

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER EKTAZİ HASTALARDA OKSİDATİF DNA
HASARI, LİPİD PEROKSİDASYONU VE BAZI ANTİOKSİDANT ENZİMLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Çiğdem ÇETİN
DANIŞMAN: Doç. Dr. Halit DEMİR

VAN- 2011

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER EKTAZİ HASTALARDA OKSİDATİF DNA
HASARI, LİPİD PEROKSİDASYONU VE BAZI ANTİOKSİDANT ENZİMLER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Çiğdem ÇETİN

VAN- 2011

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Halit DEMİR danışmanlığında, Çiğdem ÇETİN tarafından hazırlanan "**Koroner Arter Ektazi Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı, Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidant Enzimler**" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 06/10/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Halit DEMİR

İmza:

Üye : Doç. Dr. İbrahim YÖRÜK

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Kerem ÖZDEMİR

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/....../2012 gün ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

KORONER ARTER EKTAZİ HASTALARDA OKSİDATİF DNA HASARI, LİPİD PEROKSİDASYONU VE BAZI ANTIOKSİDANT ENZİMLER

ÇETİN, Çiğdem

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halit DEMİR

Ekim 2011, 39 Sayfa

Bu çalışmayı koroner arter ektazi(CAE) oksidatif DNA hasarı (8-OH-dGua), malondialdehit (MDA) ve antioksidant enzimler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amacı ile planladık. Serum MDA, plazma 8-OH-dGua, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidant enzim aktiviteleri CAE'li ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak tayin edildi. Çalışma popülasyonu 51 koroner arter ektazi (CAE) hasta ve 41 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Serum SOD aktivitelerinde gruplar arasında istatistiki açıdan farklılık bulunmadı. Serum MDA ($p=0.216$) aktivitelerinin CAE grubunda arttığı saptandı. Plazma 8-OH-dGua seviyesi CAE grubu kontrol grubundan önemli derecede daha yüksek bulundu. Serum SOD ($p=0.638$) aktivitelerinin kontrol grubunda arttığı saptandı. Serum Gpx ($p<0.001$) CAE grubu kontrol grubundan önemli derecede daha düşük bulundu. MDA, oksidatif DNA hasarı ve antioksidant enzim aktiviteleri koroner arter ektazi (CAE) hastalığının patogenezinde önemli rol oynayabilir. Ayrıca, bu çalışma CAE' de oksidatif DNA hasarı ve MDA ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Ektazi, DNA, SOD, MDA, GSHPx

ABSTRACT

OXIDATIVE DNA DAMAGE, LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY ECTASIA

ÇETİN, Çiğdem

Postgraduate Thesis, Department of Chemistry

Thesis Advisor: Asscot. Prof. Halit DEMİR

October 2011, 39 Pages

In this study we aimed to evaluate the relationship between oxidative DNA damage (8-OH-dGua), malondialdehyde (MDA) and antioxidant enzymes in coronary artery ectasia (CAE). Serum MDA, plasma 8-OH-dGua, activities of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) were measured in CAE patients to compare with healthy subjects. The study population included 51 coronary artery ectasia (CAE) patients and 41 healthy subjects. There were not statistically significant differences in the levels of serum SOD activity. Serum MDA ($p=0.216$) and serum SOD levels ($p=0.638$) were increased in the CAE group. Plasma 8-OH-dGua levels ($p<0.001$) were significantly higher in the CAE group than control group. Serum GPx activity ($p<0.001$) were significantly lower in the control group than CEA group. MDA, oxidative DNA damage, and activities of antioxidant enzymes may play a role in the pathogenesis of coronary artery ectasia (CAE). In addition, this study is the first one to show the relationship of oxidative DNA damage and MDA in CAE.

Keywords: Coronary Artery Ectasia, DNA, SOD, MDA, GSHPx

ÖN SÖZ

Koroner arter ektazi (KAE) nadir görülen bir koroner arter hastalığıdır. (KAH); koroner arterin bir bölümünün anormal olarak, komşu normal segment çapından 1,5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanır. Van ve yöresinde sıklıkla karşılaşılan koroner arter ektazi hastalarda oksidatif DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidant enzimlerin düzeylerini saptamak ve KAE hastalarda temel ve klinik tanıda yararını saptamak üzere bu çalışma hedeflenmiştir.

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde her türlü yardımını esirgemeyen danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Halit DEMİR'e ve Uzm. Dr. Yüksel KAYA' ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamda laboratuvar imkanını sağladıkları için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Ebubekir BAKAN ve Dr. Hakan Hamid ALP'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bunun yanı sıra tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen dönem arkadaşım Mehmet YILDIRAN'a teşekkür ederim. Beni özveri ile büyütüp, eğitim ve öğretim hayatım boyunca bana maddi, manevi her konuda destek olan güvenlerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama teşekkürü zevkli bir borç bilirim.

Çiğdem ÇETİN

Ekim 2011

İÇİNDEKİLER

	sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	3
2.1. Koroner Arter Ektazi	3
2.1.1. Etiyolojisi	5
2.1.2. Patofizyoloji	5
2.1.3. Tedavi	5
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Radikalleri)	6
2.2.1. Reaktif oksijen radikallerin tanımı	6
2.2.2. Serbest Radikaller Nasıl Oluşur	7
2.2.3. Reaktif oksijen türleri (ROS)	9
2.2.3.1. Süperoksid radikali ($O_2^{\cdot-}$)	9
2.2.3.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)	10
2.2.3.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	10
2.2.3.4. Singlet Oksijen($O_2^{\uparrow\downarrow}$)	10
2.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri	10
2.3.1. Lipidlere etkileri (lipid peroksidasyonu)	12
2.3.1.1. Malondialdehit (MDA)	13
2.3.1.2. Lipid peroksidasyonunun mekanizması	15
2.3.2. Proteinlere etkileri	18
2.3.3. Karbonhidratlara etkileri	18
2.3.4. Nükleik asitlere etkileri	19
2.4. Antioksidan Enzim Savunma Sistemleri	20

2.4.1. Antioksidant enzimler	21
2.4.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	21
2.4.1.2. Katalaz (CAT)	21
2.4.1.3. Glutatyon peroksidaz	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Materyal	23
3.1.1. Cihaz ve malzemeler	23
3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler	23
3.2. Yöntem	24
3.3. Analiz Metotları	25
3.3.1 DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidant enzimler tayini	25
3.4. İstatistiksel yorum	27
4. BULGULAR	28
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	30
KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Markiz ve ark. göre iki yada üç damarda diffüz ektazi (TİP1)	4
Şekil 2.2. Markiz ve ark. göre bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi(TİP2)	4
Şekil 2.3. Hücrede oksidatif stres ile indüklenen metabolik değişiklikler	8
Şekil 2.4. Serbest oksijen radikallerin etkileri	11
Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu	14
Şekil 2.6. Biyomembranlarda serbest radikallerin uyardığı lipid peroksidasyonu	17

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri	29
Çizelge 4.2. Koroner arter ektazi hastaları ile kontrol grubu arasındaki MDA, 8-OH-dGua, Gpx ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması	30

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Cu	: Bakır
Fe	: Demir
Zn	: Çinko
O₂	: Oksijen
O₃	: Ozon
O₂-	: Süperoksit
OH⁻	: Hidroksil
°C	: Santigrad derece sıcaklığı
dk	: Dakika
g	: Gram
h	: Saat
L	: Litre
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
M	: Molar
N	: Normal
rpm/dk	: Devir/dakika
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre

Kısaltmalar

CAE	: Koroner Arter Ektazi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAG	: Koroner Arter Anjiyografisi
ROR	: Reaktif Oksijen Radikalleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
CAT	: Katalaz

DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
GR	: Glutasyon redüktaz
GSHpx	: Glutationperoksidaz
H₂O₂	: Hidrojenperoksit
Kcal	: Kilokalori
MDA	: Malondialdehit
EDTA	:Etilen Diamin Tetraasetik Asit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO₂	: Nitrojendioksit
pO₂	: Kısmi oksijen basıncı
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksitdismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
LOO_·	: Peroksil radikali
LOOH_·	: Lipid hidroperoksit

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9'dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (Koca, 2007).

