cat), süperoksit dismutaz (SOD) ve GSH-Px aktiviteleri daha az olmasının nedeni plazmada; $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 ve $HOCl$ gibi SOR türevlerinin bulunması kaynaklıdır (85,86). Plazmadaki tiyol gruplarının temel kaynağı; GSH ile birlikte, albümin ve protein yapılarında yer alan sistein ve

metiyonin aminoasitleridir. Bundan dolayı Plazmadaki antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının yüksek oranda olmasının başlıca kaynağı olarak protein seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (87). Albüminin plazmada en fazla olarak bulunan protein ve yapısında 34. konumda bulunan sisteil artığı (cys 34), plazmanın serbest tiyol grubunu oluşturur. Serbest Tiyol plazmada bulunan başlıca ekstrasellüler antioksidandır (88). Tiyol bileşiklerinin seçici olarak HOCl ve kloraminleri yakaladığı bilinen önemli antioksidanın olduğu söylenebilir (89). Oksidatif stres neticesinde pek çok proteinin yapısında bulunan sistein grubunun disülfid bağları oluşabilmektedir. Serbest tiyol grupları ise çeşitli oksidanları indirgeyerek ve arındırarak biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı muhafaza ederler (86). Tiyol gruplarının en erken gözlenebilen belirtisi disülfidlere ve diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, radikal aracılı oksidatif protein hasarı oluşturmasıdır (90,91). Proteinlerdeki tiyol grupları antioksidan özelliklerini, peroksidasyonu aktive eden oksidanları absorbe ederek gösterir. Tiyol grubu oksidasyonu, protein oksidasyonunun göstergesi olarak düşünülebilir. Albüminin sisteinilasyonu veya nitrozilasyonu, albüminin oksidan tamponlama kapasitesini önemli ölçüde düşürmektedir (86). Plazmanın en önemli başlıca ekstrasellüler antioksidanlarından olan Tiyoller ilk olarak tüketildiğinden; plazma tiyol düzeylerinin tayini, SOR aracılı oksidasyondan hangi derece etkilendiklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır (89). Kardiyovasküler hastalık (KVH), Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, siroz, felç ve diğer nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkta, plazma tiyol seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (92).

2.4.6 Tiyol Disülfid Homeostazi

Merkaptanlar olarak bilinen tiyoller yapısında sulfidril (-SH) grubu içerip sülfür ve hidrojene bağlı karbon atomundan oluşan organik bileşiklerdir (93). Plazma temel tiyol havuzu albümin ve protein oluşturulan daha az oranda sistein, sisteinilglisin, glutatyon ve homosistein gibi düşük molekül ağırlıklı yapılardan oluşur. Plazmadaki temel ekstrasellüler antioksidanlardır (94). Tiyol grupları temel olarak hidrojen peroksit ve kloraminlerle etkileşerek serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu nitelikte etki oluştururlar. Protein yapılarında bulunan tiyol grupları, proteinin serbest radikallerle olan oksidatif reaksiyonlarında tepkimeye girerek sülfid türevleri oluşturulmakta ve bu yolla proteinde yapısal değişiklikler meydana getirmektedir (95). Ayrıca tiyoller oksidan moleküllerle tepkimeye girerek oksidasyon reaksiyonu meydana getirerek disülfid bağları meydana getirirler. Bu bağ disülfid köprüsü olarak da isimlendirilir (96). Oksidatif stres durumunda sistein rezidülerinin oksidasyonu protein tiyol ve düşük moleküler kitleli tiyoller arasında reversibl disülfid bağları oluşumu sağlar. Bu disülfid grubu tekrardan tiyol gruplarına indirgenebilir. Sonuç olarak devamlı değişken bir denge meydana gelir ve dinamik TDH

saglanmış olur (97). Dinamik TDH antioksidan korunmada, detoksifikasyonda, apoptozda, sinyal iletiminde, enzim aktivitesinin düzenlenmesinde, transkripsiyon faktörlerinin sinyal mekanizmasında önemli yeri bulunmaktadır (98). Ayrıca TDH'nın, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, parkinson, Alzheimer hastalığı gibi birçok rahatsızlıkta yükselmiş düzeyi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (99-101). Bu yüzden, dinamik TDH belirlenmesi biyokimyasal süreçler ile ilgili önemli bilgi verebilir. Plazma tiyol ve sülfid düzeylerinin ölçümü protein oksidasyonunu göstermesi açısından önemli data verebilir (102). Hayati değere sahip olan TDH'da, Erel ve Neşelioğlunun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm metoduyla ölçülebilmektedir. Geliştirdikleri bu test tam otomatik ve manuel spektrofotometrik bir test olarak kullanılmış ve plazma TDH düzeyini göstermiştir (102).

Bu yeni metolla;

- Nativ Tiyol (-SH), Dinamik Disülfid (-S-S-) absorbans düzeyleri ölçülür
- Total Tiyol: Nativ Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: %Nativ Tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) oranı hesaplanabilmektedir.

2.4.7 İskemik Modifiye Albümin (İMA)

Albümin karaciğerden sentezlenen, 585 aminoasitlik zincirden oluşan insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve serbest sistein aminoasitinden meydana gelmektedir ve İnsan serum albümini kanda en fazla bulunan proteindir. Plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. ve serum albümin konsantrasyonu 3,5-5,3 g/dL' dir. (103). Albümin plazma onkotik basıncın ayarlanması ve kan pH'sının düzenlenmesinde tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yapar. Aynı zamanda albüminin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi geçiş metalleri için yüksek affiniteli bir bağlama bölgesi (NAsp-Ala-His-Lys) mevcuttur. Kobalt, bakır ve nikel gibi metaller amino terminali ucundan direk bağlanabilmektedir. Tiroksin, bilirubin, kortizon, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın taşınması kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır (104). Albümin dolaşımında toksik maddeler için taşıyıcı bir ajandır (105). Geçiş metal iyonlarının primer bağlanma yeri Albümin molekülünün amino ucudur (106). Albüminin N terminal ucunun metali bağlama kapasitesi serbest radikal hasarı, membran harabiyeti, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda azalır (107).

Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir hasara uğrar. Ortaya çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla

okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun meydana gelmesini sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder. Albüminin modifiye şekline ise İMA denir (108). İMA, iskemi geliştiğinde birkaç dakika içinde serumda düzeyi yükselmekte, geçici bir iskemi sonrası yaklaşık 6 saat yüksek kalmakta ve 12-24 saat içinde nominal değerlerine dönmektedir (109).

David Bar ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yaptıkları çalışmada geçici iskemi oluşan bireylerin kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada düzeyi artmaya başladığı, girişimsel olarak tekrar kan akımı sağlandığında 6 saat civarında bazal değerlerine döndüğü gösterilmiştir (110).

İMA'nın akut koroner olay esnasında henüz nekroz gelişmeden düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (105). Kardiyak biyokimyasal belirteçlerden olan kreatin kinaz-MB (CK-MB), troponin veya miyogloblin hücrel nekroz göstergeleridir ancak geri dönüşümlü miyokardiyal iskemi esnasında yükselme göstermezler. İMA ise iskemide, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi belirteçlerden çok daha hızlı bir sürede serumda düzeyi 8-10 dakika içinde tespit edilmektedir. İskemik modifiye albüminin akut koroner olaylarda troponin ve EKG'le birlikte %95' lik bir tanısal değeri olduğu birtakım çalışmalarda gösterilmiştir (111).

2.5 Normal Endotel Yapısı ve Fonksiyonları

Vücutun hemen hemen her tarafına yayılmış bir organ niteliğinde olan endotel, dokularla kan arasında bulunan pasif bir bariyer olmayıp, sentezlediği ve salgıladığı mediatörlerle vasküler homeostaziste işlev aldığı bilinmektedir (112).

Endotelin spesifik işlevleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Vazokonstriktör ve vazodilatator etkiler ile vasküler vazomotor tonus kontrolü,
2. Dolaşımdan çevre dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin sürekliliğinin sağlanması
3. Sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımının sağlanması
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması
6. Bazal membran yapısındaki kollojen ve proteoglikanlarının sürekliliğinin sağlanması.

Endotelin sağlıklı bireylerde normal fizyolojinin devam ettirilmesinde 3 temel işlevi mevcuttur.

- Vasküler vazomotor regülasyonun devam etmesi
- Lökosit adhezyonunun ve inflamasyonun kontrolü ve denetimini yapması

- Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin devam etmesi (113).

Endotel hücreleri hem lümeninde oluşan pıhtının çözülmesini (fibrinolizis) oluşturarak hem de kanın pıhtılaşmasını inhibe ederek kan akımının sürekli olmasına neden olur. Ancak damar hasarı oluştuğunda prokoagulan, proinflatuar ve fibrinolitik mediatörleri eksprese ederek prokoagulan ve protrombotik etkiler oluştururlar (114).

Önemli bir anti inflamatuar göreve de sahip olup damarların iç yüzeyine ve damar dışına inflamatuar hücrelerin adezyonunu ve göçünü salgıladıkları sitokin ve büyüme faktörleri ile düzenlerler. Bu hücreler salgıladıkları maddelerle düz kasların tonusunu, göçünü ve çoğalmasını uyarı iletimi ve lipoproteinlerin modifikasyonu ile proaterojen moleküllerin girişine katkıda bulunurlar. Ayrıca endotel yerleşim kaynaklı sinyal oluşumu için önemli bir özelliğe sahip olup çevre dokulara ve hücrelere uyarı iletimi de sağlar. (114). Norepinefrin, serotonin, endotelin ve vazopressin gibi humoral, nöronal veya parakrin transmitterlere olan yanıtı ayarlar ve endotelyum ve vasküler düz kas üzerinde bu ajanların her biri için bir reseptör mevcuttur (115). Endotel, vasküler tonusun düzenlenmesinde salgıladığı maddelerle ciddi bir görev üstlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatör madde NO'dur. Ayrıca prostosiklin (PI_2), endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) ve C-tip natriüretik peptid endotelden salınan vazodilatör maddeler iken, anjiyotensinojen, prostoglandinler (PGH_2), endotelin-1 ve tromboksan- A_2 vazokonstriktör maddelerdir (116). NO normal şartlarda endotelden devamlı salgılanır, fakat shear stres ve bazı maddelerin (asetilkolin, anjiyotensinII, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler, araşidonik asit, serotonin, trombin ve endotelin) endotelyal dokudan NO, EDHF ve PI_2 salgılattığı gösterilmektedir (117). Vasküler tonusu düzenleyici diğer bir önemli etken süperoksit anyonudur. Bu serbest radikallerin ana kaynağı endotel olabileceği gibi zararlanmış veya inflamasyon bölgesine toplanan inflamatuar hücrelerde olabilir. Ancak, süperoksit radikallerinin fazlalığında NO ile etkileşime girer ve peroksinitrit oluşumuna ve NO konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Ayrıca süperoksit oluşumunun artması PGI_2 sentezini inhibe eder ancak tromboksan- A_2 sentezini etkisi olmaz (118).

2.5.1 Endotel Disfonksiyonu

Vasküler endotelyal hücreler yapısal olarak basit ancak fonksiyonel olarak karmaşık bir sistem oluşturur. Endotel homeostazis, kan basıncı, fibrinolizis, inflamasyon, lipoprotein metabolizması ve anjiyogenesis gibi birtakım süreçleri düzenleyerek vasküler sistemin homeostazisinde önemli bir yer alır (119). Endotelyal disfonksiyon (ED) Endotelin işlevsel ve

morfolojik yapısında meydana gelen birtakım değişiklikler normal fizyolojik süreçlerin kaybına neden olur (116). ED, yaygın olarak NO biyoaktivitesinin kaybı tarafından sebep olunan endotelyum-bağımlı damar relaksasyonunun bozulmasını isimlendirmek için kullanılmıştır (116). Disfoksiyon gelişen endotelin bariyer görevi bozulur, vazoaaktif maddelerin yapımında artma veya azalmaya bağlı olarak vazomosyon bozulur ve artmış protrombotik aktivite azalmış vazodilatasyona, proinflatuar ve protrombotik bir duruma neden olur (116). ED araştırılmasında endotel bağımlı vazodilatasyon en çok kullanılan ölçüttür. Birçok araştırmacıya göre endotel kökenli vasküler tonusun düzenlenmesindeki bozukluk, endotelin diğer fonksiyonlarında bozuluma neden olur (120). ED'da azalmış vazodilatör yanıtla eşlik eden mekanizmalara karşın azalmış NO üretimi, oksidatif aşırılık, hiperpolarize faktörlerin azalmış üretimini kapsar. İnflatuar cevaba ve protrombotik duruma katkı sağlayan durumlar adezyon moleküllerinin upregülasyonu, makrofaj kemotaktik faktör-1, plazminojen aktivatör inhibitör1'in üretimi, Anjiotensin II ve endotelin gibi vazoaaktif peptidler; eNOS inhibitörü asimetrik dimetilarginin birikimi, hiperkolesterolemi; hiperhomosistinemi, değişmiş insülin sinyalleme ve hiperglisemi gibi mekanizmalara katkıda bulunabilir (116).

Endotel hasar oluşunca endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygun olmayan ve anormal sinyaller gönderir. Hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi risk etkenleri oluşturan pek çok hastalıkta ED'na rastlanmaktadır. Klinik olarak ED'da vazospazm, lökosit adezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, pıhtılaşma bozuklukları, prooksidatif değişiklikler ve vasküler inflamasyon meydana gelmektedir (121).

2.6 İnflatuar Süreç Belirteçleri

2.6.1 Seruloplazmin

Seruloplazmin (Cp), α_2 -globulin ailesine ait yapısında 1046 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşan 151 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Yarılma ömrü 5-7 gündür. Molekül başına 8 bakır atomu bağlamaktadır. Cp polipeptid zincirleri %10 kadar karbonhidrat içermektedir (122-125) (Şekil 7).