Koronar arter ektazisi koroner arter anomalileri içinde nadir bir durumdur. Etyolojisi aydınlanmamış olmakla birlikte, genellikle koroner aterosklerozun bir varyantı olduğu düşünülmektedir; ancak, olguların önemli bir kısmı da ateroskleroz dışı inflamatuvar hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve doğuştan hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Klinik semptomlar değişkendir ve kararlı veya kararsız angina ve atipik göğüs ağrısını içerir (Boztosun ve ark., 2005).

Kimyasal olarak serbest radikal, eksik bir elektronu olan ve herhangi bir diğer molekülden bir elektron yakalamaya çalışan tek moleküldür. Serbest radikallerin, elektronlarından birini veren bileşikler olan antioksidanlar tarafından nötralize edilmesiyle, hücrel hasar oluşturmaları engellenebilmektedir. Antioksidanlar olarak isimlendirilen enzimler ve diğer kimyasal bileşiklerden oluşturulan bu savunma depolarının varlığıyla vücut, serbest radikallerin yoğun saldırılarına kolayca boyun eğmemektedir (Carper, 1996).

Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirlerse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı vey hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye (oksidatif hasara) 'oksidatif stres' denir (Çavdar ve ark., 1997).

Doymamış yağ asitlerinin yapısına moleküler oksijenin girmesi sonucu doymamış yağ asitleri peroksidasyona uğrar. Bu olay lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu hücrelerdeki elementer lezyonların önemli bir

mekanizması olarak kabul edilir ve bazı durumlarda başlıca ölüm nedenidir. Dokulardaki lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından oluşturulur (Saygılı, 1997). Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü MDA'dır Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (Taş, 2006).

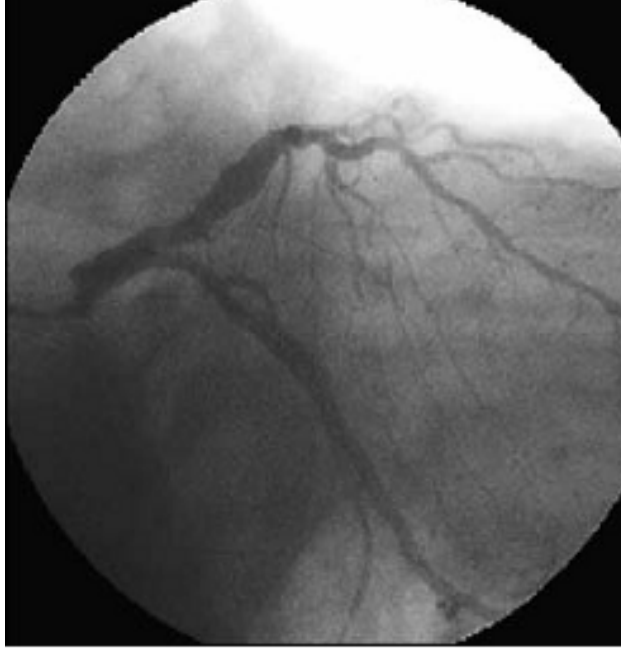
Serbest oksijen radikalleri kronik hastalıklar, metabolik aktivite, yaşam ve diyet tarzıyla ilişkili olarak endojen oluşabilir (Tokaç, 2007). Yüksek reaktiviteye sahip olduğu bilinen hidroksil radikali (.OH) başta olmak üzere oksijenden türev alan serbest radikaller, DNA'nın bileşenleri ile reaksiyona girerek DNA'nın yapısını bozarlar . DNA'nın bu tipteki hasarı 'oksidatif DNA hasarı' olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikallerin DNA ve nükleoproteinler üzerinde gerçekleştirdiği kimyasal değişiklikler sonucu modifiye bazlar ve şekerler, abazik bölgeler, ardışık lezyonlar, zincir kırılmaları ve DNA protein çapraz bağlanmaları meydana gelir. DNA'nın bu şekilde yapısının bozulması çeşitli mutasyonlara ve bunu takiben kanser, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve yaşlanma gibi sayısız hastalığa neden olmaktadır (Şenol, 2009).

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

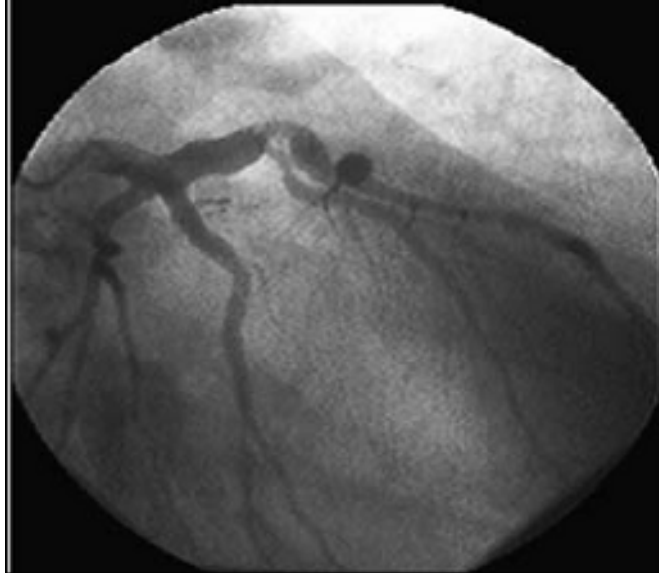
2.1. Koroner Arter Ektazi

Koroner arter ektazisi (KAE) nadir görülen bir koroner arter hastalığıdır (KAH); koroner arterin bir bölümünün anormal olarak, komşu normal segment çapından 1.5 kat veya daha fazla genişlemesi olarak tanımlanmıştır (Swaye ve ark., 1983, Falsetti Carrol, 1976). Bazı çalışmalarda 1.5-2 kata kadar olan genişlemeler ektazi olarak nitelendirilirken, iki katın üzerinde olan genişlemeler anevrizma olarak adlandırılmıştır (Befeler ve ark., 1977). KAE, koroner arter lümen çapına göre 3'e ayrılır. 5 mm'nin altı küçük ektazi, 5-8 mm arası orta çapta ektazi ve 8 mm'nin üzeri ise dev ektazi olarak tanımlanır. Markis ve ark. KAE'yi 4 gruba ayırmış olup, tip1; iki yada üç damarda diffüz ektazi, tip2; bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi, tip3; sadece bir damarda diffüz ektazi, tip4; lokalize yada segmental ektazi olarak tanımlanmıştır (Bilgili, 2010). Bu genişleme, bölgesel veya yaygın olabilir, izole veya tıkaçıcı KAH ile birlikte görülebilir. Koroner anjiyografi yapılan hastalar arasında sıklığı %0.3-4.9 arasında bildirilmiştir (Swaye ve ark., 1983; Oliveros ve ark., 1974).

Koroner arter hastalığı (KAH) endüstriyel ülkelerde uzun yıllardır en sık hospitalizasyon ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığı farklı medikal ve girişimsel tedavi stratejilerine rağmen progresyon göstermektedir (Barman, 2003). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılında başlatılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'nın 10 yıllık izlem verilerinde, ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası olduğuna işaret edilmiştir. Bu oranın 2010 yılında 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde her yıl ölen 390.000 insanın 120.000'e yakınının kardiyovasküler nedene bağlı olarak kaybedildiği tahmin edilmektedir (Bilgili, 2010). Koroner arter hastalarında tanı ve tedavide önemli bir yöntem olan koroner anjiyografi (KAG) artık birçok merkezde uygulanabilmektedir. KAG'de darlık tanımlamaları dışında lokal veya diffüz olabilen damar genişlemeleri de izlenebilmektedir. Koroner arter ektazisi (KAE) olarak bilinen bu anjiyografik görünüm yapılan postmortem ve klinik çalışmalarda farklı bir patofizyolojik olayı işaret etmiştir (Bilgili, 2010).



Şekil 2.1. İki yada üç damarda diffüz ektazi (TİP 1)(Markis ve ark., 1976).



Şekil 2.2. Bir damarda diffüz ve başka damarda lokalize ektazi(TİP2)(Markis ve ark.,1976).

2.1.1. Etiyolojisi

Yapılan araştırmalarda koroner ektazi hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30'unda konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır (Falsetti ve Carrol, 1976). Etiyolojisini sınıflandıırırsak; A. Konjenital nedenler 1. Konjenital kalp hastalıkları 2. Arteriyovenöz malformasyonlar 3. Koroner fistüller 4. Genetik veya kalıtsal hastalıklar (Marfan sendromu, Nörofibromatozis tip 1, OD polikistik böbrek hastalığı, Herediter hemorajik telenjektazi, Ehlers-Danlos, Fibromusküler displazi) B. Kazanılmış nedenler 1. Aterosklerozis 2. Kawasaki sendromu 3. Kimyasal ajanlar (Kokain, Herbisidler) 4. Konnektif doku hastalıkları (Sistemik lupus eritematozus, Behcet hastalığı, Tekrarlayan polikondrit, Takayasu arteriti, Poliarteritis nodoza, Ankilozan spondilit) 5. İnfeksiyonlar (Sifiliz, Mantarlar, Lyme hastalığı) 6. Travma 7. İatrojenik (Direk koroner aterektomi, Balon anjioplasti veya stent) 8. İnterkoroner brakiterapi sonrası olmak üzere sınıflandırılabilir (Falsetti ve Carrol, 1976).

2.1.2. Patofizyoloji

KAE patogenezindeki temel mekanizma, koroner arter mediya tabakasının musküloelastik komponentlerinin fonksiyonel kaybıdır. Aterosklerozda; plak materyalinin mediya tabakasına yayılım ile birlikte intimal proliferasyon oluşması KAE'ne yol açabilmektedir. Darlık öncesi ve sonrası KAE gelişimi için fizyopatolojik mekanizma olarak, damar mediya tabakasındaki incelme ve aterosklerotik yıkım başlayan damar duvarındaki artmış gerilim sonucunda progresif damar dilatasyonu olduğu ileri sürülmüştür (Virmani ve ark., 1986).

2.1.3. Tedavi

Koroner ektazi yönetimine genel yaklaşım etiyolojiye yani KAH, infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili semptomlara ve ektazinin komplikasyonlarına yine

fistül formasyonu, anevrizma içi trombüs ve distal embolizasyon faktörlere bağlıdır (Dralle ve ark., 1995). KAH ile olan sık birliktelik nedeniyle KAH risk faktörlerine yönelik koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar hedeflenmelidir. Aterosklerotik ektazilerde tedavi kararı birlikte olan KAH'ın ciddiyetine bağlıdır (Gziut ve Gil, 2008). Stenotik KAH'ın eşlik etmediği koroner ektazilerde belirlenmiş kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur (Perlman and Ridgeway, 1989). Miyokard oksijen tüketimini azaltması ve negatif kronotropik etkisi nedeniyle β -bloker verilmesi önerilmektedir (Krüger ve ark., 1999). Arteryel spazmı azaltmak içinde diltiazem önerilmektedir (Koletis ve ark., 2002).

2.2. Serbest Oksijen Radikalleri (Reaktif Oksijen Radikalleri)

2.2.1. Reaktif oksijen radikallerin tanımı

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda ortaklanmamış tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen radikalleri (ROR)" de denmektedir (Halliwell, 1991). Reaktif oksijen radikalleri ya da serbest oksijen radikaller, sahip oldukları paylaşılmamış elektronlardan dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen serbest oksijen radikaller antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidatif savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda, serbest oksijen radikalleri düzeyi artar. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar, enflamasyonlar yanısıra yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet ve nörolojik hastalıklar serbest oksijen radikalleri üretimini artıran nedenler arasındadır (Yarıқтаş ve ark., 2003).

2.2.2. Serbest Radikaller Nasıl Oluşur

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (Janos ve ark., 2005).

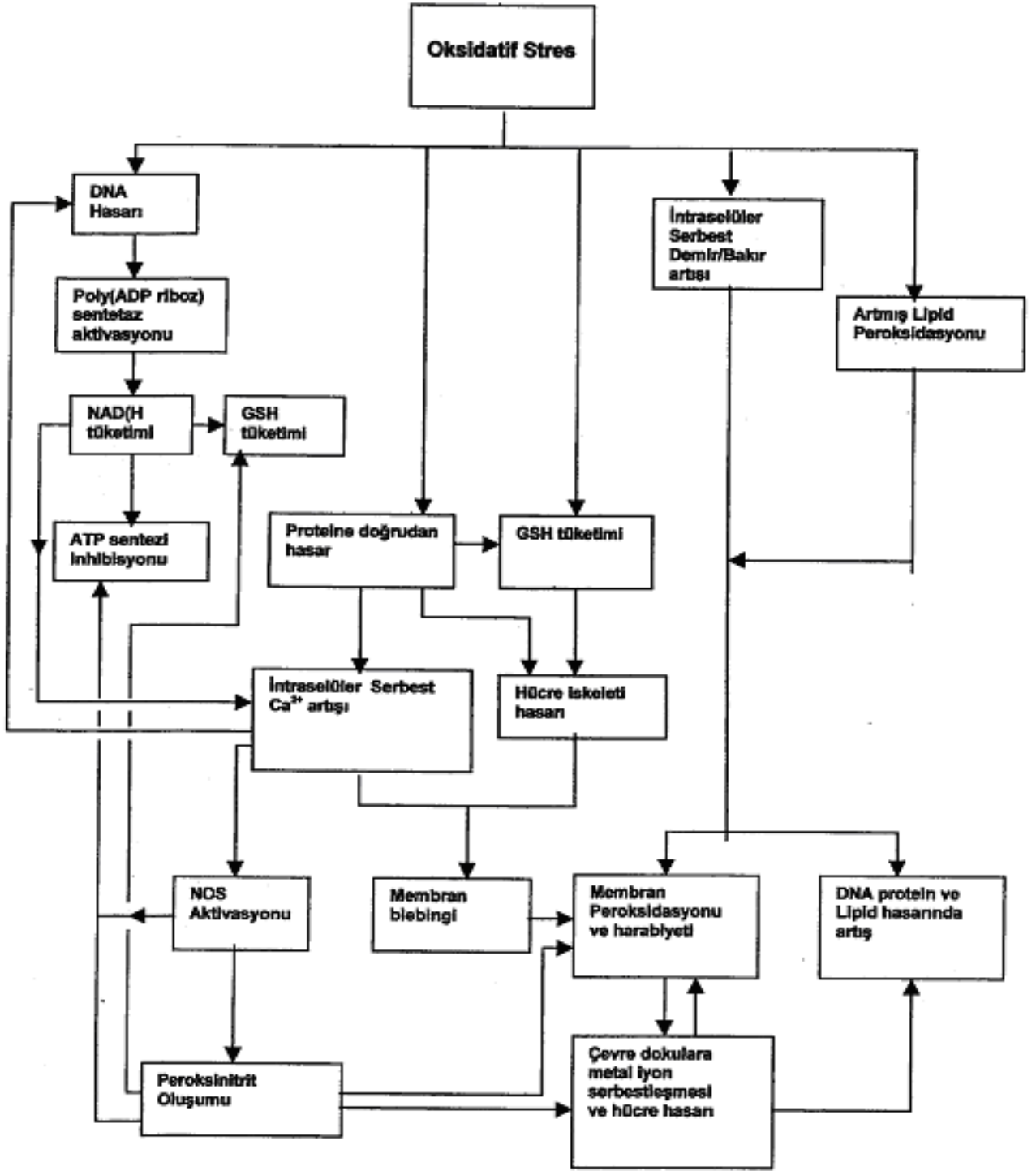
Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemden oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir.

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır:

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile: yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır.