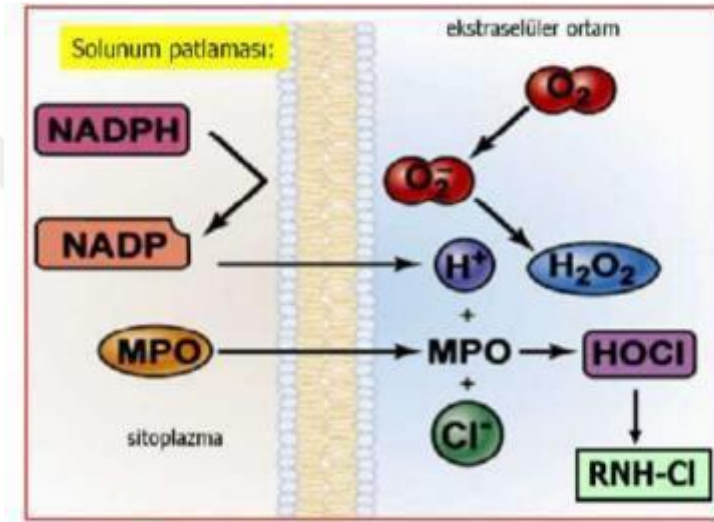
Şekil 7. Seruloplazminin molekül yapısı (125)

Bir akut faz reaktanı olan Cp serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen temel bir protein olup %95 oranında plazmada bakırın taşınması, ferroksidazaktivitesi, organik aminlerin oksidasyonu, hücre demir seviyelerinin düzenlenmesi, glutatyon peroksidaz, askorbat oksidaz aktiviteleri ve ferröz demir iyonlarının ferrik demir iyonlarına oksidasyonunu sağlayarak, demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştıran koruyucu antioksidan özeliğe sahiptir. Total sülfidril grupları da antioksidan sistemin diğer bileşenleri arasında yer almaktadır (126). Ferroksidaz antioksidan özelliğe sahip bir metalloenzim olmasına karşın artan seviyelerde vaskülopatik etkiyi sağlar. Nagoev ve arkadaşları yaptığı çalışmada pnömoni geçirmiş bireylerde antioksidan aktivitesini araştırırken ferroksidaz aktivitesinin hastalığın etyolojisi, stage ve derecesi ile inhibe olduğunu görmüşlerdir (127,128). Ferroksidaz aktivite gösteren Cp, lipid peroksidasyonunu ve SOR oluşumunu önleyerek, dokularda ve plazmada bulunan serbest radikallerin hasarlarını önlemektedir (129). Cp'nin plazma düzeylerinde artış olması enfeksiyon, malignite, travma ve safra yollarının tıkanması, özellikle Hodgkin lenfoma gibi retikülo endotelial sistem hastalıklarında görülmektedir (130). Çalışmamızda inflamatuvar bir belirteç olan ferroksidaz aktivitesinin DVT ile olan ilişkisini araştırdık. O- dianizidinin oksitlenmesi esasına dayanan serum Cp ferroksidaz aktivitesi pH: 5.1 değerinde en yüksektir ve serum bu pH değerindeki asetat tamponu ile karıştırıldıktan daha sonra o- dianisidine eklenir. O- dianizidin ferroksidaz tarafından oksitlendikçe oluşan renk 460 nm'de kinetik olarak ölçülür. Daha sonra enzim aktivitesi hesaplanır. Birimi IU/L'dir (131).

2.6.2 Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz, her biri α -hafif ve β -ağır zincir içeren, birbirine disülfid köprüsü ile bağlı iki alt ünite $\alpha_2 \beta_2$ 'den oluşan temel olarak nötrofillerde ve daha az miktarda monositlerde bulunan molekül ağırlığı 146 kd ağırlığında, katyonik, mol başına iki demir atomu taşıyan, glikozile bir lizozomal enzim ve hemoproteindir (132,133). MPO'nun organizmadaki temel görevi, solunum patlaması sırasında,

antimikrobiyal faktörleri oluşturmasıdır (134). Fagositoz esnasında aktif hale gelen nötrofil ve makrofajların membranında oksijen tüketimi artar, pentoz monofosfat yolu hızlanır ve süperoksit (O_2^-), H_2O_2 , Hidroksil ($HO\cdot$), hidrosiklorür ($HOCl$) gibi radikaller ekstraselüler ortama salınır. Oluşan bu değişiklikler “solunum patlaması” olarak isimlendirilir (135). Solunum patlaması sırasında tüketilen O_2 , membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi ile O_2^- ’ne dönüştürülmektedir. O_2^- ’nin süperoksit düsmitaz enzimi ile H_2O_2 ’ye dönüştürülür. H_2O_2 , MPO enzimi tarafından halidler (Cl^- , I^- , Br^-) “in oksidasyonunda kullanılmaktadır. Halidlerin oksidasyonu ile oluşan oksidan ajanlar, mikroorganizmaları halojenasyon ve oksidasyon yoluyla etkisiz hale getirmektedirler (135,136). (Şekil 8)



Şekil 8. Solunum patlaması sırasında SOR oluşumu (135)

Myeloperoksidaz, aktif nötrofillerden salınan ve ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile $HOCl$ oluşturabilen tek enzimdir (132, 135). $HOCl$, SOR türleri içerisinde en reaktif ve toksik olup ana amaçları proteinlerdeki sistein rezidüleri, redükte glutatyon ve serbest tiyol grubu içeren bileşikler olan tiyoller, tiyoeterler, aminler ve amidler gibi sülfür ve nitrojen atomu içeren nükleofillerdir. $HOCl$, endojen aminlerle “kloraminler” olarak isimlendirilen ve proteinleri oksitleyebilen uzun ömürlü oksidanları da meydana getirmektedir (136). Ayrıca MPO ile daha çok üretilen oksidanlar, akut veya kronik enflamasyonla ilgili birçok hastalıkta doku hasarına da sebep olmakta; hatta yüksek MPO aktivitesi, KVH için bağımsız bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir (132, 136). MPO- H_2O_2 -halid sistemiyle oluşan $HOCl$, kloramin, klorin, $HO\cdot$ ve ozon gibi toksik ajanlar, hücrenin ekstraselüler ortamına salınmakta ve tirozil rezidülerinin ve çapraz bağlı proteinlerin oluşumu, dokularda enzim inhibisyonu, amino asit oksidasyonu ve lipidlerin klorinasyonu gibi oluşumlarla, pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (132,135).

Halidlerin eksikliğinde çeşitli bileşiklerin oksidasyonunu sağlamak amacıyla MPO, peroksidaz gibi etki mekanizması göstererek katalizleyebilmektedir (137). MPO ve H₂O₂, tirozin peroksiti, klor yokluğunda direkt olarak tirozini okside ederek tirozil radikalini, ditirozin çapraz bağlarını ya da süperoksit ile reaksiyona girerek meydana getirir (135).

DVT'de gerçekleşen inflamatuvar süreçte MPO antimikrobiyal aktivitesi olan oksidatif ürünleri oluşturan hücrede inflamasyon bölgelerinde ve aterosklerotik lezyonlarda oksidatif hasarı artıran bir enzimdir (138). Aterosklerotik lezyon gelişiminin tüm aşamalarında MPO varlığı gösterilmiştir (139,140). Son yıllarda yapılan çalışmalar, MPO'nun KVH açısından önemini göstermiştir. Koroner arter hastalığı olanlarda MPO düzeyi yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin gelecekteki kardiyovasküler olayları ve riskleri önceden belirleyebilme konusunda da önemli olabileceği öne sürülmüştür (141). İn vivo çalışmalar, MPO'nun LDL oksidasyonuna katkısı olduğunu, dolayısıyla LDL'nin makrofajlar tarafından alınarak köpük hücrelerinin meydana gelmesinde rol aldığını göstermiştir. MPO aynı zamanda NO'yu substratı olarak kullanabilir ve NO'yu azaltarak ED'ye yol açabilir (141).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun 14.02.2019 tarih, 1755/2018 nolu kararı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi hakem heyetinin 07.06.2019 tarih ve 2018-7/1 nolu kararı ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bireyler Ankara Şehir Hastanesi Kardiyovasküller Cerrahi Polikliniği'ne (KVC) başvuran kişiler arasından seçilmiştir. Araştırmamız prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.1 Deney Protokolü

Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm hastalara ve sağlıklı bireylere çalışmayı anlatan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu verilip okutulmuş ve imzalı onayları alınmıştır. Gönüllü kişiler kan alma birimine yönlendirilerek sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne birer tüp kan alınmıştır. Alınan kanlar uygun koşullarda Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na getirilerek 1500 g'de 10 dakika santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Ayrılan serumların her birisi farklı çalışma prosedürleri için (otomatik analizör, manuel spektrofotometri) porsiyonlanarak ayrı ayrı ependorf tüplere doldurulmuştur. Böylece her hasta ve kontrol serum örneği için 4 adet porsiyon oluşturulmuştur. Serum örnekleri -80 C⁰'de çalışmanın yapılacağı güne kadar muhafaza edilmiştir.

60 DVT hastası (35 Erkek; 25 Kadın) ve 61 kontrol grubu (37 Erkek; 24 Kadın) 18 -70 yaş arası bireyler yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olacak şekilde çalışmaya dahil edildi.

Ankara Şehir Hastanesi KVC kliniklerine DVT şikayetleri ile hastaneye başvuran 18-70 yaş arası bireyler, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olacak şekilde hasta grubuna dahil edildi. Hastalara KVC Takip Formu dolduruldu. DVT'de ortaya çıkan bacakta ağrı, lokalize hassasiyet, bacakta renk değişikliği (kızarıklık, morarma, solukluk), etkilenen tarafta sıcaklık artışı ve gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsal fleksiyonu ile oluşan baldır ağrısı (Homans belirtisi) gibi klinik belirti ve bulgular ile başvuran hastalara tanıyı kesinleştirmek için klinik karar verme kuralları olan Wells skorlaması uygulandı. Wells skorlaması (DVT için tahmin), Total skor: -2-0: Düşük ihtimal, Total skor: 1-2: Orta ihtimal, Total skor: 3-8: Yüksek ihtimal olarak gruplandırıldı. Ayrıca Wells skorlaması (PE için tahmin), DVT semptom ve bulguları varlığı, alternatif tanı olasılığı düşük, taşikardi (>100/dk), son 4 hafta içinde immobilizasyon bulgusu veya cerrahi öyküsü, daha önce DVT veya PE öyküsü, hemoptizi, kanser varlığı puanla değerlendirilip PE açısından Wells skorlaması ile total skor hesaplandı. Total skor: <2,0 puan: Düşük olasılık, Total skor: 2,0-6,0 puan: Orta olasılık, Total skor:> 6 puan: Yüksek olasılık olarak sınıflandırıldı. DVT tanısı için hastanemizde uygulanan rutin uygulama olan D-dimer testi ve venöz doppler USG gibi incelemelerin ardından DVT tanısı almış bireyler ve çalışmamıza

Alınan kontrol grubu için bireyin gönüllü olması ve belirttiğimiz her iki grup için dışlama kriterlerine uyum şartı arandı. Ankara Şehir Hastanesi Etik kurul onayı alındıktan sonra takip eden tarihten itibaren çalışmaya başlandı.

3.1.1 Hasta Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri:

- 18–70 yaş arası 60 bireyin yaş ortalaması; $43,48 \pm 9,95$, $p > 0,05$
- KVC polikliniğine başvurmuş olan
- Tez araştırması için gönüllü olan
- DVT tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Sağlıklı Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri:

- 18–70 yaş arası 61 bireyin yaş ortalaması; $42,67 \pm 9,95$, $p > 0,05$
- KVC polikliniğine başvurmuş olan gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

3.1.3 Her İki Grup İçin Dışlama Kriterleri:

- Tıbbi kayıtları kaybolan veya eksik olan hastalar,
 - Hemorajik inme,
 - Aort diseksiyonu,
 - Serebrovasküller hastalıklar veya başka bir şekilde lokal vasküller anomalileri olan hastalar
 - Daha önce vasküler cerrahi öyküsü olan hastalar
 - Malign neoplazma hastaları
 - Başvuru sırasında diğer hastalıklar için antikoagülan ajan alan hastalar
 - Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar
 - Altta yatan koagülopati ve ciddi kardiyopulmoner disfonksiyonu olan hastalar
- araştırmamızda hariç edilme kriterleri olarak kabul edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubuna ait D-dimer testi için numune sitratlı tüpe alınıp. Numuneler Siemens CS5100 cihazında türbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. Albumin ve hemoglobin tetkikleri rutin istenip aynı gün çalışılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait serum örneklerinden aşağıdaki parametlerin düzeyleri belirlenmiştir;

- NO
- Nitrozotiyol
- Tiyol Disülfid Homeostazisi (nativ tiyol, total tiyol, disülfid)
- IMA
- LOOH
- Ferroksidaz
- MPO

3.2 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

3.2.1 NO Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Kadmiyum granülleri (Sigma-Aldrich)
- Sülfanilamid (Sigma-Aldrich)
- Hidroklorik asit (HCl) (Sigma-Aldrich)
- Glisin (Sigma-Aldrich)
- Sodyum hidroksit (NaOH) (Sigma-Aldrich)
- Çinko sülfat ($ZnSO_4$) (Sigma-Aldrich)
- Bakır sülfat ($CuSO_4$) (Sigma-Aldrich)
- N-Naftiletilen daimine (NNDA) (Sigma-Aldrich)

3.2.2 Nitrozotiyol Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Sülfanilamid (Sigma-Aldrich)
- Hidroklorik asit (HCl) (Sigma-Aldrich)
- Civa klorür ($HgCl_2$) (Sigma-Aldrich)

- Bakır sülfat (CuSO_4) (Sigma-Aldrich)
- N-Naftiletilen daimine (NNDA) (Sigma-Aldrich)

3.2.3 Tiyoil Disülfid Homeostazis Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) (Sigma-Aldrich)
- Trizma base (Sigma-Aldrich)
- Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma-Aldrich)
- Sodyum borohidrat (NaBH_4) (Sigma-Aldrich)
- Metanol (Sigma-Aldrich)
- Formaldehit (Sigma-Aldrich)
- Triton X-100 (Sigma-Aldrich)

3.2.4 Ferroksidaz Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Asetik asit (Sigma-Aldrich)
- Amonyum demir (2) sülfat hegzahidrat (Sigma-Aldrich)
- Sodyum asetat (Sigma-Aldrich)
- Asetohidroksamik asit (Sigma-Aldrich)
- Ditiyotreitol (DTT) (Sigma-Aldrich)

3.2.5 LOOH Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Sodyum klorür (NaCl %0,9 çözeltisi)
- Sülfürik asit (Sigma-Aldrich)
- Xsilenol orange tetrasodyum (Sigma-Aldrich)
- -O-dianisidin dihidroklorür (Sigma-Aldrich)
- Hidrobenzoik asit (Sigma-Aldrich)
- Amonyum demir (2) sülfat hegzahidrat (Sigma-Aldrich)

3.2.6 MPO Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Fosfat tamponu
- -O-dianisidin dihidroklorür (Sigma-Aldrich)
- Sodyum asetat (Sigma-Aldrich)
- Sülfürik asit (Sigma-Aldrich)
- Hidrojen peroksit (Sigma-Aldrich)

3.2.7 İMA Analizi İçin Kullanılan Kimyasallar

- Kobalt klorür (Sigma-Aldrich)
- Ditiyotreitöl (DTT) (Sigma-Aldrich)
- Sodyum klorür (NaCl %0,9 çözeltisi)

3.3 Cihazlar

- Multimod okuyucu (Thermo Scientific/Varioskan Flash)
- Mikro plate karıştırıcı (VWR)
- Vortex (Labnet/VX100)
- Santrifüj (Nüve/NF 800-R)
- -80⁰C derin dondurucu (Sanyo/MDF-U5386S)
- Çoklu otomatik pipet (Capp)
- Otomatik pipet (Socorex/Acura 825)
- Distile su cihazı (Elga/Purelab Optionq-DV25)
- Otomatik analizör (Roche-Cobas 501)
- Spektrofotometre (Siemens Advia 1800)

3.4 YÖNTEMLER

Hasta ve kontrol grubu serumlarına ait porsiyonlar çalışma zamanı geldiğinde -80⁰C'den çıkartılarak oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletilmiştir. Daha sonra vorteks işlemi uygulanarak homojenize edilmiş ve analize hazır hale getirilmiştir.

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda NO, RSNO, İMA, LOOH,

MPO, ferrokksidaz düzeyleri nativ tiyol, total tiyol ve disülfid parametreleri ise Siemens Advia 1800 otomatik analizörü ve shimadzu spectrophotometer uv-1800 cihazları kullanılarak ölçüldü.

3.4.1 Serum NO Düzeylerinin Ölçümü

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOs) enzimleri tarafından sentezlenir ve sulu ortamda kendiliğinden hızla oksitlenerek nitrata dönüşür. NO, 2-30 sn gibi çok kısa sürede nitrit (NO₂) ve daha sonra da nitrata (NO₃) oksitlenir. Nitrat, NO türevlerinin en kararlı yapısıdır. NO stabil yapıda olmadığından ve bu sebeble direkt ölçmek çok zordur. Nitrat kadmiyum ile nitrite indirgenir ve nitrit miktarı esas alınarak NOs aktivitesi ölçülür. Ortamdaki NOs aktivitesi ile oluşan NO, nitrit üzerinden Griess reaktifi ile tepkimeye girdiğinde oluşan renkli bileşik spektrofotometrede 545 nm’de ölçülmüştür.

Çalışmamızda aşağıdaki reaktifler kullanılmıştır;

- o Kadmiyum Granülleri: 0.1 M H₂SO₄ içerisinde stabilitesi 9 aydır.
- o Sülfanilamid: 5 g sülfanilamid 3 mol/L HCl asit içinde çözülmüştür. Oda sıcaklığında stabilitesi 1 yıldır.
- o Glisin-NaOH tampon: 15 g glisin bir miktar distile suda çözüldükten sonra pH sı 2mol/L NaOH çözeltisi ile 9,7’ye ayarlanmıştır. Son hacim 1 litre olacak biçimde distile su ile tamamlanmıştır.
- o Çinko Sülfat (ZnSO₄): 75mmol/L; 10,8 mg alınıp 500 ml’ye distile su ile tamamlanmıştır
- o Bakır Sülfat (CuSO₄): 5mmol/L; 250 mg CuSO₄ alınıp 200 ml’ye distile su ile tamamlanmıştır.
- o N-Naftiletilen daimine (NNDA): 50 mg NNDA 250 ml distile suda çözülmüştür.
- o Sodyum Hidroksit (NaOH): 55mmol/L; 1,1 g alınıp 500 ml’ye distile su ile tamamlanmıştır.

NaNO₂ standartı: 85 mg sodyum nitrit tartılıp 10 mmol/L sodyum tetra borat (Na₂B₄O₇.10H₂O) içerisinde çözülmüştür.

Deproteinizasyon işlemi uygulanmıştır.

Oda ısısında 10 dakika bekletildikten sonra 4000 g ’de 20 dk. santrifüj edilmiştir. Kadmiyum granüllerinin aktivasyon işlemi; Granüller üç defa distile su ile yıkanmıştır. 1-2 dakika CuSO₄

| | Numune | Kör |
|-------------------------|---------------|---------------|
| Numune (Plazma) | 0.5 ml | - |
| Çinko Sülfat | 2 ml | 2 ml |
| Sodyum Hidroksit | 2.5 ml | 2.5 ml |
| Distile Su | - | 0.5 ml |

Tablo 6. NO ölçümünde numune ve körde bulunan reaktif miktarları

Çözeltisi içinde bekletilmiş ve daha sonra vortekslenmiştir. Üç defa da Glisin-NaOH tampon ile yıkanmıştır. 10 dakika içinde kullanılmak üzere kurutma kâğıdı yardımıyla kurutulmuştur (177).

3.4.2 Total Nitrit Ölçümü

Standart ölçmek için 10 mmol/L NaNO₂ stok çözeltisinden 5; 10; 25; 50; 100; 200 µmol/L'lik seri dilusyonlar hazırlandı. Numunelere uygulanan işlemlerin aynısı standartlara da uygulandı.

3.4.2.1 Nitrit Düzeyinin Hesaplanması

Absorbanslarını 545 nm'de okuduğumuz numune sulandırma faktörü olan 10 ile çarpılıp, elde ettiğimiz değer nitrit standart eğrisinden elde edilen faktörle çarpılıp sonuç µmol/L olarak hesaplanmıştır.

3.4.3 Serum Nitrozotiyol Düzeyinin Ölçümü

Serum nitrozotiyol düzeyi savilla yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem Hg (II) 'nin S-nitrozotiyolleri bozarak nitrit oluşturması ve bu nitritin daha sonra nitrit tespiti için Griess metodu kullanılarak tespit edilebilmesine dayanır.

Serum numunelerindeki arka plan nitriti çıkarmak için, HCl (nihai konsantrasyon 0.2 M) içinde %0,5 sülfanilamid ilave edildi. Bu, kararlı bir diazonyum tuzu oluşturarak NO oluşumunu önler ve N-nitrozamin veya demir nitrosili dışlamak için, HgCl ilavesinden önce ve sonra reaksiyon için 100-1000 µl serum ekstresi enjekte edildi. 546 nm'de mor bir azo ürünü spektrofotometri kullanılarak ölçüldü (178).

3.4.4 Serum Tiyol Disülfid Homeostazis Düzeylerinin Ölçümü

Tiyol disülfid homeostaz testleri, Erel ve Neşelioğlu tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak Siemens Advia 1800 otomatik analizöründe kolorimetrik yöntem ile ölçüldü (102). Çalışmamızda otomatik analizörde yöntem iki kit ile çalışıldı. Birinci kit pH 8,2'de tris tampon ve DTNB kimyasallarından oluşan iki reaktifli bir kitti. İkinci kit ise sodyum borahidrat, pH 8,2'de tris tampon içerisinde çözünmüş formaldehit ve DTNB kimyasallarını içeren bir kitti. Birinci kit ile numunelerdeki doğal tiyol içeriği, İkinci kit ile doğal tiyol ve indirgenmiş

tiyollerden oluşan toplam tiyol içeriğinin ölçümü gerçekleşti.

3.4.4.1 Toplam Tiyol Kiti:

Reaktif 1; 1000mL su-metanol solüsyonunda (%50v/v) 378 mg sodyumborohidratın çözülmesiyle hazırlandı. Sodyumborohidratın son konsantrasyonu 10,0 mM idi. Çalışmamızda bu reaktif taze olarak hazırlanarak günlük olarak kullanıldı.

Reaktif 2; 1000 mL 100 mM ve pH 8,2 TRIS tamponu içerisinde 0.5 mL formaldehit (nihai konsantrasyon: 6,715 mM) ve 3,8 g EDTA (nihai konsantrasyon: 10,0 mM) çözülerek hazırlandı.

Reaktif 3; 1000 mL metanol içinde 3,963g DTNB'nin çözülmesiyle hazırlandı. DTNB'nin nihai konsantrasyonu 10,0 mM idi. Bu reaktif taze olarak hazırlanarak günlük olarak kullanıldı.

3.4.4.2 Nativ Tiyol Kiti:

Reaktif 1'; 1000 mL su-metanol solüsyonu (%50v/v) içinde 585 mg sodyum klorürün çözülmesiyle hazırlandı. Son sodyum klorür konsantrasyonu 10,0 mM idi.

Reaktif 2'; 1000 mL 100 mM ve pH 8,2 TRIS tamponu içerisinde 0,5 mL formaldehit (nihai konsantrasyon: 6,715 mM) ve 3,8 g EDTA (nihai konsantrasyon: 10,0 mM) çözülerek hazırlandı.

Reaktif 3'; 1000 mL metanol içinde 3,963g DTNB'ni çözülmesiyle hazırlandı. DTNB'nin nihai konsantrasyonu 10,0 mM idi. Çalışmamızda reaktif taze olarak hazırlanarak günlük olarak kullanıldı.

Tiyol disülfid homeostaz testlerinin ölçümü yapıldı. Yapılan ölçümde ana dalga boyu 415 nm, ikincil dalga boyu 700 nm'dir.

3.4.4.3 Disülfid Düzeyi Hesaplanması

(Total tiyol- nativ tiyol) / 2 formülü ile hesaplandı

3.4.4.4 % disülfid / tiyol oranı hesaplanması

(disülfid/tiyol) x 100 formülü ile hesaplandı.

3.4.5 Serum Ferroksidaz Düzeylerinin Ölçümü

Yeni geliştirilen bir yöntem olan, tam otomatik ve spektrofotometrik olarak tayini gerçekleştirilebilen ferroksidaz ölçüm metodu; primer görevi, plazmada bakırın taşınması olan seruloplazmin proteininin, ferroksidaz aktivitesinden yararlanarak ortamdaki ferröz demir iyonlarını

ferrik demir iyonları formuna çevirmesiyle gözlenen kinetiğin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bu ölçümde substrat olarak amonyum demir (2) sülfat heksahidrat, 0,50 mol/L pH: 5,8 asetat tamponu içinde çözülür. Serüloplazmin katalitik oksidasyonu sırasında ferröz demir (Fe^{+2}) ferrik demir (Fe^{+3}) iyonlarına okside olur. Oluşan ferrik iyonlar asetohidroksamik asit ile 412 nm dalgaboyunda güçlü absorbans veren bir kompleks oluşturur (142).

3.4.6 Serum LOOH Düzeylerinin Ölçümü

Lipid hidroperoksit, ksilenol turuncusu yöntemi ile ölçüldü. Yöntem, ilk olarak Jiang ve ark. tarafından tarif edilen asidik bir ortam içerisinde, Fe^{+2} 'nin LOOH ile Fe^{+3} 'e oksidize olması ilkesine dayanır (79,83). Oluşan Fe^{+3} , ksilenol turuncusu (o-cresosulfonephtalein-ksilenol 3,30-bismethylimino-diasetik asit; XOF) ile kompleks oluşturarak, 550-570 nm'de maksimum absorbans veren mor bir boya spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.



3.4.7 Serum IMA Düzeylerinin Ölçümü

R1: Kobaltklorürün %1 sudaki çözeltisi 200 μ L

R2: DTT,1,5 mg/ml %1 sudaki çözeltisi 50 μ L

R3: NaCl %0,9 sudak çözeltisi 1ml

Numunelerimize ait IMA değerlerinin ölçülebilmesi için yukarıda verilen çözeltiler hazırlandı. Serum IMA Düzeylerinin Ölçümü David Bar -Or ve ark. tarafından geliştirilip tanımlanan İMA Ölçüm yöntemine göre yapıldı (110). 200 μ L hasta serumu suda %1'lik kobalt klorid çözeltisinden 50 μ L ilave edildi. 10 dakika süreyle inkübasyon yapıldı. İnkübasyondan sonra üzerine 50 μ L DTT eklenerek karıştırılıp 2 dakika beklenildi. Kör çalışmasına DTT çözeltisi eklenmedi ve aynı hacimde su eklendi. DTT'nin albümine bağlanmamış kobalt ile renkli bir kompleks oluşturması sağlandı. İki arasındaki 470 nm deki absorbans farkı spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar Absorbans ünite birimi olan ABSU olarak verildi.

3.4.8 Serum MPO Düzeylerinin Ölçümü

Serum MPO Düzeylerinin Ölçümü 0,1 ml numune ile 2,9ml pH: 6 olan 0,167 mg/ml O-dianisidine ve 0,0005% H_2O_2 içeren 50 mM fosfat tamponu karıştırılır Serum MPO aktivitesi H_2O_2

varlığında, peroksidaz substratı olarak bilinen O- dianisidinin MPO tarafından oksidasyonuna dayanır (143). Ortamdaki enzim aktivitesiyle doğru orantılı olarak, zamana bağlı oluşan sarı-turuncu renkli oksidasyon ürününün renk şiddeti, spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda optik dansite artışı şeklinde hesaplandı.

3.4.9 D-DİMER

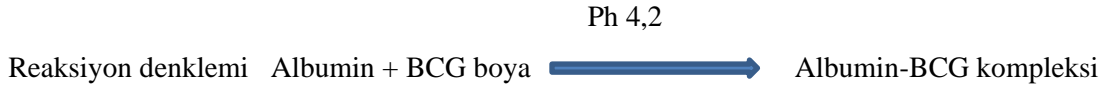
Bir monoklonal antikor (8D3) 14 ile her tarafı eşit katlanmış polistren partikülleri. D-dimer içeren numunelerle karıştırıldığında agregatlar oluşturulur. D-dimer çapraz bağlantılı bölgenin sterometrik bir yapısı bulunmaktadır, böylece monoklonal antikor epitopi iki kez oluşur. Sonuç olarak agregasyon reaksiyonu tetiklemek için tek bir antikor yeterli olur ve türbiditedeki artış sayesinde türbidimetrik olarak ölçülür.

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler NOx/D-dimer, Tiyol/MPO ve NO/MPO oranları hesaplanarak belirlendi.

Laboratuvar analizleri Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.4.10 Albumin ölçüm yöntemi

Albumin testinde serum albumini BCG'ye bağlanarak 596/694nm'de bir son nokta reaksiyonu olarak ölçülen bir albumin-BCG kompleksi oluşturur. Laboratuvar analizleri Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında. ADVIA Chemistry cihazıyla gerçekleştirildi.



3.4.11 Hemoglobin ölçüm yöntemi

Advia 2120 hematoloji sistemi bir flow sitometri cihazı olup temel prensibi ışığın saçılımına dayanır. Hemoglobin kanalında kullanılan metod siyanür kullanılmayan çevre dostu bir metottur. Bu yöntemde sodyum lauril sülfat ortama eklenerek hemoglobin sülfatlı türevine dönüştürülür ve 564 nm'de absorbanı ölçülür.