2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşmaktadır.

3. Normal bir moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa da radikal oluşumuna neden olabilir. Vücutta üretilen radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıdaki oksidaz ve hidroksilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (Minnet, 2006).



Şekil 2.3. Hücrede oksidatif stres ile indüklenen metabolik değişimler (Andican, 2000).

2.2.3. Reaktif oksijen türleri (ROS)

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve singlet oksijen 'dir. Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), peroksit radikalleri (ROO^{\cdot}), alkoksi radikalleri (RO^{\cdot}), tiyil radikalleri (RS^{\cdot}), sülfenil radikalleri (RSO^{\cdot}), tiyil peroksit radikalleri (RSO_2^{\cdot}) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (Halliwell, 1991).

2.2.3.1. Süperoksit radikali (O_2^{\cdot})

Süperoksit radikalleri (O_2^{\cdot}), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu; a-) elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve b) ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO^{\cdot} radikalini oluşturmaktadırlar (Dikme, 2007). Üretilen bu OH^{\cdot} Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açar. O_2^{\cdot} radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H_2O_2 ve oksijen oluştururlar (Dikme, 2007). Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir (Dikme, 2007).

2.2.3.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit radikali oksijen molekülüne iki adet elektron eklenmesi ile oluşur. Süperoksit radikali sulu ortamlarda dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksit radikalini oluşturur. H_2O_2 bir serbest radikal değildir, fakat biyolojik membranlara kolaylıkla girebilmesinden dolayı oldukça önemlidir. H_2O_2 geçiş metallerinin varlığında en önemli serbest oksijen radikali (ROS) (ROS reactive oxygen species; reaktif oksijen türleri kısaltması) olan OH^\bullet radikalinin oluşumunu sağlar (Dikme, 2007).

2.2.3.3. Hidroksil Radikali ($^\bullet OH$)

Hidroksil radikali oksijen molekülüne üç elektron eklenmesi ile oluşur. (OH^\bullet) biyolojik sistemlere diğer ROT' lardan daha fazla hasar veren, biyomoleküllerle reaksiyona girebilen güçlü bir radikaldir. OH^\bullet radikali canlı hücrelerde bulunan bütün moleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Lipit peroksidasyonunu başlatabilir, DNA iplikçiklerinde kırılmalara neden olabilir ve hemen her organik molekülü, okside edebilir (Dikme, 2007).

2.2.3.4. Singlet Oksijen ($O_2 \uparrow \downarrow$)

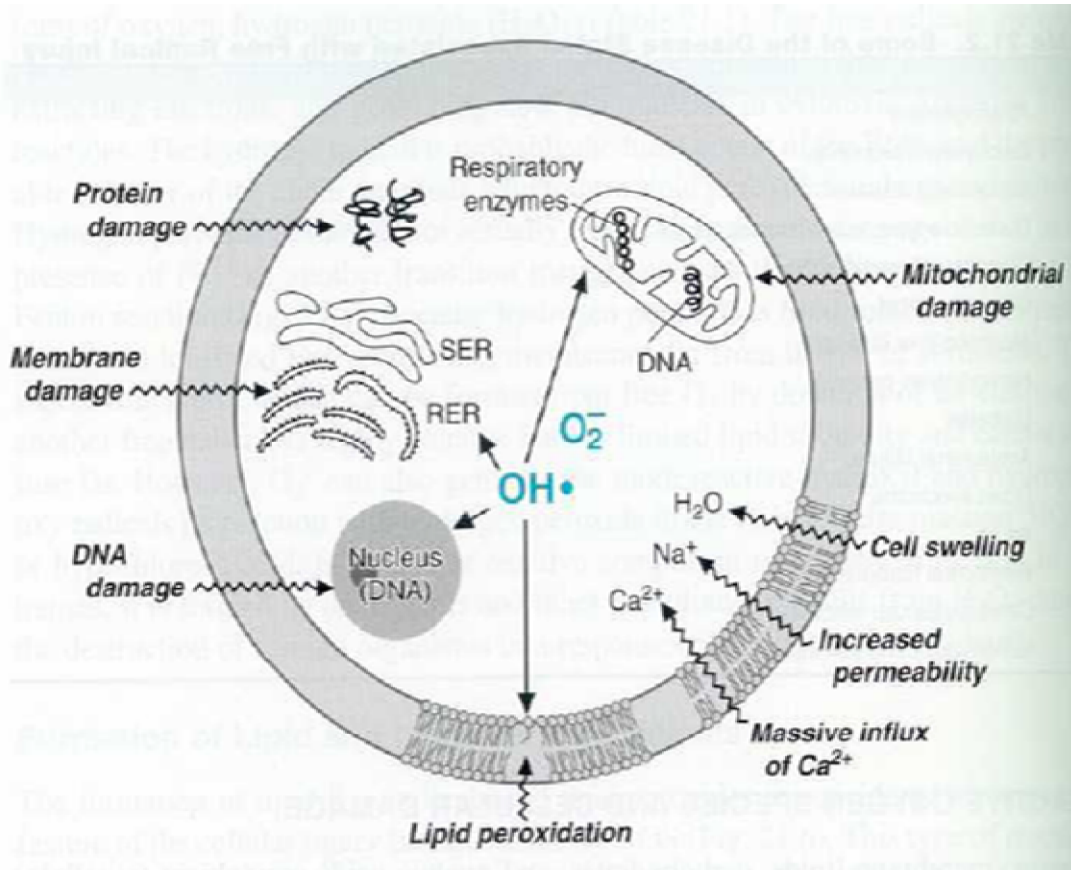
Enerji absorpsiyonu ile oksijenin paylaşılmamış dış elektronlarını değiştirerek aynı veya farklı orbitale yerleşebilirler. Uyarılmış haldeki bu oksijene singlet oksijen denir. Singlet oksijen, DNA, RNA, proteinler, lipitler ve sterollerini kapsayan çok sayıda biyolojik hedeflerle reaksiyona girerek hücrede zararlı etkilere sebep olur (Dikme, 2007).

2.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit (NO_2^\bullet),

kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler (Tufan, 2008).

Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur. Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrasında reperfüzyon da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını artırır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. (Altınışık, 2000)



Şekil 2.4. Serbest oksijen radikallerin etkileri (Altınışık, 2000)

2.3.1. Lipidlere etkileri (lipid peroksidasyonu)

Lipid peroksidasyon, genel bir tanımlama ile membran lipidlerinin oksidatif hasarla bozulması olayıdır. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluşturlar. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlarından bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L⁻) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO⁻) oluşması, ROT neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Lipid radikallerinin moleküler oksijenle (O₂) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri ve lipid peroksitleri (LOOH) oluşur. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan malondialdehit gibi aldehitler de oluşturmaktadır. Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin zincirleme bir radikal reaksiyonudur ve HO⁻ nin, bir yağ asidinin metilen kısmından bir hidrojen atomu (H⁺) koparak bir lipid radikalinin oluştuğu başlatma aşaması; oluşan radikallerin yeniden moleküler düzenlemeye girerek oluşturdukları konjuge dienlerin O₂ ile reaksiyonuyla gerçekleşen zincirleme reaksiyonu sonucu lipid peroksil ve lipid peroksit radikallerinin oluştuğu ilerleme aşaması; tek elektron üzerinden yeniden yapılanma sonucu lipidlerin yıkımı ile malondialdehit, 4-hidroksinonenal ve 4-hidroksi-2,3-trans-nonenal gibi ürünlerin oluştuğu yıkım aşaması ve zincir reaksiyonunun vitamin E gibi antioksidanlar tarafından sonlandırılma aşaması olmak üzere dört aşamada gelişir. Lipid peroksidasyonu kendisini tetikleyerek yeniden lipid radikalleri ile peroksitleri oluşturabilir. Lipid peroksitlerin konsantrasyonları arttıkça, membranların akışkanlıkları azalır. Anyonların hücre içine geçişi kolaylaşır. Enzim aktivitesinin olumsuz değişimi gibi sonuçlara neden olur. Bu da hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Bu şekilde meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. . Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü kan plazmasında kolaylıkla teşhis edilebilen ve oksidatif stres ölçümlerinde kullanılan MDA molekülüdür (Tufan, 2008).

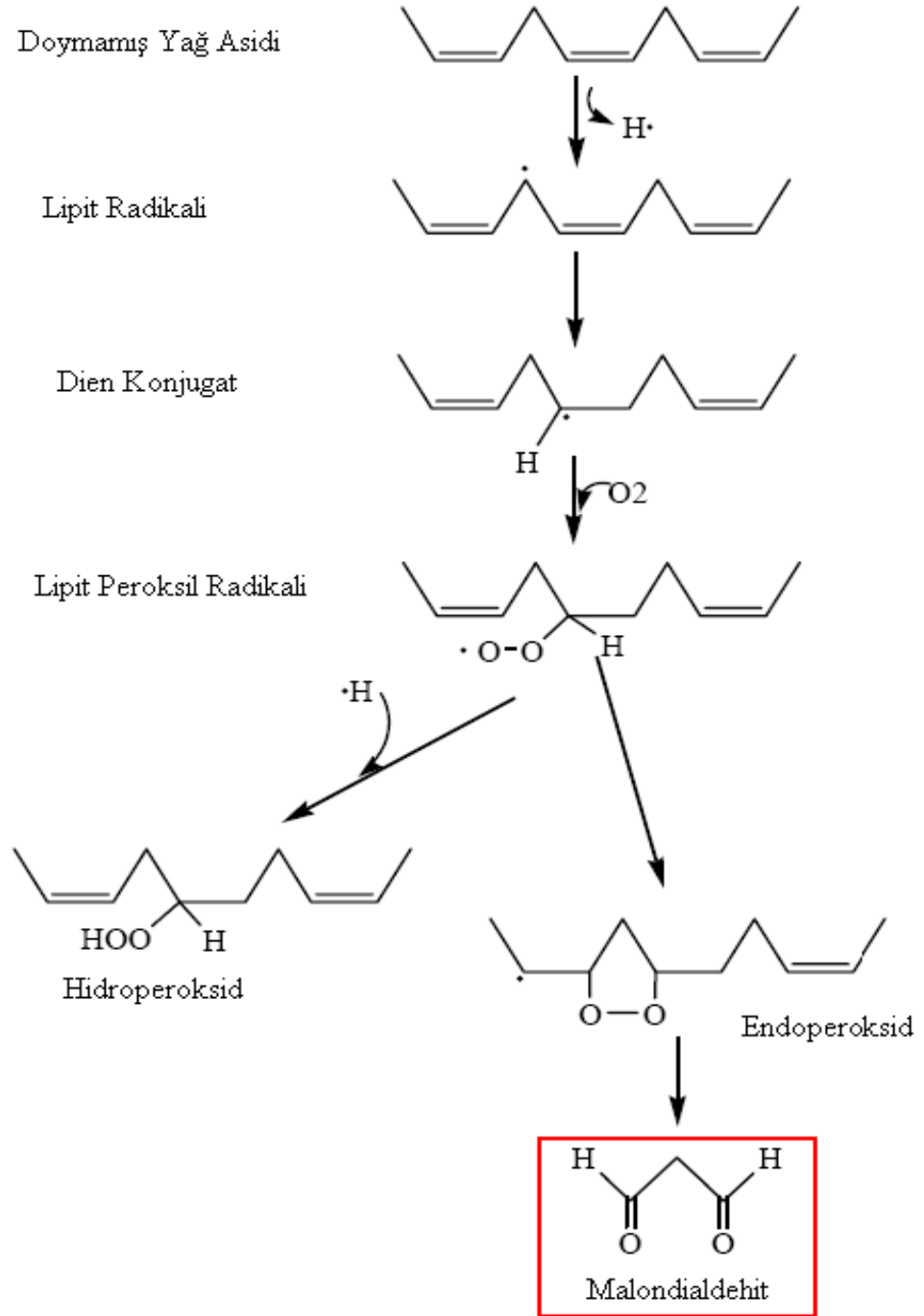
2.3.1.1. Malondialdehit (MDA)

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir (Taş, 2006). Memelilerde MDA oluşumuna en çok araşidonik asit ve dekozaheksanoik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu yol açmaktadır. Oleik ve linoleik asitlerin oksidasyonundan da az miktarda MDA oluşmaktadır. Lipid peroksidasyonun göstergesi olarak kullanılan parametrelerden biri MDA'dır (Tufan, 2008).

Organizmada pek çok türde ROR oluşabilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (McCord, 1993; Ertürk, 2006). Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir.

Süperoksit anyonu (O_2^-), Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve Hidroksil anyonu (OH^-) gibi reaktif oksijen bölümlerinin aşırı üretimini aşırı antioksidan defans sistemlerinin temizleme yeteneğinde aşırı yüklenmeye neden olarak oksidatif stres meydana getirebileceği çok iyi bilinmektedir. Bu radikal bölümler membran lipidlerinin, denatüre proteinlerin ve atak(etkin) nükleik asitlerin sonradan perokside olmuş doymamış bağlarını yapabilir (Trush ve ark., 1991). Hücre sel makromoleküler oksidatif hasar nörodejeneratif hastalıklar, kanser, karaciğer sirozu, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, kataraktlar, diyabet ve inflamasyon kompleksleri' (bileşimlerini) nin içinde bulunduğu ağır hastalıkların oluşumuna neden olur. Bu serbest radikallerin ortadan kaldırılmasının bu hastalıkların düzelmesinde büyük etkisi vardır (Aruoma, 1998). Hücrelerdeki oksidatif hasarda ilk biyolojik moleküller reaktif karbonil bileşikleri tarafından karbonile olabilen proteinler ve onların yan zincirleridir. Ek olarak lipidlerdeki oksidatif hasar malondialdehid (MDA) gibi ürünlerin oluşumuna öncülük

eder (Manoharan ve ark., 2004). Son zamanlarda göstermiştir ki MDA lipid peroksidasyonun önemli bir markırıdır ve aterosklerozun hızlanması oksidatif stres ile ilişkilidir ve MDA ölçümleri ile takip edilebilir (Mogadam ve ark., 2008).



Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu (Deveci, 2007).

2.3.1.2. Lipid peroksidasyonunun mekanizması

Biyolojik membranlarda serbest radikallerle uyarılan lipid peroksidasyonu başlama, yayılma ve sonlanma reaksiyonları olmak üzere üç aşamada gerçekleşir.

i) Başlama:

Peroksidasyon, serbest radikallerin doymamış yağ asitlerinin yan zincirindeki metilenik karbonlardan hidrojen atomu çıkartmak için yaptıkları atakla başlar. Demir ve bakır gibi eşlenmemiş elektronlara sahip olan geçiş iyonlarının varlığı peroksidasyonun başlaması için gereklidir. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektron bırakır ve karbon merkezli radikal (L.) oluşumuna yol açar. Aerobik hücrelerde sık görülen bu olay radikallerin moleküler düzenlenme ile konjuge dien sekline çevrildikten sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksi radikalini(LOO.) üretmesidir.

ii) Yayılma:

Bu peroksi radikali diğer bir peroksi radikali ile birleşir ya da membran proteinleri ile etkileşebilir. Fakat en önemlisi peroksi radikallerinin membrandaki komşu yan zincirlerden hidrojen atomu çıkarabilmeleri ve peroksidatif zincir reaksiyonu yaymalarıdır. Böylece yan zincirlerden hidrojen atomunun çıkarılması ile her defasında lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve yeni bir peroksi radikali oluşmaktadır. Peroksidasyon, bir kere başladıktan sonra otokatalitik olarak yayılabilmekte ve yüzlerce yağ asidi zincirleri lipid hidroperoksitlerine çevrilebilmektedir.

Yayılma zincirinin uzunluğu birçok faktöre bağlıdır;

1. Membrandaki lipid/protein oranı: Membran proteini ile etkileşen radikalın şansı membranın protein içeriği arttıkça yükselir.