3.5 İstatistiksel Analiz

Sonuçlar IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak değerlendirildi. Grup sayısı iki olduğundan, normal dağılım gösteren gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı independent sample t-testi ile, normal dağılım göstermeyen gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda, normal dağılım gösteren gruplar arasında gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı tek Yönlü ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyen gruplar arasında, ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

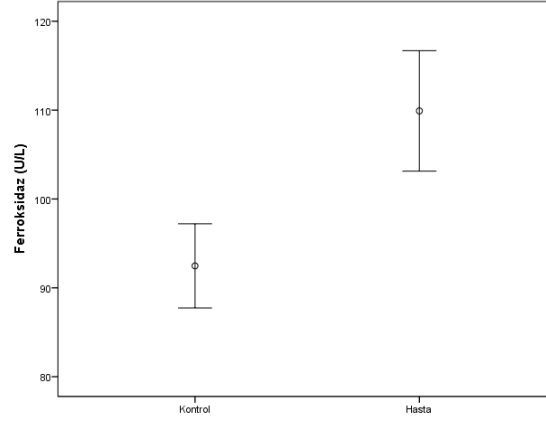
4. BULGULAR

60 DVT hastası (35 Erkek; 25 Kadın) ve 61 kontrol grubu (37 Erkek; 24 Kadın 18 -70 yaş arası bireyler yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olacak şekilde dahil edildi

Hasta grubunun yaş ortalaması; $43,48 \pm 9,95$, kontrol grubunun yaş ortalaması; $42,67 \pm 9,95$ olup aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

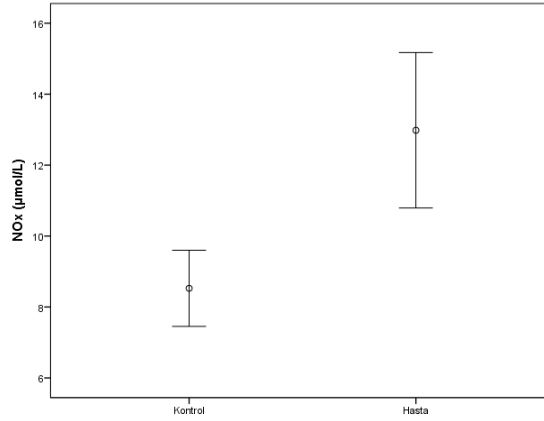
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi, SD: Standart sapma

| Parametre | Gruplar | n | Ortalama \pm SS | p değeri |
|-----------------------------|---------|----|--------------------|----------|
| Ferroksidaz (U/L) | Kontrol | 61 | 92,61 \pm 21,27 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 109,91 \pm 26,22 | |
| MPO (U/L) | Kontrol | 61 | 96,43 \pm 32,23 | 0,171 |
| | Hasta | 60 | 104,65 \pm 32,43 | |
| NOx (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 8,52 \pm 3,65 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 12,98 \pm 5,62 | |
| Nitrozotiyol (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 1,30 \pm 0,29 | 0,005* |
| | Hasta | 60 | 1,47 \pm 0,37 | |
| LOOH (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 6,84 \pm 0,60 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 7,21 \pm 0,39 | |
| Tiyol (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 353,33 \pm 38,02 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 305,90 \pm 55,95 | |
| Toplam Tiyol (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 382,42 \pm 38,84 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 334,85 \pm 59,40 | |
| Disülfid (μ mol/L) | Kontrol | 61 | 14,54 \pm 3,07 | 0,898 |
| | Hasta | 60 | 14,47 \pm 2,60 | |
| % Disülfid/Tiyol | Kontrol | 61 | 4,15 \pm 0,96 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 4,80 \pm 0,77 | |
| IMA (ABSU) | Kontrol | 61 | 98,74 \pm 5,09 | 0,440 |
| | Hasta | 60 | 100,11 \pm 0,97 | |
| Hemogloblin (g/dL) (HBG) | Kontrol | 61 | 13,40 \pm 2,58 | 0,580 |
| | Hasta | 60 | 13,13 \pm 2,60 | |
| Tiyol/MPO | Kontrol | 61 | 3,93 \pm 1,35 | 0,010 |
| | Hasta | 60 | 3,24 \pm 1,25 | |
| Tiyol/Ferroksidaz | Kontrol | 61 | 4,16 \pm 1,34 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 3,02 \pm 1,11 | |
| NOx/D-Dimer | Kontrol | 61 | 44,75 \pm 20,20 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 17,65 \pm 5,71 | |
| D-Dimer (mg/L) | Kontrol | 61 | 0,20 \pm 0,04 | <0,001* |
| | Hasta | 60 | 2,35 \pm 1,45 | |



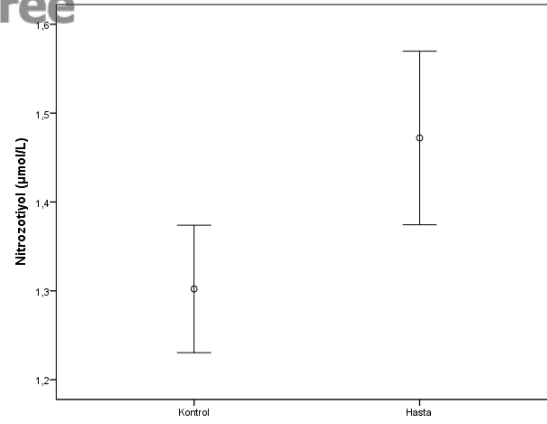
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubu serum ferrosidaz düzeyi karşılaştırması

Yapmış olduğumuz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre serum ferrosidaz düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($109,91 \pm 26,22$ U/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($92,61 \pm 21,27$ U/L) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubu serum NO_x düzeyi karşılaştırması

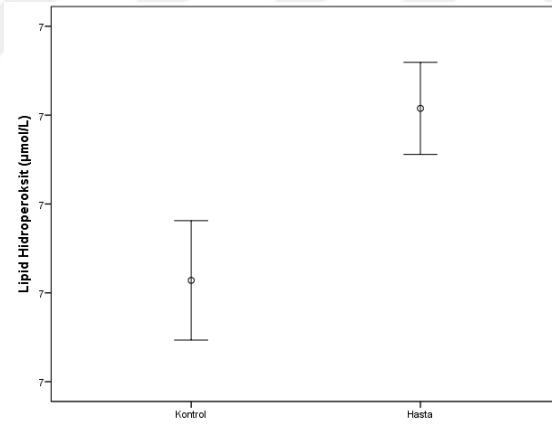
Sonuçlardan elde ettiğimiz verilere göre serum NO_x düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($12,98 \pm 5,62$ µmol/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($8,52 \pm 3,65$ µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubu serum nitrozotiyol düzeyi karşılaştırması

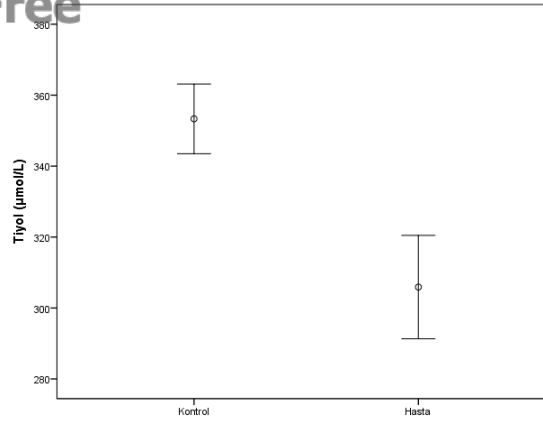
Araştırmamızdan elde ettiğimiz verilere serum nitrozotiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($1,47 \pm 0,37 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($1,30 \pm 0,2937 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$) (Tablo7).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum MPO düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($104,65 \pm 32,43\text{U/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($96,43 \pm 32,23\text{U/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,171$) (Tablo 7).



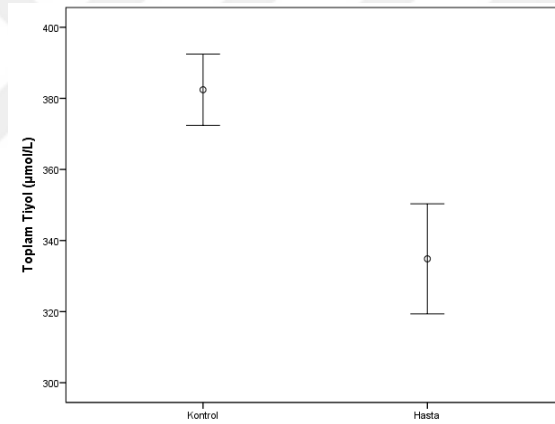
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubu serum LOOH düzeyi karşılaştırması

Bulduğumuz sonuçlara göre serum LOOH düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($7,21 \pm 0,39 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($6,84 \pm 0,60 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 7).



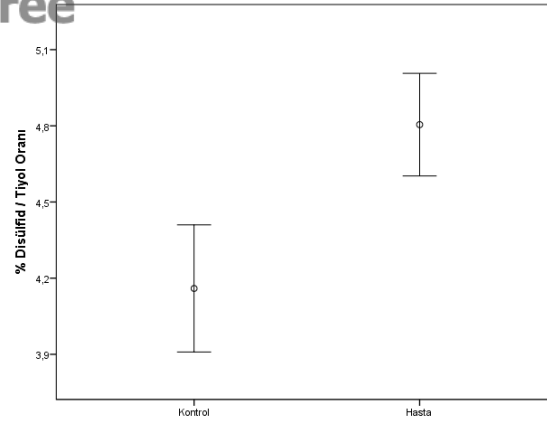
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubu serum tiyol düzeyi karşılaştırması

Tespit ettiğimiz sonuçlar gösterdiği, serum tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($305,90 \pm 55,95 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($353,33 \pm 38,02 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).



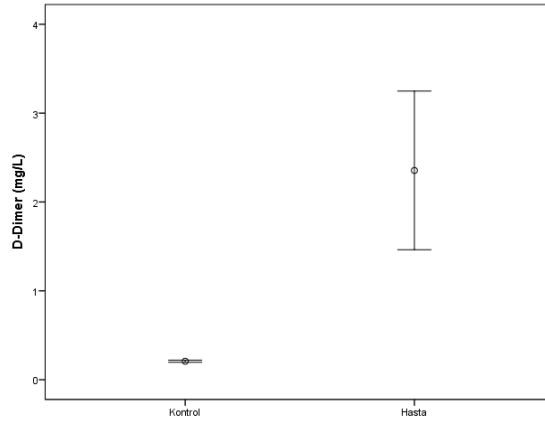
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubu serum total tiyol düzeyi karşılaştırması

Yapmış olduğumuz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre serum total tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($334,85 \pm 59,40 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($382,42 \pm 38,84 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).



Şekil 15. Hasta ve kontrol grubu % Disülfid / Tiyol oranı karşılaştırması

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan değerlendirilmesinde kullanılan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen % Disülfid / Nativ Tiyol oranı DVT'li bireylerde ($4,80 \pm 0,77$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,15 \pm 0,96$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).



Şekil 16. Hasta ve kontrol grubu serum d-dimer düzeyi karşılaştırması

Bulduğumuz sonuçlara göre serum d-dimer düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($2,35 \pm 3,45$ mg/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($0,20 \pm 0,04$ mg/L) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 7).

Elde ettiğimiz verilere göre serum disülfid düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($14,47 \pm 2,60$ μ mol/L), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($14,54 \pm$

3,07µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,898$) (Tablo 7).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum IMA düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($100,11 \pm 0,97$ ABSU), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($98,74 \pm 5,09$ ABSU) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,440$) (Tablo 7).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre Hemogloblin (g/dL) düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($13,13 \pm 2,60$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($13,40 \pm 2,58$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,580$) (Tablo 7).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen Tiyol/MPO oranı DVT'li bireylerde ($3,24 \pm 1,25$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($3,93 \pm 1,35$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,010$) (Tablo 7).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen Tiyol/Ferroksidaz oranı DVT'li bireylerde ($3,02 \pm 1,11$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,16 \pm 1,34$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo7).

Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen NOx/D-dimer oranı DVT'li bireylerde ($17,65 \pm 23,71$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($44,75 \pm 20,20$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 8. Parametreler Arası Korelasyon Analizi

| Parametreler | r | Ferroksidaz | MPO | NOx | Nitrozotiyol | LOOH | Nativ Tiyol | Total Tiyol | Disülfid | SS/SH yüzde | ALB | HBG | D-dimer | IMA |
|--------------|---|-------------|---------|---------|--------------|---------|-------------|-------------|----------|-------------|---------|---------|---------|-------|
| | p | | | | | | | | | | | | | |
| Ferroksidaz | r | 1 | 0,16 | -0,08 | -0,05 | 0,14 | -0,42 | -0,40 | -0,07 | 0,27 | -0,17 | -0,23 | 0,31 | -0,14 |
| | p | | 0,06 | 0,36 | 0,58 | 0,10 | <0,001* | <0,001* | 0,44 | <0,001* | 0,10 | <0,001* | <0,001* | 0,13 |
| MPO | r | 0,17 | 1,00 | 0,07 | 0,03 | 0,49 | -0,07 | -0,06 | 0,09 | 0,14 | -0,06 | 0,03 | 0,00 | -0,08 |
| | p | 0,07 | | 0,44 | 0,75 | <0,001* | 0,48 | 0,55 | 0,39 | 0,16 | 0,59 | 0,78 | 0,67 | 0,45 |
| NOx | r | -0,08 | 0,07 | 1,00 | 0,30 | -0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,00 | -0,04 | -0,11 | -0,11 | -0,03 |
| | p | 0,36 | 0,44 | | <0,001* | 0,70 | 0,73 | 0,70 | 0,63 | 0,99 | 0,68 | 0,24 | 0,22 | 0,77 |
| Nitrozotiyol | r | -0,05 | 0,03 | 0,30 | 1,00 | 0,20 | 0,06 | 0,05 | -0,11 | -0,16 | -0,20 | 0,17 | 0,09 | 0,02 |
| | p | 0,58 | 0,75 | <0,001* | | 0,002* | 0,51 | 0,61 | 0,24 | 0,09 | 0,005* | 0,08 | 0,35 | 0,79 |
| LOOH | r | 0,14 | 0,49 | -0,03 | 0,20 | 1,00 | -0,22 | -0,21 | -0,03 | 0,13 | -0,14 | 0,12 | 0,15 | -0,12 |
| | p | 0,10 | <0,001* | 0,70 | 0,002* | | 0,002* | 0,002* | 0,72 | 0,17 | 0,19 | 0,22 | 0,11 | 0,21 |
| Nativ Tiyol | r | -0,42 | -0,07 | 0,03 | 0,06 | -0,22 | 1,00 | 0,99 | 0,33 | -0,54 | 0,45 | 0,20 | -0,38 | 0,11 |
| | p | <0,001* | 0,48 | 0,73 | 0,51 | 0,002* | | <0,001* | <0,001* | <0,001* | <0,001* | 0,003* | <0,001* | 0,22 |
| Total Tiyol | r | -0,40 | -0,06 | 0,004 | 0,05 | -0,21 | 0,99 | 1,00 | 0,42 | -0,46 | 0,45 | 0,20 | -0,37 | 0,10 |
| | p | <0,001* | 0,55 | 0,70 | 0,61 | 0,002* | <0,001* | | <0,001* | <0,001* | <0,001* | 0,004* | <0,001* | 0,26 |
| Disülfid | r | -0,07 | 0,09 | 0,04 | -0,11 | -0,03 | 0,33 | 0,42 | 1,00 | 0,60 | 0,20 | 0,03 | -0,01 | -0,06 |
| | p | 0,44 | 0,39 | 0,63 | 0,24 | 0,72 | <0,001* | <0,001* | | <0,001* | 0,005 | 0,74 | 0,96 | 0,51 |
| SS/SH yüzde | r | 0,27 | 0,14 | 0,00 | -0,16 | 0,13 | -0,54 | -0,46 | 0,60 | 1 | -0,21 | -0,17 | 0,33 | -0,16 |
| | p | <0,001* | 0,16 | 0,99 | 0,09 | 0,17 | <0,001* | <0,001* | <0,001* | | 0,004 | 0,08 | <0,001* | 0,08 |
| ALB | r | -0,17 | -0,06 | -0,04 | -0,20 | -0,14 | 0,45 | 0,45 | 0,20 | -0,21 | 1,00 | 0,24* | -0,28 | -0,03 |
| | p | 0,10 | 0,59 | 0,68 | 0,005* | 0,19 | <0,001* | <0,001* | 0,005* | 0,004* | | 0,002* | 0,011 | 0,78 |
| HBG | r | -0,23 | 0,03 | -0,11 | 0,17 | 0,12 | 0,20 | 0,20 | 0,03 | -0,17 | 0,23* | 1,00 | -0,16 | 0,03 |
| | p | <0,001* | 0,78 | 0,24 | 0,08 | 0,22 | 0,03* | 0,04* | 0,74 | 0,08 | 0,02* | | 0,09 | 0,74 |
| D-Dimer | r | 0,31 | 0,04 | -0,11 | 0,09 | 0,15 | -0,38 | -0,37 | -0,01 | 0,33 | -,28 | -0,16 | 1,00 | -0,10 |
| | p | <0,001* | 0,67 | 0,22 | 0,35 | 0,11 | <0,001* | <0,001* | 0,96 | <0,001* | 0,011 | 0,09 | | 0,29 |
| IMA | r | -0,14 | -0,08 | -0,03 | 0,02 | -0,12 | 0,11 | 0,10 | -0,06 | -0,16 | -0,03 | -0,11 | -0,10 | 1,00 |
| | p | 0,13 | 0,45 | 0,77 | 0,79 | 0,21 | 0,22 | 0,26 | 0,51 | 0,08 | 0,78 | 0,25 | 0,29 | |