2. Yağ asidi bileşim radikalın membranda doymamış yağ asidi içeriğinin artması peroksidasyona olan duyarlılığı arttırmaktadır. Halbuki kolesterolün varlığı peroksidasyonu baskılamaktadır. Normal insan eritrositlerinde lipid peroksidasyonunun derecesi ile membran kolesterol konsantrasyonu arasında belirgin bir negatif korelasyon bulunmuştur. Plazma membranında kolesterolün varlığı bazı radikallerin yollarının

kesilmesine neden olduğu gibi yağ asidi zinciri ile kolesterolün hidrofobik halkasının etkileşmesi membranın iç yapısını değiştirir.

3. Oksijen konsantrasyonu.

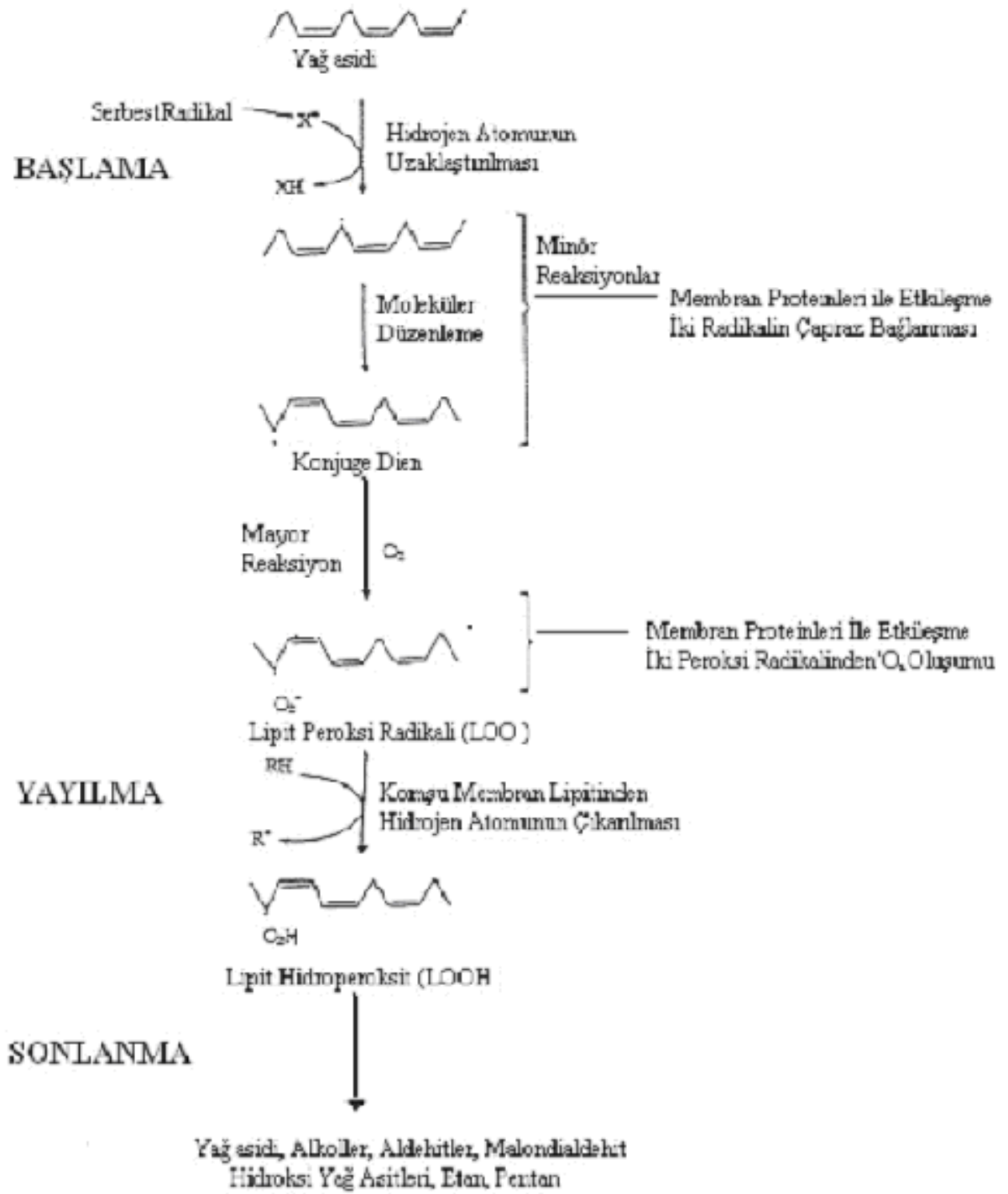
4. E vitamini gibi zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanların varlığı: Biyolojik membranlarda serbest radikal toplayıcısı olarak görev yapan E vitamini kendi hidrojen atomunu peroksi radikallerine vererek hidroperoksitlerin oluşumuna yol açar. Bu hidroperoksitler daha sonra glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile kendilerine karşılık gelen nontoksik hidroksi bileşiklerine ayrılmaktadır.

iii) Sonlanma:

Demir ve bakır iyonları veya bu iyonların fosfat esterleri ile oluşturduğu basit selatları (Fe^{+2} ADP), hem, hemoglobin ve miyogloblin içeren bazı demir proteinleri lipid hidroperoksitlerini bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadır. Bu kompleks bozunma reaksiyonlarının ürünlerini; etan, pentan gibi hidrokarbon gazları, ROOH, RCOOH, ROH ve RCHO gruplarını içeren kısa zincirli yağ asitleridir.

Lipit peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikrovizkozitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi amino asitleri içeren yapı proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır. Lipit hidroperoksitleri ve lipit peroksi radikalleri serbest hidrojen radikalleri gibi aynı hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek sellüler ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini şu şekilde gösterirler.

- Membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna yol açarlar.
- Membranın salgılama fonksiyonunun kaybına neden olurlar.
- Mitokondride oksidatif fosforilasyonu olumsuz yönde etkilerler.
- Mikrozomal enzim aktivitelerinde değişikliğe yol açarlar.
- Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar.
- Trans membran iyon gradiyentini bozarlar. Ca^{+2} gibi iyonlara karşı non spesifik permeabiliteyi arttırırlar (Deveci, 2007).



Şekil 2.6. Biyomembranlarda serbest radikallerin uyardığı lipid peroksidasyonu.

2.3.2. Proteinlere etkileri

Proteinlerin yapı taşı olan amino asitler serbest radikallerin hedefleridir. Proteinleri oluşturan amino asitlerin hasarlanması proteinin kendisinde kalıcı değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler parçalanma, agregasyon ve proteolitik sindirme duyarlılık olarak gruplandırılabilir. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere karşı duyarlılığı en fazla olduğundan sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve trozin içeren proteinler oksidasyona karşı en duyarlı olanlardır (Civan, 2009). Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelirler. Bu reaksiyonlar sonucu proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Proteinlerde kırılmalar, çapraz bağlanmalar agregasyonlar oluşabilir. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Nitekim, serum proteinlerinde, kataraktlı lens proteinlerinde inflamatuvar eklem hastalığı olan kişilerin sinoviyal sıvılarındaki IgG'lerinde serbest radikal hasarı tespit edilmiştir. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (Ataş, 1998).

2.3.3. Karbonhidratlara etkileri

Glikoz ve diğer monosakkaritler uygun koşullar olduğunda oksidasyona uğrayabilir. Basit monosakkaritlerin, dikarbonil bileşikleri ve hidrojen peroksit oluşturmak üzere kolayca oksidasyona uğrayabildiği gösterilmiştir (Civan, 2009). Okzoaldehitler DNA , RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar. Poliansatüre yağ asitleri ve karbonhidrat oksidasyonun bir ürünü olan glioksal'in hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir (Ataş, 1998).

2.3.4. Nükleik asitlere etkileri

Serbest oksijen radikalleri DNA hasarlanmasına neden olabilir. İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Yapılan bir çalışmada vücuttaki lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin mide ülserine ve kanserine yol açtığı saptanmıştır (Kanter ve ark., 2005). Süperoksit radikali (O_2^-) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallere otoksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir.