r: pearson korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi olarak Tablo 8’de gösterilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, ferroksidaz, MPO, NOx, nitrozotiyol, LOOH, nativ tiyol, total tiyol, disülfid, IMA, ALB, HBG, d-dimer parametreleri arasındaki korelasyon pearson korelasyon yöntemi ile bakıldı. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yapmış olduğumuz çalışmada serum ferrokksidaz düzeyi, nativ tiyol ($p<0,001$ r; -0,42), total tiyol ($p<0,001$ r; -0,40), hemoglobin ($p<0,001$ r; -0,23) düzeyleri negatif korelesyon gösterirken d- dimer ($p<0,001$ r;0,31), % SH/ SS ($p<0,001$ r;0,27) ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum MPO düzeyi, LOOH ($p<0,001$ r;0,49) ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum NO_x düzeyi, nitrozotiyol ($p<0,001$ r;0,30) düzeyi ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Serum nitrozotiyol düzeyi, LOOH ($p=0,002$ r;0,20) düzeyi ile pozitif korele bulundu (Tablo 8).

Ölçülen serum LOOH düzeyi, nativ tiyol ($p=0,002$ r; -0,22) ve total tiyol ($p=0,002$ r; -0,21) düzeyleri ile negatif korele olduğu bulundu (Tablo 8).

Serum nativ tiyol düzeyi, total tiyol ($p<0,001$ r;0,99), disulfid ($p<0,001$ r;0,33) HBG ($p=0,003$ r;0,20) ALB ($p<0,001$ r;0,45) düzeyleri ile pozitif korelasyon, d- dimer ($p<0,001$ r; -0,38), %SH/SS ($p<0,001$ r; -0,54) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

Serum total tiyol düzeyi, disulfid ($p<0,001$ r;0,42), HBG ($p=0,003$ r;0,20), ALB ($p<0,001$ r;0,45) düzeyleri ile pozitif korele, d-dimer ($p<0,001$ r; -0,37), %SH-SS ($p<0,001$ r; -0,46) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

Serum disülfid düzeyleri, ALB ($p=0,005$ r;0,20), %SH/SS ($p<0,001$ r;0,60) düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulundu (Tablo 8).

Serum IMA düzeyi ile çalışılan diğer parametreler arasında korele bulunamadı (Tablo 8).

Serum d-dimer düzeyi, %SH/SS ($p<0,001$ r;0,33) düzeyleri ile pozitif korele, ALB ($p<0,001$ r; 0,28) düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi (Tablo 8).

5. TARTIŞMA

Derin ven trombozu patofizyolojisinde günümüzde geçerliliği devam eden mekanizma 19. yüzyıl başlarında ünlü patolog Virchow tarafından venöz staz, damar endotel hasarı ve hiperkoagülabilité olarak tanımlanıp, tüm bunların esas temelini inflamatuvar mekanizmalar oluşturmaktadır. Bundan dolayı oluşan oksidatif stres ve endotelial hasar multifaktöriyel olarak lümen içerisinde tromboz oluşmasına ve buna bağılı olarak DVT'nin en önemli komplikasyonu olan PE'ye neden olur. PE, mortalite ve morbiditesi yüksek, nüks edebilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. DVT hastalarına erken tanı ve doğru tedavi erkenden başlanırsa DVT'nin ölümcül bir komplikasyonu olan PE yüksek oranda önlenemez.

Çalışmamıza yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olacak şekilde 60 DVT hasta grubu (35 Erkek; 25 Kadın) ve 61 kontrol grubu (37 Erkek; 24 Kadın) dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması; $43,48 \pm 9,95$, kontrol grubunun yaş ortalaması; $42,67 \pm 9,95$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada, DVT hastalarında; endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerinin bir arada değerlendirilmesi amacıyla, klinik verilerden de yararlanarak bu süreçlerde rol alan nitrik oksit, nitrozotiyol, tiyol disülfid homeostaz testleri (nativ tiyol, total tiyol, disülfid), iskemi modifiye albümin, lipid hidroperoksit, ferrokسيداز ve myeloperoksيدازın hangi düzeylerde değiştiğini araştırdık

Bir akut faz reaktanı olan seruloplazmin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyen temel bir protein olup %95 oranında plazmada bakırın taşınması, ferrokسيداز aktivitesi, organik aminlerin oksidasyonu, hücre demir seviyelerinin düzenlenmesi, glutatyon peroksيداز, askorbat oksidaz aktiviteleri ve ferröz demir iyonlarının ferrik demir iyonlarına oksidasyonunu sağlayarak, demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştıran koruyucu antioksidan özeliğe sahiptir. Kaur ve arkadaşlarının (142) diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda serum haptogloblin, seruloplazmin ve CRP seviyelerini ele aldıkları bir araştırmada; retinopatisi bulunan diyabet hastalarının serum seruloplazmin seviyesi, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu durum, artan serum viskozitesinin, mikrovasküler bir bozukluğa öncülük ettiğini gösterebilir. Hipertansif retinopatisi olan hastalarda seruloplazmin düzeyleri konulu 2018 yılında yapılan tez çalışmasında oksidatif stresin bir belirteci olan seruloplazmin düzeylerine bakmışlardır, hipertansif retinopatisi hastalarda, kontrol grubuna göre seruloplazmin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serülaplazmin ve hipertansif retinopatisi evresi arasında

pozitif korelasyon bulunması, hipertansif retinopatisinin altta yatan patolojik mekanizmalarından birisinin de oksidatif stres olabileceğini düşündürmektedir (169). Yapmış olduğumuz çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre serum ferrokسيداز düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde; $109,91 \pm 26,22$ U/L kontrol grubunu oluşturan bireylere göre; $92,61 \pm 21,27$ U/L istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda da serülaplazmin değerleri bu çalışmaya benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Hipertansiyon bizim çalışmamızda bir dışlama kriteridir. Bu çalışma hipertansiyonun, oksidatif stres üzerindeki etkilerinin, beklediğimiz şekilde gerçekleştiğini ve hipertansiyonun dışlama kriteri olarak kullanma kararımızın doğru olduğunu göstermiştir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız, ilgili literatürü destekleyerek bu konuda yol gösterici olma niteliği taşımaktadır.

Myeloperokسيداز, aktif nötrofillerden salınan ve ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile HOCl oluşturabilen lizozomal bir enzimdir (132). Oksidan ajanlar, mikroorganizmaları halojenasyon ve oksidasyon yoluyla etkisiz hale getirmektedirler (135,136). DVT'de gerçekleşen inflamatuvar süreçte MPO antimikrobiyal aktivitesi olan oksidatif ürünleri oluşturan bir enzimdir. Aynı zamanda MPO, hücrede inflamasyon bölgelerinde ve aterosklerotik lezyonlarda oksidatif hasarı artırır (138). Aterosklerotik lezyon gelişiminin bütün evrelerinde MPO'nun etkili olduğu gösterilmiştir (139,140). Yapılan çalışmalarda MPO düzeyleri ile koroner arter hastalığı riski ve endotel disfonksiyonu arasında bağlantı olduğu ve anjiyografik olarak belirlenen damar lezyonları ile MPO seviyelerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (143). Ayrıca artmış MPO düzeyleri ile sol ventriküler diyastolik performansta azalma ve sağ ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu arasında bir korelasyon gösterilmiştir ve MPO'nun ileride gelişmesi muhtemel kardiyak komplikasyonlar için de iyi bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir (144). Aterosklerotik lezyon gelişiminin tüm aşamalarında MPO varlığı gösterilmiştir (145,146). Koroner arter hastalığı ve MPO düzeylerinin ilişkisi amacıyla yapılan çalışmada koroner arter hastalarında MPO düzeyleri $4,27$ ng/ml, kontrol grubuna göre $2,93$ ng/ml anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır ($p=0,002$) (175). Bizde çalışmamızda serum MPO düzeyini, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde; $104,65 \pm 32,43$ U/L, kontrol grubunu oluşturan bireylere göre; $96,43 \pm 32,23$ U/L yüksek bulduk. Ancak aralarındaki istatistiksel olarak anlamsızlığın ($p=0,171$), çalışmamıza alınan bireylerin hastalığın henüz akut döneminde olmasından kaynaklı olabileceğini bu yüzden orta riskli ve yüksek riskli bireylerle ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Nitrik oksit endotel kaynaklı en önemli vazodilatör maddedir. NO normal şartlarda endotelden sürekli salgılanır, bunun yanı sıra shear stres ve bazı maddelerin (asetilkolin, anjiyotensinII, bradikinin,

histamin, adenin nükleotidler, arasıdonik asit, serotonin, trombin ve endotelin) endotelial doku tarafından NO, EDHF ve PI_2 salgılatığı da bilinmektedir (117). Armas-Padilla (147), Otkar (148) ve arkadaşları, plazma veya serum NO düzeylerindeki azalmanın, ortalama kan basıncı düzeyinde artış ile birliktelik gösterdiğini söylemiştir. Otkar (148), Okazaki (149), Loichot (150) ve arkadaşları sıçanlara giderek artan dozlarda NO inhibitörü uygulandığında, plazma NO düzeylerinde anlamlı azalma ve kan basınçlarında doz ve zamana bağımlı artma olduğunu bulmuştur. Malinski (151), lipid peroksidasyonu ve oksidatif nitratlama hasarının, özellikle hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiovasküler hastalıklarla yakın ilişkisi olduğunu göstermiştir. Androgenik alopesi hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada NO düzeyi $15,85 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunu oluşturan bireylere göre $12,90 \mu\text{mol/L}$ olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ($p < 0,001$) (176). Nitrik oksit lokal olarak etki gösteren yarı ömrü kısa olan bir moleküldür. Bu yüzden ölçümü zordur. Bu nedenle serum NO_x düzeyinin göstergesi olarak son ürünleri olan nitrit ve nitrat düzeyleri kullanılır. Bizim sonuçlardan elde ettiğimiz verilere göre serum NO_x düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($12,98 \pm 5,62 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($8,52 \pm 3,65 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bulgularımız daha önce yapılan klinik çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamıza alınan akut DVT'li bireylerde endotel hasar kaynaklı bir inflamatuvar süreçte eşlik ettiğinden NO yüksekliğinin artmış reaktif nitrojen radikalleri kaynaklı olarak dolaylı yükseldiğini düşünmekteyiz.

Oksidanların etkisini göstermek amacıyla son yapılan çalışmalara göre reaktif nitrojen ara maddeleri (NO_x), peroksinitrit ($HOONO$) ve nitrozotiyoller ($RSNO$) tarafından oluşturulan hasar ile tamamıyla ilişkilendirilmiştir (65). Çalışmamızda serum nitrozotiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($1,47 \pm 0,37 \mu\text{mol/L}$) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($1,30 \pm 0,2937 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,005$). Bunun yanı sıra çalışmamızda serum NO_x düzeyi, nitrozotiyol düzeyi ile pozitif korele, serum nitrozotiyol düzeyi, LOOH düzeyi ile pozitif korele, serum LOOH düzeyi, nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri ile negatif korele olduğu bulundu (Tablo 8). Bu sonuçlar birarada değerlendirildiğinde DVT'li bireylerde artan nitrozotiyol, NO_x , LOOH düzeylerinin vücuttaki antioksidan dengenin oksidan dengeye doğru kaydığının bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini ve hastalığın prognozu hakkında fikir verdiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın NO ve nitrozotiyol'ün bir arada değerlendirildiği bir çalışma ve nitrozotiyoller ile ilgili son derece kısıtlı olan literatür çalışmalara öncelik edeceğini düşünmekteyiz.