DNA hasarı bizi hayatta tutan hücre metabolizmasının yan ürünü olan serbest radikaller yüzünden her an ve kaçınılmaz olarak zaten vardır. Bu motoru çalışan bir arabanın egzozundan kaçınılmaz olarak zehirli gaz çıkarması gibidir. Bu hasarlar, doğal DNA onarıcı sistem tarafından olabildiğince onarılmaya çalışılır. Ancak çevresel zararlıların, sigara gibi zararlı alışkanlıkların, hatalı beslenmenin, stresli yaşam tarzının etkisi ile doğal onarım kapasitemiz artan hasarların tamamını onarmaya yetmez ve hasarlar birikerek ya dejeneratif hastalıklara, kansere yol açar ya da hücre ölümü ile sonuçlanır. Her gün hepimizde var olan yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kanserin ortaya çıkmasının temel sebebi onarılamamış DNA hasarlarıdır. Mitokondriyal DNA'daki hasar ve mutasyonların yaşlanma sürecinde anahtar rol oynadıkları Dr. Miquel ve arkadaşları tarafından 1980 yılında açıklanmıştır. Günümüze; fizyolojik yaşlanma, erken yaşlanma belirtileri; Alzheimer hastalığı, diyabet, kalp yetersizliği, sağırılık, optik sinir dejenerasyonu, birçok ilerleyici kas hastalığı ve kanser gibi yaşlanma ile sıklıkları artan hastalıkların mutasyona uğramış DNA içeren mitokondrilerden kaynaklandığı ortaya konmuştur. DNA onarım bozukluğu ayrıca Kseroderma pigmentosum, Cockayne Sendromu, Trikotiyodistrofi gibi seyrek görülen hastalıkların da nedenidir. Koroner arter ektazili hastaların prognozu tartışmalıdır. Markis ve ark., çalışmalarında, kısa dönem prognozunu medikal tedavi ile takip edilen üç damar hastaları ile aynı olduğu, yıllık mortalite oranının %15 olduğu bildirilmiştir. Bildirilen mortalite oranının yüksek olması, üç damar hastalarının sayıca fazla oluşu ile ilgili olabilir. Başka bir çalışmada, tedavinin medikal veya cerrahi oluşundan bağımsız olarak, mortalite kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalıklarında DNA hasarının lipid peroksidasyon ve antioksidant ilişkisi arasında

ciddi korelasyonlar tespit edilmiştir (Demirbağ ve ark., 2006; Markis ve ark., 1976; Swaye ve ark., 1983). Koroner arter ektazisinin koroner akımda yavaşlamaya, türbülant akıma, in situ tromboza yol açarak iskemiye ve miyokard infarktüsüne neden olduğu ileri sürülmektedir. Ektazik koroner arterlerde yapılan patolojik incelemede, tipik diffüz hiyalinizasyon, lipid depozisyonu, intima ve medianın yıkımı, bölgesel kalsifikasyon ve fibrozis, kolesterol kristalleri, intramural kanama görülmüştür (Hartnell ve ark., 1985). Histolojik değişikliklerin aterosklerotik lezyondakilerle aynı olduğu gözlenmiş; aterosklerotik süreç medya tabakasına ulaştıktan sonra, muskuloelastik elemanların yaygın yıkımı ve damar duvarının incilmesi ile sonuçlanırken, medianın etkilenmediği evrelerde ektaziye rastlanmamıştır.

2.4. Antioksidan Enzim Savunma Sistemleri

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROR'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdırlar. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P - karoten ve α -I antitripsin sorumludur (Halliwell, 1991; Ertürk, 2006).

2.4.1. Antioksidant enzimler

2.4.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\bullet-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

İnsanda süperoksit dismutazın iki izomer tipi bulunmaktadır. Cu-Zn SOD sitozolde bulunur, Cu ve Zn içerir, dimerik yapıdadır, siyanidle inhibe edilir. Mn SOD mitokondride bulunur, Mn içerir, tetramerik yapıdadır, siyanidle inhibe olmaz. Genel olarak hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dır. SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\bullet-}$) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO_2 artışıyla artar. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür. Cu-Zn SOD'ın spesifik aktivitesi Down Sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematürelerin ve yaşlıların eritrositlerinde ve psöriyazisli hastaların lökositlerinde düşük bulunmuştur. SOD, süperoksit radikallerinin potansiyel substratlarla reaksiyona girmesini ve böylece hidroksil radikali gibi daha toksik ürünlerin oluşmasını önler.

2.4.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz ($H_2O_2:H_2O_2$ oksidoredüktaz) yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz esas olarak peroksizomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Katalaz hidrojen peroksidi (H_2O_2) suya ve oksijene parçalar. Granulomatöz hücrelerde katalaz, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür. Hücrede oluşan hidrojen peroksidi (H_2O_2) hidroksil serbest radikali (OH^{\bullet}) oluşumunu önlemek için ortadan kaldırır. Hidrojen peroksit düzeyi düşük olduğunda veya elektron donörü konsantrasyonu yüksek olduğunda peroksidatik reaksiyonla: Hidrojen peroksitin oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik

reaksiyonla: Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortadan kaldırır. Katalaz daha çok peroksizomlarda, glutatyon peroksidaz sitozol ve mitokondride lokalize olarak birbirlerini tamamlayıcı bir yerleşim gösterirler. Böylece hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonu düzenlenmesini etkin bir şekilde yerine getirirler.

2.4.1.3. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px EC 1.11.1.9), hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu sitozolik bir enzimdir. Eritrositlerde GSH-Px oksidant strese karşı en etkili antioksidant olup fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır (Lunec ve ark., 1990).

Bu nedenle Koroner arter ektazi hastalardan alınan kan örneklerinden bazı biyokimyasal parametreler incelendi. Koroner arter ektazi hastalarda MDA, SOD, GSHPx ve oksidatif DNA hasarı parametrelerinin incelenmesi, serumdaki bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi hastalığın risk faktörü ile ilişkisini belirlemede önemlidir. Bu konu ile ilgili sonuçları farklılık gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte Van ve bölgesinde Koroner arter ektazi hastalarda yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bölgemizde bu çalışmayı yapmayı planladık ve çalışmanın yöre için önemli olacağı kanısındayız.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Araştırmamızda kullanılan kan ve serum örnekleri Van Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve koroner arter ektazi teşhisi konulan hastalardan temin edildi.

3.1.1. Cihaz ve malzemeler

Vorteks: Nüve NM110
Spektrofotometre
Serum Saklama tüpleri
Soğutmalı Santrifüj
Ayarlanabilir Otomatik Pipetler
Mikrodalga
Test Tüpleri
Piset
Pipet
Beher
Etüv
HPLC-UV

3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler

Hidroklorik Asit
Perklorik Asit
Nitrik Asit
Sodyum Bor hidrür

EDTA
Sodyum Hidroksit
Sodyum Dodesil Sülfat (%10 v/v)
Proteinaz (20 mg/ml)
Amonyum Asetat
Etanol
Tris EDTA tamponu
Metanol
Fosfat Tamponu
Ksantin ve Ksantin Oksidaz
Fosforik asit(H₃PO₄)

3.2. Yöntem

Çalışma popülasyonu 51 koroner arter ektazi (CAE) hastası ile 41 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Alınan serum ve kan örneklerinden biyokimyasal parametreler belirlendi. Bu çalışmadaki kan örnekleri toplanmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Yerel Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı veya hasta bireylerin hepsinden usulüne uygun 7 ml venöz kan alınarak 2560 rpm/dk da yaklaşık 10 dakika santrifüj edilmesi ile serumları ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kan örneklerinden, koroner arter ektazi hastalarda oksidatif DNA hasarı tam kandan (hemogram kanı) ölçüldü, lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) ve bazı antioksidant enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ise serum örneklerinden tayin edildi.