Tiyol disülfid homeostazı, antioksidan korunmada, detoksifikasyonda, sinyal iletiminde, apoptozda, enzim aktivitesinin düzenlenmesinde, transkripsiyon faktörlerinin sinyal mekanizmasında

önemlidir (98). Dinamik tiyol disülfid homeostazının organ hasarı sonucu gelişen İnflamatuar süreç ve buna bağlı nöronal hasara cevaben gelişen antioksidan süreç hakkında bilinen çok az şey olsa da günümüzde birçok hastalıkta anormal tiyol disülfid homeostazına rastlandığına dair gittikçe artan kanıt mevcuttur (102,152). Bektaş ve arkadaşlarının (153) 54 iskemik inmeli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda en başta çalışılan toplam tiyol ve nativ tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve hasta grubu ile kontrol grupları arasında tiyol düzeyleri değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların takibinin 72. saatinde çalışılan total tiyol ve nativ tiyol değerleri ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca çalışmanın herhangi bir zaman diliminde yine disülfid düzeyinde anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Yine Tsai ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada akut dönemde iskemik inmeli hastalarda tiyol seviyelerinin kontrol gruplarına nazaran daha düşük olduğu bulunmuştur. Farklı olarak, iskemik inmeli hastalarda başvuru anında saptanan düşük serum tiyol seviyelerinin hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (154). Tiyol disülfid dengesinin değerlendirilmesi oksidatif stresin hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtların değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir (155). Anormal tiyol disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, Romatoid Artrit, Parkinson, Çölyak, İnflamatuar bağırsak hastalıkları, Alzheimer ve Multiple Sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (156, 157, 158, 159). Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Tiyol disülfid sisteminin antioksidan savunma açısından önemi oksidatif stres varlığında tiyollerin azaldığı ve disülfidlerin arttığı uzun zamandır bilinmesine rağmen dinamik tiyol disülfid dengesinin kantitatif olarak ölçülememesi nedeniyle çeşitli hastalıklarda dinamik tiyol disülfid dengesini araştıran çalışmalar yakın zamana kadar yapılamamıştır. Ancak Erel ve Neşelioğlu'nun son zamanlarda geliştirdiği yeni bir yöntem, dinamik tiyol disülfid dengesinin otoanalizörlerle, kantitatif olarak çift yönlü ölçülebilmesini mümkün kılmıştır (102). Bizim çalışmamızda ise DVT hastalarında, nativ tiyol, total tiyol düzeyleri düşük disulfid seviyeleri yüksek bulunmuştur. Tespit ettiğimiz sonuçlar gösterdiği, serum nativ tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($305,90 \pm 55,95 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($353,33 \pm 38,02 \mu\text{mol/L}$) istastiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Serum Total Tiyol düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($334,85 \pm 59,40 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($382,42 \pm 38,84 \mu\text{mol/L}$) istastiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Serum Disülfid düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde ($14,47 \pm 2,60 \mu\text{mol/L}$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($14,54 \pm 3,07 \mu\text{mol/L}$) istastiksel olarak anlamlı olarak bir fark bulunamadı ($p = 0,898$). Aynı zamanda yapılan analizlerden sonra hesaplanan parameteler olan Tiyol Disülfid Homeostazı'nın değerlendirilmesinde

kullanılan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen %SH / SS oranı DVT'li bireylerde ($4,80 \pm 0,77$), kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,15 \pm 0,96$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bizim çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler diğer yapılan çalışmalara paralellik göstermekte bunun yanı sıra tiyol disülfid homeostazın DVT'li bireylerde kantitatif olarak değerlendirilmesi imkânı sağlanmış ve hastalığın tanısına ve yapılacak olan ileri çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Tüm bu araştırmaları değerlendirdiğimizde ve çalışma sonuçlarımızla karşılaştırdığımızda DVT'li bireylerde oksidatif stres artmış ve antioksidan savunma azalmıştır. Bunun ise hastalık patogenezinde aktif rol aldığını ve hastalık ilerleyişine çok yönlü olarak katkı sunduğunu düşünmekteyiz.

Preeklampatik hasta grubunda 2016 yılında yapılan tez çalışmasında nativ tiyol ve total tiyol düzeylerini, kontrol grubundan daha düşük disülfid değerini daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (171). Oksidatif stres ile ilgili bir parametre olan tiyol disülfid homeostaz testleri ile ekokardiyografideki sol atriyal değişiklikler arasındaki ilişkinin ve bunların atriyal fibrilasyon gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlı tez çalışmasında (172) ise nativ tiyol, total tiyol ve sol atriyal ölçüm indeksi arasında negatif yönde korelasyon izlenmiştir. Ayrıca sol atriyal volüm indeksinin bağımsız belirleyicilerinden bir tanesinin serum nativ tiyol seviyesi olduğu görülmüştür. Bu durum artmış volüm indeksi ile azalmış nativ tiyol seviyesinin birbiriyle bağlantılı olduğunu ve oksidatif stresin sol atriyal volüm üzerindeki etkinliğini göstermektedir. Sol atriyal volüm indeksi artışı bir mortalite belirteçidir. Bizim çalışmamızda serum nativ tiyol düzeyi, total tiyol düzeyi ile pozitif korelasyon, d-dimer düzeyleri düzeyleri ile negatif korele olduğu belirlendi. Serum disülfid düzeyleri, %SH/SS düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulundu (Tablo 8). Bu tezdeki parametrelerin değerleri, bizim çalışma verilerimizle paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızla diğer çalışmaları bir arada değerlendirdiğimizde gelecekte nativ tiyol, total tiyol, disülfid ölçümleri, hastalığı değerlendirme açısından katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Jena ve arkadaşları tarafından iskemik inme 50 hasta ve yaşları uyumlu 50 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada İMA ve albümin değerleri çalışılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde iskemik inmeli hastalarda İMA değerleri yüksek, albümin değerleri ise düşük saptanmıştır (160). Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum İMA düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($100,11 \pm 0,97$ ABSU) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($98,74 \pm 5,09$ ABSU) yüksek bulundu ($p=0,440$). Serum İMA düzeyi ile çalışılan diğer parametreler arasında korelasyon bulunamadı (Tablo 8). Çalışmamızda

IMA sonuçlarımızın anlamsızlığının kullandığımız kimyasal veya rasgele hata kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (77). LOOH, oksidatif stres şartlarında; fosfolipidler, glikolipidler ve ester kolesterolde bulunan doymamış yağ asitlerinden peroksidatif reaksiyonlarla oluşurlar. Oksidatif stres markeri olarak yaygın kullanıma sahiptirler (79, 80). MDA seviyesinin belirlenmesi, dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir (162). Son yıllarda yapılan pek çok çalışma; yaşlanma, koroner kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde lipid peroksidasyonunun etkili olduğunu göstermiştir (163). Oksidatif stresin PE ve DVT'deki etkisini gösteren hayvan çalışmaları yapılmıştır (164,165,166). PE'li hastalarda oksidatif stresin varlığını, yükselmiş MDA, ROT ve MPO ile düşmüş GSH ve plazma protein sülfidril grupları ile göstermişlerdir. Yine yapmış oldukları çalışmalar da venografi ile teşhisi konulmuş DVT'li hastalarda MPO, 4- hidrosinonenal ve MDA gibi lipoperoksidatif markerlerin plazmaya ait değişikliklerini kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirmişlerdir (167). Bireysel farklılıklara rağmen, ortalama plazma MDA ve hidrosinonenal düzeylerinde olduğu gibi, ortalama plazma MPO düzeyini de DVT grubunda daha yüksek bulmuşlardır. (167) DVT'nin rolünün dışlanamayacağını ancak, sonuçta komorbid hasatalıkların (enfeksiyon, travma, kronik böbrek yetmezliği ve alkolik karaciğer hastalığı ya da sessiz pulmoner mikroembolinin de oksidatif strese katılabileceğini düşünmüşlerdir. DVT'nin ve onun inflamatuvar komponentlerinin olaya ne oranda katıldığına bilinmeyeceğini fakat ROT üretiminin, sinsi bir hastalık veya sessiz bir pulmoner mikroembolinin göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre serum LOOH düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($7,21 \pm 0,39 \mu\text{mol/L}$) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($6,84 \pm 0,60 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Bu değerler LOOH'ın yıkım ürünü olan MDA'nın yüksek bulunması ile paralellik göstermektedir. Çalışmamız, ilgili literatürü destekleyerek bu konuda yol gösterici olma niteliği taşımaktadır.

Wenjuan sang ve arkadaşları (161) travmatik kırık sonrası hastalardaki DVT riskini değerlendirmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada kırıkların bulunduğu yer ile DVT gelişme riski arasında anlamlı farklar bulunduğunu görmüşlerdir. ROC eğrisinden D-Dimer için cut off değerinin $4,01 \mu\text{g/ml}$ diagnostik bir değer olarak bulmuşlardır. Özellikle kırık yerleri incelendiğinde de kırık yerinin alt

ekstremitelerdeki olmaları ve geciktirilmiş ameliyat ile artmış d-dimer değerleri bağımsız bir şekilde DVT riskini arttırmakta olduğunu gözlemlemiştirlerdir. Bizim yapmış olduğumuz tez çalışması ile değerlendirdiğimizde DVT hastalarında bulduğumuz sonuçlara göre serum d-dimer düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, $2,35 \pm 1,45$ mg/L anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farkın travma olmadan gerçekleşen DVT olgularında daha düşük seyretmesinin trombolitik mekanizmanın homeostazı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Travma sonrası meydana gelen DVT olgularında ani bir şekilde aşırı fibrin oluşumu, fibrinin yıkım ürünü olan d-dimer'in de ani bir şekilde artışına neden olmaktadır. Bu yüzden travma sonrası gelişen DVT olgularında d-dimer ortalaması bizim değerlerimize göre anlamlı yüksek çıkması bu patofizyolojik mekanizma ile paralellik göstermektedir.

Holger ve arkadaşları 2013 yılında Dermatoloji hastalarında d-dimer analizi ve Wells skorunu DVT teşhisi için diagnostik performansı bakımından değerlendirmiştir (168). DVT tanısı için Wells skoru 2'nin üzerinde olanları ve d dimer değerlerin 0,5 mikrogram/L değerlerini cut off olarak almışlardır. 102 hasta DVT yönünden değerlendirmişlerdir. 14 hasatanın Wells skoru DVT li hastayı, DVT olmayan hastayı ayırmada yetersiz olduğunu görmüşlerdir. 16 hastada ise d-dimer sonuçlarına göre yanlış pozitiflik saptamışlardır. D-dimer hastalarındaki yanlış pozitifliklerine bakıldığında da metastatik ya da sistematik malignansiler, ya da inflamatuvar cilt hastalıkları olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak dermatoloji hastalarında, DVT teşhisi için D-Dimer ve Wells skorunun yanlış pozitiflikten dolayı sınırlı bir diagnostik performansı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda Wells skoru Total skor: <2,0 puan: Düşük olasılık, Total skor: 2,0-6,0 puan: Orta olasılık, Total skor:> 6 puan: Yüksek olasılık olarak sınıflandırıldı. Literatüre baktığımızda DVT skorlaması ile alakalı bir review derlemede 2306 makale incelendiğinden ve 8 farklı skorlamanın olduğundan bahsetmiştir. Bu skorlamalarının birbirlerine göre üstünlükleri genel anlamda bulunmamak ile birlikte farklı cut off değerleri ile DVT tanısı konulduğundan bahsetmiştir. Skorlamalar arası cut off değerleri farklılığına benzer şekilde aynı skorlama içinde farklı cut off değerleri kullanılabilir. Bu yayında da wells skoru DVT için cut off olarak >2 alınmıştır.

Kristen ve arkadaşları acil serviste pulmoner embolizmde doğru teşhis yapılması için kullanılan 50 biyolojik belirteci karşılaştırmışlardır. Bu elli belirteçten d-dimer, MPO ve CRP'nin pulmoner emboli tanısında yüksek diagnostik değerinin olduğunu bulmuşlardır. Her ne kadar 3 test yüksek tanı hassasiyetine sahip olsa da sadece d-dimer testinin klinik uygulamada tanı olarak kullanılabilir tek belirteç olduğunu söylemektedirler (170). Bulduğumuz sonuçlara göre serum d-dimer düzeyleri, hasta grubunu oluşturan DVT'li bireylerde, ($2,35 \pm 1,45$ mg/L) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($0,20 \pm 0,04$ mg/L) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Bizim

çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler incelendiğinde bu yayına paralel şekilde, DVT tanısı için D-Dimerin tanısal değerinin diğer belirteçlere göre daha üstün olduğu görülmüştür.

Toyomomi ve arkadaşları spinal cerrahiden sonra d dimer seviyelerini kullanarak DVT ve PE tanısı koymaya çalışmışlardır. D- dimer seviyelerine göre 2 gruba ayırmışlardır. D dimer seviyelerinin 10 mikrogram/ml üzeri olan değerler spinal cerrahiden sonra tromboembolik hastalıklar için yüksek risk faktörü olduğunu görmüşlerdir (173). Bizim çalışmamızdaki d dimer cut off değerinden yüksek bir cut off değeri kullanılması cerrahi işleme bağlı olarak üretilen d dimerin yüksek oluşundan kaynaklanmaktadır. Cerrahi işlemler de DVT tanısında bizim dışlama kriterlerimizden birisidir. Bu çalışmada göstermiştir ki cerrahi işlemlerden sonra DVT tanı koymada klinisyenler zorluk çekmektedir.

Zhang ve arkadaşları 2020 yılında yapmış olduğu çalışmasında hastaneye yatırılan koronavirüs hastalarında Derin ven trombozunun, prevalansı, risk faktörleri ve sonuçlarını değerlendirmişlerdir. DVT gelişen yaşları 63 ile 74 arasında değişen 143 hastayı DVT gelişmeyen 705 hasta ile karşılaştırmışlardır. DVT olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, DVT'li hastalar, daha yaşlıydı ve daha düşük oksijenasyon indeksi, daha yüksek kardiyak hasar oranı ve artmış ölüm riskini içeren daha kötü prognoza sahip olduğunu görmüşlerdir. D- dimer değerlerinin >1 mikrogram/ml nin üzerinde olduğu durumlarda DVT gelişme riskinin arttığından bahsetmişlerdir. Genel olarak DVT li hastalarda, lenfopeni, nötrofilili, artmış CRP, prokalsitonin, d-dimer, PT, BUN ve LDH seviyeleri gözlenmiştir (174). Bizim çalışmamızda da benzer parametreler için paralel sonuçlar elde ettik. Bu çalışmada DVT gelişmesi için risk faktörü olarak kullanılan d dimerin cut off değerinin >1 mikrogram-/ml olmasını, hasta gruplarının yaşına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim hasta grubumuz daha gençti ve 18-70 yaş arasındaydı. Buna bağlı olarak da homeostatik dengenin kurulması daha kolay gerçekleştiğinden DVT gelişebilmesi için daha yüksek fibrin oluşumu ve buna bağlı olarak fibrin yıkım ürünü olan d- dimer cut off değerlerinin bu çalışmaya göre daha yüksek olma nedenini açıklamaktadır.

DVT hastalarına erken tanı ve doğru tedavi erkenden başlanırsa DVT'nin ölümcül bir komplikasyonu olan PE yüksek oranda önlenir. Bu nedenle yapılan analizlerden sonra hesaplanan parametrelere olan ve gerekli ölçümlerden sonra hesaplanarak elde edilen NOx/D-Dimer oranı DVT'li bireylerde, (17,65 ± 23,71) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre (44,75 ± 20,20) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001). Tiyol/MPO oranı DVT'li bireylerde, (3,24 ± 1,25) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylere göre (3,93 ± 1,35) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,010). Tiyol/Ferrokسيداز oranı DVT'li bireylerde, (3,02 ± 1,11) sağlıklı

kontrol grubunu oluşturan bireylere göre ($4,16 \pm 1,34$) istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Bu amaçla çalışmamızdaki oranlar incelendiğinde anlamlılık taşımalarına rağmen D-Dimerin tanısal değerinin tek başına daha üstün olduğu görülmüştür.

Hücrel yaşamın sürekliliği, karmaşık biyokimyasal olayların denge içinde yürütmesine bağlıdır. Antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirebilmesi için serbest radikaller ve antioksidanlar vücutta dengede olmalıdır. Bu dengeyi bozacak yönde ortaya çıkan endojen ve/veya ekzojen kaynaklı faktörler hücre hasarına yol açarlar. Bunlar içinde oksidatif stres farklı patolojik durumların ortaya çıkması nedeniyle gittikçe önem kazanmakta ve araştırmacıları bu yönde araştırma yapmaya yöneltmektedir (64). Aerobik metabolizmanın sonucu olarak O_2^- , H_2O_2 , HO^{\cdot} , $HOCl$ ve lipid radikalleri gibi oksidan ürünler oluşur. Patolojik durumlarda ise, ROT'un rölatif bir fazlalığı mevcut olabilir. Bu dengenin oksidasyon lehine saptması "oksidatif stres" olarak isimlendirilir. Bu oksidan moleküller, hücre ve doku fonksiyonları üzerine hasarlı etkilere sebep olurlar ve bir inflamatuvar süreç başlatırlar. DVT' aynı patolojik mekanizma üzerinden etki gösterir. Bu yüzden DVT'li bireylerde LOOH ferroksidaz, MPO, D-dimer pozitif korelasyon gösterirken, Total tiyol negatif korelasyon gösterir (65,66,67). Yapmış olduğumuz çalışmada da serum ferroksidaz düzeyi, nativ tiyol, total tiyol, düzeyleri ile negatif korelasyon gösterirken D- dimer ile pozitif koreledir. Serum MPO düzeyi, LOOH ile pozitif koreledir. Serum nativ tiyol düzeyi, total tiyol, disulfid, ile pozitif korele, D- Dimer düzeyleri ile negatif korele, serum d-dimer düzeyi, %SH/SS düzeyleri ile pozitif korele olduğu belirlendi (Tablo 8). Çalışmamızdaki sonuçlar yapılan çalışmalarla paralelik gösterir. Bu verilerle birlikte çalışmamız ilk kez DVT patofizyolojisinde oksidatif hasar, endotel hasarı ve inflamatuvar mekanizmaların birarada değerlendirilmesine olanak sağlamış ve bu yönde yapılacak olan çalışmalara da öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Azalmış serum nativ ve toplam tiyol seviyeleri ve artmış IMA seviyeleri, artmış oksidatif stres ile ilişkilidir ve DVT hastalarında oksidatif hasarın dolaylı ve hızlı bir yansımasını sağlar. Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde DVT hastalarında oksidatif stresin yükselmiş olduğu ve antioksidan savunmanın ise azalmış olduğu gösterildi.

Çalışmamızda DVT hastalığında inflamasyon sürecin yarattığı oksidatif stres sonucu artan serbest oksijen radikalleri hastalarda tiyol disülfid homeostazında bozulma ve LOOH düzeyinde artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra endotel hasarı ve inflamasyon sürecin bir arada yarattığı reaktif nitrojen ara maddeleri NO_x ve nitrozotiyoller tarafından oluşturulan hasar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Artmış olan serum ferrokسيداز düzeyi ve myeloperokسيداز düzeyi gelişmiş olan inflamasyona bir yanıt olarak gösterilmiştir.

Literatüre baktığımızda birçok DVT skorlaması bulunmaktadır. Bu skorlamaların birbirlerine göre üstünlükleri genel anlamda bulunmamakla birlikte farklı cut off değerleri ile DVT tanısı konulmaktadır. Skorlamalar arası cut off değerleri farklılığına benzer şekilde aynı skorlama içinde farklı cut off değerleri kullanılabilir. Bu durum harmonizasyonu zorlaştırmaktadır. Bu skorlamalar üzerine yapılan çalışma sayıları arttıkça bir standardizasyon sağlanacağı ve buna bağlı olarak da bir harmonizasyon olacağı görüşündeyiz.

Çalışmamız, NO ve nitrozotiyol'ün bir arada değerlendirildiği bir çalışma ve nitrozotiyoller ile ilgili son derece kısıtlı olan literatür çalışmalara öncelik edeceğini düşünmekteyiz. Artmış serum nitrozotiyol düzeyinin hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi vereceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızla, diğer çalışmaları bir arada değerlendirdiğimizde nativ tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ölçümleri ve bu verilerden yararlanarak yapılacak oranların hastalığın tanısına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu konuda ileri çalışmalarla indeks geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Çalışmamızdaki tüm parametreler incelendiğinde D-Dimerin tanısal değerinin diğer markerlara göre daha üstün olduğu görülmüştür.

PDF Eraser Free

Çalışmamız ilk kez DVT patofizyolojisinde oksidatif hasar, endotel hasarı ve inflamatuvar mekanizmaların birarada değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Clemente CD, editör: *Gray's anatomy, ed 13, Philadelphia, 1973, Lea & Febiger*
2. Tağıl SM (2003). *Üst ve alt ekstremitte venlerinin anatomisi. Türkiye Klinikleri J of Surgery, 8, 73-80.*
3. Zwiebel WJ, Pellerito JS. *Vasküler ultrasona giriş (Çev: Mihmanlı, İ). 1. Baskı İstanbul: 2006; 415-29 (Bölüm 22).*
4. <http://venacure-evlt.com/endovenous-laser-vein-treatment/procedure/venous-anatomy/internet-sitesinden-uyarlanmistir>.
5. Cotton LT, Clarc C. *Anatomical localization of venous thrombosis. Ann R Coll Surg Engl 1965; 36: 214-24.*
6. Nicolaidis AN, Kakkar W, Field ES, et al. *The origin of venous thrombosis: A venographic study. Br J Radiol 1971; 44: 653-63.*
7. Kadir S. *Diagnostic Angiography. Philadelphia, WB Saunders, 1986, p 541.*
8. Gray, H., *Gray's Anatomy of the Human Body. 30th Edition.1985.*
9. Sadler, T.W., *LANGMAN's Medical Embriology, 7th Edition, 1996; 175-221.*
10. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. et al. *Neighborhood deprivation and hospitalization for venous thromboembolism in Sweden. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. 34(3): p. 374-382.*
11. White R.H., *The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation, 2 003. 107(23 suppl 1): p. I- 4-I-8.*
12. Cüneyt K., *Derin Ven Trombozu. 2016; Available from: <http://www.cuneytkoksoy.com/derin-ven-trombozu>.*
13. Segal J.B., Eng J., Jenckes MW., Tamariz LJ., et al. *Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evidence report/technology assessment (Summary), 2003(68): p. 1.*
14. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FGR. *Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003;25(1):1-5.*
15. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur. Heart J. 2018;39(47):4208-4218.*
16. Heit JA. *The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28(3):370-372.*

PDF Eraser Free

17. Coon, W.W. *Epidemiology of venous thromboembolism. Ann Surg, 1977;186(2): p. 149-64.*
18. Sandler DA JF Mart'in. *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med, 1989;82(4): p. 203-5.*
19. Carter CJ. 1994. *The natural history and epidemiology of venous thrombosis. Prog Cardiovasc dis. 36: 423- 38.*
20. Cooper WJ, Groce III J. *Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmoner embolism. (2001:16: 7- 17.)*
21. Line BR. *Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Seminars in Nuclear Medicine, 2001;31(2):90-101.*
22. Rabe E, Berboth G, Pannier F. [Epidemiology of chronic venous diseases]. *Wien Med Wochenschr. 2016;166(9-10):260-3*
23. Devecioğlu Ö, DüNDAR S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). *Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.*
24. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. *Venous thromboembolism: Diagnosis and management of deep Venous thrombosis. MJA 2005; 182:476-481.*
25. Line BR. *Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Seminars in Nuclear Medicine, 2001;31(2):90-101*
26. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Büller HR. *High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2000; 83:5-9.*
27. Lowe GD. *Factor IX and thrombosis. Br J Haematol 2002; 115:507-13.*
28. Becattini C, Agnelli G. *Pathogenesis of venous thromboembolism. Curr Opin Pulm Med 2002; 8:360-4.*
29. Konuk M. *The Hurst Kalp hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001; 23:391-9.*
30. Prydz H, Camerer E, Rottingen JA, Wiiger MT, Gjernes E. *Cellular consequences of the initiation of blood coagulation. Thromb Haemost 1999; 82:183-92.*
31. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, Emmerich J. *Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. Thromb Haemost 1999; 81:506-10*
32. Line BR. *Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Seminars in Nuclear Medicine,2001;31(2):90-101.*

PDF Eraser Free

33. Kurtođlu M, Sivrikoz E. Derin ven trombozu: tanı, tedavi, profilaksi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;5(1), 34-42.
34. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;33(5-6):455-7.
35. Rollins DL, WE Lloyd, D Buchbinder. Venous thrombosis: the clinical problem. *Semin Ultrasound CT MR*. 1988;9(4): p. 277-85.
36. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610-5.
37. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117(7):1334-49.
38. Uncu H. Derin Ven Trombozunda Hikâye ve Klinik Değerlendirme, *Türkiye Klinikleri J Gen Surg - Special Topics*, 2008;1(1), 6-14.
39. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2010;(4):731-40.
40. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132-175.
41. Morano JU, S Raju. Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography. *Radiology*, 1990;174(2): p. 441-4
42. Hill H, Loudon NB, Pitcher CS, Pocock VM. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet*, 1969;1(7595): p. 623
43. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 1995;85(6): p. 1504-8
44. Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, Trijbels FJ, Novakova IR, Blom HJ. Homozygous cystathionine beta-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1998;91(6):2015-8.
45. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur. Heart J*. 2018;39(47):4208-4218.
46. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003 ;107(23 Suppl 1): p. I22-30.
47. Harris E. *Superficial thrombophlebitis. Decision making in vascular surgery*. Toronto: B.C.

48. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H., Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207.

49. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005;182(9):476-81.

50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:122735.

51. Van Belle A., et al., Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*, 2006. 295(2): p. 172-179.

52. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69:2829-36.

53. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002; 32:173-82.

54. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med* 2002; 32:173-82.

55. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69:2829-36.56. Topol E.J. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Lippincott Williams& Wilkins Güneş Kitabevi, Ankara 2008; 110;1569-84.57. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008;133(6 Suppl): p. 454 -545

58. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism- report of the 7th Conference of The American College of Chest Physicians. *Rev Mal Respir*. 2005;22(5 Pt 1):836-40

59. Zhu T, I Martinez, J Emmerich. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009;29(3): p. 298-310

60. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. *Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu- 2008*. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.

61. Devecioğlu Ö, DüNDAR S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). *Tromboz El Kitabı*. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.

62. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-394.

63. Ongen G, Yılmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altıntaş F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. *Clin Appl Thromb/Hemost*.
64. Aksoy Y (2002). Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. *T Klin J Med Sci*, 22, 442-448
65. Storz G and Imaly JA (1999). Oxidative stres. *Elsevier Current opinion in Microbiology*, 2, 188-194.
66. Madamanchi NR, Vendrov A ve Runge MS (2005). Oxidative stres and vasculer disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 29-38.
67. Önder MR ve Barutçuoğlu B (2007). *Endotel*. Levent Ofset Basım A.Ş. II. Baskı, İstanbul.
68. Altan N, Dinçel AS, Koca C (2006). Diabetes mellutus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem*, 31, 51-56
69. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005;3(1):28.
70. Bagchi K, Puri S. *Free radicals and antioxidants in health and disease: A review*. 1998.
71. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration* 1997;82(2):291-295.
72. Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective. Hastings RS, Powers RD. s.l. : *Am J Emerg*, 2011;29:711-6.
73. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology* 2005;4(1):5
74. Acute abdominal pain in adults. Miettinen P, Pasanen P, Lahtinen J, Alhava E. s.l. : *Ann Chir Gynaecol, Cilt* 1996;85:5-9.
75. The yield of fever, inflammatory markers and ultrasound in the diagnosis of acute cholecystitis: a validation of the 2013 Tokyo Guidelines. Naidu K, Beenen E, Ganamadha S, Mosse C. s.l.: *World J Surg.*, 2016;40:2892-7.
76. Metanalysis of ramdomized conrolled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Gurusamy K, Samraj K, Glud C, Wilson E, Davidson R. 141-50, s.l.: *Br J Surg*, 2010, Cilt 97.
77. Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2000;3(5):373-384.
78. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human

diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2003;9(4):169- 176.

79. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research* 1998;39(8):1529-1542.

80. Lee R, Margaritis M, M Channon K, Antoniadou C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Current Medicinal Chemistry* 2012;19(16):2504-2520.

81. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews* 2011;111(10):5944-5972.

82. Porter NA, Caldwell SE, Mills KA. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids* 1995;30(4):277-290.

83. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *Biochemical Journal* 2011;434(2):201-210.

83. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods in Enzymology*. Elsevier, 1999:58-62

84. Girotti A W, Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems, *Journal of Lipid Research*, 1998; Volume 39:1529-42.

85. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Barclay LRC, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 1987;924(3):408-419.

86. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1990;280(1):1-8.

87. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration* 1997;82(2):291-295.

88. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Gardner DK, Slone DS, Craun ML. Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Critical Care Medicine* 2005;33(7):1638-1641.

89. Shanlin FU, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical mediated protein oxidation. *Biochemical Journal* 1997;324(1):1-18

90. Murphy MP, Packer MA, Scarlett JL, Mart'in SW. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *General Pharmacology: The Vascular System* 1998;31(2):179- 186.

91. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hâkim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International* 2002;62(5):1524-1538.

92. Mungli P, Shetty MS, Tilak P, Anwar N. Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online Journal of Health and Allied Sciences* 2009;8(2).

PDF Eraser Free

93. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:653S-69S.
94. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:244- 253.
95. Gaston B. Nitric oxide and thiol groups. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Bioenergetics* 1999; 1411:323-333.
96. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013; 288:26489-96.
97. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med* 2009; 47:1329-38.
98. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:551-64.
99. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules* 2010; 15:8890-903.
100. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:495-509.
101. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74:787-96.
102. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry* 2014; 47:326-332.
103. Sugio, S., A. Kashima, S. Mochizuki, M. Noda and K. Kobayashi (1999). "Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution." *Protein engineering* 12(6): 439-446.
104. He, X. M. and D. C. Carter (1992). "Atomic structure and chemistry of human serum albumin." *Nature* 358(6383): 209.
105. Sinha, M., D. Roy, D. Gaze, P. Collinson and J. Kaski (2004). "Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes." *Heart* 90(6): 644-644.
106. Foster, J. F. (1977). *Some aspects of the structure and conformational properties of serum albumin. Albumin: Structure, function and uses*, Elsevier: 53-84.
107. Lippi, G., M. Montagnana and G. C. Guidi (2006). "Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia?" *International journal of cardiology* 108(3): 410-411.

PDF Eraser Free

108. Marx, G. and M. Chevion (1986). "Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper (II) and ascorbate." *Biochemical Journal* 236(2): 397-400.
109. Christenson, R. H., S. H. Duh, W. R. Sanhai, A. H. Wu, V. Holtman, P. Painter, E. Branham, F. S. Apple, M. Murakami and D. L. Morris (2001). "Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study." *Clinical Chemistry* 47(3): 464-470.
110. Bar-Or, D., G. Curtis, N. Rao, N. Bampos and E. Lau (2001). "Characterization of the Co (2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia." *Eur J Biochem* 268(1): 42-47.
111. Dusek, J., J. St'asek, M. Tichy, J. Bis, J. Gregor, J. Vojacek, V. Masin, P. Polansky, M. Brtko and D. Cernohorsky (2006). "Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention." *Clin Chim Acta* 367(1-2): 77-80.
112. Emre M, Özcal I Ve Şan M (2004). Endoteldeki iyon kanalları ve işlevleri, *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes 186 Medical Journal)* 26, 186-193.
113. Yılmaz MS (2004). Koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı ile karotis arter intima media kalınlığı ve brakial arter endotel fonksiyonu arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Dr Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 86s, İstanbul
114. Baykal Y, Özet G ve Kocabalkan F (1999), Venöz trombozla ilişkili risk faktörleri, *T Klin Tıp Bilimleri*, 19; 236-241.
115. Cooke JP (2005). ADMA; its role in vascular disease. *Vascular Medicine*, 10, 11 -17
116. Endeman DH, Schiffrin EL (2004). Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1983-1992.
117. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M (2009). Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol*, 196, 193-222.
118. Özdoğu H (2007). İnflamasyonda bir baş aktör: endotel. *Hematoloji 6. İlk Basamak Kursu, Ankara*.
119. Bermudez V, Bermudez F, Acosta A, Anez J, Andara C, Leal E, Cano C, Manuel V, Hernández R, Israili Z (2008). Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. *American Journal of Therapeutics*, 15, 326- 333.
120. Kirpantur A ve Altun B (2006). Endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 9,2.
121. Önder MR ve Barutçuoğlu B (2007). Endotel. *Levent Ofset Basım A.Ş. II. Baskı, İstanbul*
122. Dede, S., Bildik, A., Değer, S., Değer, Y., Yur, F.: Trichostrongylosis'li koyunlarda serum seruloplazmin ve plazma vitamin C konsantrasyonları, *Tr. Parazitol. Derg.*, 21(2): 191-194, 1997.

PDF Eraser Free

123. Ehrenwald, E., Fox, P.L.: Ceruloplasmin role in low density lipoprotein oxidation by human U937 monocytic cells, *J. Clin. Invest.*, 97: 884-890, 1996.
124. Hellman, N.E., Gitlin, J.D.: Ceruloplasmin metabolism and function, *Annu. Rev. Nutr.*, 22: 439-458, 2002
125. Zaitseva, I., Zaitsev, V., Card, G., Moshkov, K., Bax, B., Ralph, A., Lindley, P.: The x-ray structure of human ceruloplasmin at 3.1 Å: nature of the copper centres, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 1: 15-23, 1996.
126. Neşelioğlu S, Ergin M, Erel Ö. A new kinetic, automated assay to determine the ferroxidase activity of ceruloplasmin. *The Japan Society for Analytical Chemistry*, 2017. Vol:33, 1339-1345
127. Nagoev BS, Ivanova ZO. The parameters of the blood prooxidant and antioxidant systems in bacterial and viral pneumonias. *Ter Arkh.* 2010;82(3):38-42
128. Shukla, N., Maher, J., Masters, J., Angelini, G. D., Jeremy, J. Y. (2006). Does Oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis*, 187, 238-50.
129. Floris, G., Medda, R., Padiglia, A., Musci, G. (2000). The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochemical Pharmacology*. 60, 1735- 41.
130. Kadioğlu, N., Üstüdal, M., Köker, A.H., Bahar, B.: Tüberküloz ve hodgkin hastalarında serum seruloplazmin tipi ve aktivitesi, çinko, bakır, demir, magnezyum ve alkalin fosfataz"ın incelenmesi, *Biyokimya Derg.*, XI (1): 138, 1986.
131. Ozcan E., Salim N. (2014) "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." *Clin Biochem* 326-332.
132. Van der Veen BS, de Winther MPJ, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2009;11(11):2899-2937.
133. Giese SP, Crone EM, Flavall EA, Amit Z. Potential to inhibit growth of atherosclerotic plaque development through modulation of macrophage neopterin/7, 8- dihydroneopterin synthesis. *British Journal of Pharmacology* 2008;153(4):627-635.
134. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Annals of Internal Medicine* 1980;93(3):480-489.
135. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of Leukocyte Biology* 2005;77(5):598-625
136. Davies MJ, Hawkins CL, Pattison DI, Rees MD. Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants & Redox Signaling* 2008;10(7):1199-1234.
137. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International* 1996;49(5):1304-

138. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem.* 2000; 275: 37524-37532
139. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by macrophage-colony stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol.* 2001;158: 879-891
140. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994; 94: 437-444
141. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF Jr, Hazen SL. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; 110: 1134–1139.
142. P. L Wolf and J.Griffiths, *Crit. Rev. Clin. Lab.Sci.*, 1982,17,229.
143. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J. Med.* 2003; 349: 1595–1604.
144. Tang WH, Tong W, Troughton RW, Mart'in MG, Shrestha K, Borowski A, Jasper S, Hazen SL, Klein AL. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2364-70.
145. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by macrophage-colony stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol.* 2001;158: 879-891
146. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994; 94:437-444.
147. Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Sosa-Canache B. Nitric oxide and malondialdehyde in human hypertension. *Am J Ther* 2007; 14:172-6.
148. Oktar S, Yılmaz E, Sahna E, Aksulu HE. NOS inhibisyonu aracılı hipertansiyon: Sıçanlarda sabit ve kademeli doz L-NNA uygulamalarının karşılaştırılması. *FTD* 2007;12(4):251-5.5;96:13'i-24'i.
149. Okazaki H, Minamino T, Tsukamoto O. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens Res* 2006; 29:277-84.
150. Loichot C, Cazaubon C, Grima M. Vasopressin does not effect hypertension caused by long - term nitric oxide inhibition. *Hypertension* 2000; 35:602-8.
151. Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: A nanomedical approach. *Am J Cardiol* 2005; 96:13'i-24'i.

PDF Eraser Free

152. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2010;15(12):8890-903.
153. Bektas H, Vural G, Gumusyayla S, Deniz O, Alisik M, Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta neurologica Belgica*. 2016;116(4):489-94.
154. Tsai NW, Chang YT, Huang CR, Lin YJ, Lin WC, Cheng BC, et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. *BioMed research international*. 2014; 2014:256879.
155. Circu, M. L. and T. Y. Aw (2010). "Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis." *Free Radical Biology and Medicine* **48**(6): 749-762
156. Adams, G. G., M. S. Kok, S. Imran, S. E. Harding, M. Ilyas and A. S. Tatham (2012). "The interaction of dietary fibres with disulphide bonds (S-S) and a potential strategy to reduce the toxicity of the gluten proteins in coeliac disease." *Biotechnol Genet Eng Rev* **28**: 115-130.
157. Yuksel, M., I. Ates, M. Kaplan, M. Alisik, O. Erel, F. Saygili and E. Kayacetin (2016). "The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis." *Int J Colorectal Dis* **31**(6): 1229-1231.
158. Vural, G., S. Gumusyayla, H. Bektas, O. Deniz, M. Alisik and O. Erel (2017). "Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease." *Clin Neurol Neurosurg* **153**: 50-55.
159. Quatrin, A., L. Conte, D. T. da Silva, C. G. Figueiredo, S. Somacal, M. Roehrs, C. F. Teixeira, F. Barbisan, P. R. Augusti, M. R. Marostica Junior, I. B. M. da Cruz and T. Emanuelli (2018). "The Hepatoprotective Effect of Jaboticaba Peel Powder in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus Involves the Modulation of Thiol/Disulfide Redox State through the Upregulation of "Glutathione Synthesis." *J Nutr Metab* **2018**: 9794629.
160. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2017;8(1):110-3.
161. Wenjuan Zhang,1,2,3 Ying Huai,1,2,3 Wei Wang, Kaiyue Xue,1,2,3 Lei Chen,1,2,3 Chu Chen,4 Aironq Qian1,2,3 A Retrospective cohort study on the risk factors of deep vein thrombosis for patients with traumatic fracture at Honghui Hospital, Doi: 10. 1136/ bmjopen- 2018-024247
162. Batmaz E, Çakır Edis1 E, Eskiocak E, Hatipoğlu ON, Kaya S (2011). Pulmoner embolide oksidatif stres ürünlerinin tanısal değeri. *Türk Toraks Dergisi*, 12, 100-104.
163. Yarıktaş M, Fehmi D, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N (2003). Baş-boyun malin tümörlerinde malondialdehit düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri. 10,65-67.
164. Anderson RJ, Cambria R, Ker J, Hobson RV (1990), Sustained benefit of temporary limited

reperfusion in skeletal muscle following ischaemia, *Surg, Res* 49,271-5.

165. Dikshit M, Kumari R, Srimal Rc (1992). Effect of pulmonary thromboembolism on circulating neutrophils in mice. *Thromb Res* 5, 9-14.

166. Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B, Gasz B, Roth E, Lantos J (2006). Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *22*, 221-8.

167. Re G, Lanzarini C, Vaona I, Pazzaglia M, Palareti G, Bassein L, Guarnieri C (1998). Systemically circulating oxidative species in human deep venous thrombosis. *Eur J Emerg Med*.5, 9-12.

168. Holger A. Haenssle¹ Nadia Ayad¹ Timo Buhl¹ Albert Rosenberger¹ Kai Mart'in Thoms¹ Michael P. Scho" N1 Markus Zutt¹limited diagnostic value of Wells-score and D-dimer testing in hospitalized dermatologic patients with symptoms of deep vein thrombosis *Eur J Dermatol* 2013; 23(6): 830-6

169. Dr. Betül Yılmaz Hipertansif Retinopatisi Olan Hastalarda Seruloplazmin Düzeyleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 2018 Antalya

170. Kristen E. Nordenholz, MD, Alice M. Mitchell, MD, MS, Jeffrey A. Kline, MD Direct Comparison of the Diagnostic Accuracy of Fifty Protein Biological Markers of Pulmonary Embolism for Use in the Emergency Department 2008; 15:795–799

171. Dr. Latife Aslı Cilli Preeklampik Gebelerde Serum Tiyol-Disülfid Homeostazisi ve Klinik Parametrelerle İlişkisi Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul- 2016

172. Dr. Elçin Özdemir Tutar'ın 2019 yılında yapmış olduğu "Atriyal Fibrilasyonu Olan Hastalarda Serum Tiyol ve Disülfid Seviyelerinin Sol Atriyum Remodeling Parametreleri ile Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği 2019 Ankara

173. Toyomi Yoshiiwa, MD, Masashi Miyazaki, MD, PhD, Chikahiro Takita, MD, PhD, Ichiro Itonaga, MD, PhD, and Hiroshi Tsumura, MD, PhD Analysis of Measured D-dimer Levels for Detection of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Spinal Surgery 2011;24: E35 –E3

174. Zhang W, HuaiY, Wang W, et al. A Retrospective cohort study on the risk factors of deep vein thrombosis (DVT) for patients with traumatic fracture at Honghui Hospital. *BMJ Open* 2019;9: e024247.doi:10.1136/bmjopen-2018-024

175. Hacetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; Myeloperoksidaz düzeylerinin koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkisinin incelenmesi biyokimya uzmanlık tezi Ankara, 2007

176. Ankara Yılıdırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; Androjenetik alopesi olan hastalarda *nf kappa b*, *tnf-alfa*, *tgf-beta*, *tiyoredoksin*, *nitrik oksit*, *total oksidan status (tos)*, *total antioksidanstatus(tas)* düzeyleri ve *tiyol disülfid homeostazisinin* araştırılması Ankara,


177. Archer S *Measurement of nitric oxide in Biological Models. Faseh J1993:(2);349-60.*

178. Gow A, Doctor A, Mannick J, Gaston B (2007) *S-nitrosothiol measurements in biological systems. J Chromatogr B 851 (1-2):140-151*



8. EKLER

EK:1



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-407

407-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nden "Derin Ven Trombozu Hastalarında Endotel Disfonksiyonu Oksidatif Stres Ve İnflamasyon Süreçlerinin Değerlendirilmesi İle Hastalığın Risk Faktörleri Ve Tanısı İçin Alternatif Belirteçlerin Geliştirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

16/04/2020

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadiöglu
Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Derin Ven Trombozu Hastalarında Endotel Disfonksiyonu Oksidatif Stres Ve İnflamasyon Süreçlerinin Değerlendirilmesi İle Hastalığın Risk Faktörleri Ve Tanısı İçin Alternatif Belirteçlerin Geliştirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--------------------------------|--|--------------------------|-------------------|--|--|------------------------------------|
| | | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: E1/407/2020 | Tarih: 02.04.2020 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği'nden Dr. Öğr. Üyesi Salim Neşelioğlu sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Aydın Topal'ın tezi olan "Derin Ven Trombozu Hastalarında Endotel Disfonksiyonu Oksidatif Stres Ve İnflamasyon Süreçlerinin Değerlendirilmesi İle Hastalığın Risk Faktörleri Ve Tanısı İçin Alternatif Belirteçlerin Geliştirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | | | |

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| | |
|----------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
|----------------------------|--|

| | |
|---------------------------------|------------------------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Hürrem BODUR |
|---------------------------------|------------------------|

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Prof. Dr. Hürrem BODUR | Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Süreyya BARUN | Tıbbi Farmakoloji | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Doğan UNCÜ | Tıbbi Onkoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof.Dr.Mehmet Numan ALP | Göz Hastalıkları | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Mehmet Salih KAYA | Fizyoloji | Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Ertekin Utku ÜNAL | Kalp Damar Cerrahisi | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ | Acil Tıp | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Hatice SELÇUK | Kardiyoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Seyhan YAĞAR | Anestezi ve Reanimasyon | Ankara Şehir Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL | Patoloji | Ankara Şehir Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Derin Ven Trombozu Hastalarında Endotel Disfonksiyonu Oksidatif Stres Ve İnflamasyon Süreçlerinin Değerlendirilmesi İle Hastalığın Risk Faktörleri Ve Tanısı İçin Alternatif Belirteçlerin Geliştirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Doç.Dr.Biröl KORUKLUOĞLU | Genel Cerrahi | Ankara Şehir Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ | Nöroloji | Ankara Şehir Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ | Halk Sağlığı | Ankara Şehir Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Avukat İsmail BAŞDAŞ | Hukuk | Ankara Barosu | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Çiğdem KOCAMAN | Mühendis | işletmeci | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Aydın TOPAL 1987 yılında doğdu. İlk ve ortaöğrenimini İskenderun'da tamamladı.

Dicle Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji ve Kimya bölümünden mezun olduktan sonra 2016 ve 2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde görev yaptı.

2019 yılından bu yana Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.