3.3. Analiz Metotları

3.3.1 DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidant enzimler tayini

DNA' nın İzolasyonu ve Hidralizasyonu:

Kandan DNA' nın izolasyonu Miller ve arkadaşlarının yaptıkları yöntemle göre tayin edildi (Miller ve ark., 1998). 2 ml kan EDTA (etilen diamin tetra asetik asit) ile 3 ml eritrosit lizis tamponu karıştırıldı ve buz içinde 10 dakika süreyle inkübasyon sonrası santrifüj edildi. Süpernatant sodyum dodesil sülfat (%10 v/v), proteinaz (20 mg/ml) ve 1,9 ml lökosit lizis tamponu tamamen yeniden süspanse edildi. Daha sonra karışım 1 saat için 65 °C inkübeden sonra 0,8 ml 9,5 M amonyum asetat ile karıştırıldı. 25 dakika 3500 rpm santrifüjden sonra, 2 ml alınıp yıkanmış süpernatant yeni bir steril tüpe transfer edildi. DNA 4 ml buz gibi mutlak etanol tarafından çöktürüldü. DNA örnekleri Tris EDTA tamponu (10 ml, pH 7,4) içinde çözüldü ve daha sonra Shinenaga yöntemine göre hidroliz edildi.

HPLC metodu ile 8-OHdG 'nin analizi:

8-OHdG ve dG seviyeleri, hidrolizlenen DNA örneklerinde elektrokimyasal (HPLC-ECD) ve değişebilen dalga detektör (HPLC-UV) ile HPLC ile tanımlanan yöntemle göre ölçüldü (Donald, 1998). Yöntemi şöyle açıklarsak, hidrolize DNA örnekleri, elektrokimyasal (HPLC-ECD) ve değişken dalga boyu dedektörü (HPLC-UV) daha önce açıklandığı gibi sistemler ile 8-OHdG ve dG seviyeleri sırasıyla HPLC ile ölçüldü (Donald, 1998). 20 mcL son hidrolizat HPLC-ECD (HP, HP 1049A EÇG dedektörü ile Agilent 1100 modüler sistemler, Almanya) tarafından analiz edildi: Sütun, ters faz-C18 (RP-C18) analitik kolon (250 mm x 4.6 mm x 4.0 mm, Phenomenex, CA). Mobil faz 0.05 M potasyum fosfat tamponu, pH 5.5] içeren asetonitril (97: 3, v / v) bir akış hızı 1 ml/dk. DG konsantrasyonu absorbans (245 nm) ve elektrokimyasal okuma (600 mV) 8-OHdG göre takip edildi. DG ve 8-OHdG seviyeleri dG ve sigma 8-OHdG standartlar kullanılarak ölçüldü; 8-OHdG seviyesi düzeyi 106 dG başına 8-OHdG moleküllerinin sayısı olarak ifade edildi.

MDA Metodu:

Serum MDA konsantrasyonu ölçümü Khoschorur GA ve ark (Khoschorur ve ark., 2000) göre yapıldı. Kısaca, 50µL plazma örneği 0.44 M H₃PO₄ ve 42 mM tiobarbituric asit (TBA) ile karıştırıldı ve kaynayan su banyosunda 30 dakika inkübe edildi. Buz üzerinde hızla Soğuduktan sonra eşit miktarda alkalın metanol, örnek üzerine eklendi, daha sonra santrifüj (3 dk 3000 rpm) edildi ve üzerindeki sıvı tabaka kaldırıldı. Sonra, 20 mcL süpernatant HPLC ile analiz edildi (HP Agilent 1100 modüler sistemler FLD dedektörü, Almanya): Sütun, (5 mm 4.6 x 150 mm, Eclipse VDB-C18 Agilent) RP-C18; elüsyon, metanol (40 : KH₂PO₄ tamponu (pH 6.8) içeren 50 mM 60, v / v) akış hızı 0.8 ml / dak. Florimetrik algılama 551 nm ve 527 nm eksitasyon ve emisyon ile yapıldı. MDA-TBA adduct tepe 1,1,3,3 olarak kalibre edildi tetraetoksipropan standart solüsyonu, plazma örneği ile tam aynı işlem gerçekleştirildi.

GPx Metodu:

Glutasyon peroksidaz aktivitesi (GPx, EC 1.11.1.9) Paglia ve Valentine tarafından belirtildiği gibi ölçüldü (Paglia ve Valentine, 1967).

SOD Metodu:

SOD'un rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalının (O₂⁻) hidrojen peroksit (H₂O₂) ve moleküler oksijene (O₂) dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(2-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (I.N.T.) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçüldü. SOD enzim aktivitesi Randox -Ransod enzim kiti ile otoanalizörde 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Anonymous, 1996.). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -20°C'de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi kullanıldı. Eritrosit paketinden 10 µl alınarak 2500 µl. 0.01 M fosfat tamponu (pH = 7,0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F = 251). İnhibisyonun % 30–60 arası olması sağlandı. Küvete ayraçlar pipetlendi.

3.4. İstatistiksel yorum

Gruplar arası grafikler ve çizelgeler, genel hasta ve kontrol grubu parametreleri ortalaması (\bar{X}), standart sapma (S_x) olmak üzere ($\bar{X} \pm S_x$) değerleri bulunarak hazırlandı.

Aritmetik ortalama ve standart sapma, Microsoft Excel programı kullanılarak yapıldı. p değerleri ise SPSS 15.0 for Windows' bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Student t-testine göre istatistiksel analiz yapıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İki grup arasındaki demografik klinik özellikler istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Serum MDA (7.63 ± 9.76 'a karşı 5.74 ± 4.09 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.216$), plazma 8-OH-dGua/ $10^{6d\text{Gua}}$ (1.77 ± 0.82 'ye karşı 0.29 ± 0.16 , $p<0.001$), GPx (81.75 ± 71.07 'ye karşı 9.39 ± 5.97 U/mL, $p<0.001$) ve SOD (7.47 ± 1.78 'e karşı 7.04 ± 5.47 U/mL, $p=0.638$) olarak bulundu.

Çizelde 4.1. Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri

	CAE (n=51)	Kontrol grubu (n=41)	p- değeri
Cinsiyet (Erkek)	32 (62.7)	27 (67.5)	0.637
Hipertansiyon (n,%)	14 (27.5)	14 (35.0)	0.439
Diabetes mellitus (n,%)	7 (13.7)	3 (7.5)	0.346
Sigara (n,%)	8 (15.7)	9 (22.5)	0.408
Yaş (years)	54.0 ± 8.9	50.0 ± 10.1	0.052
Total kolesterol (mg/dl)	188.3 ± 34.1	189.4 ± 40.0	0.893
LDL kolesterol (mg/dl)	110.7 ± 31.2	116.9 ± 28.1	0.321
HDL kolesterol (mg/dl)	43.4 ± 10.4	39.3 ± 9.4	0.052
Triglyserid (mg/dl)	167.8 ± 76.0	215.0 ± 154.2	0.082
Kreatinin (mg/dl)	0.91 ± 0.17	0.90 ± 0.16	0.908

Çizelde 4. 2. Koroner arter ektazi hastaları ile kontrol grubu arasındaki plazma 8-OH dGua ve serum MDA, Gpx , SOD arasındaki seviyelerin karşılaştırılması

	CAE (n=51) (X±Sx)	Kontrol grubu (n=41) (X±Sx)	p-değeri
8-OH-dGua/10 ⁶ dGua	1.77 ± 0.82	0.29 ± 0.16	<0.001
MDA (µmol/L)	7.63 ± 9.76	5.74 ± 4.09	0.216
GPx (U/mL)	9.39 ± 5.97	81.75 ± 71.07	<0.001
SOD (U/mL)	7.47 ± 1.78	7.04 ± 5.47	0.638

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

KAE doğuştan veya kazanılmış koroner anomaliler olup epikardiyal koroner arterin bir bölümünün veya tamamının, lokalize ya da diffüz olarak komşu normal koroner arter çapından 1.5 kattan daha fazla genişlemesidir (Yetkin ve Waltenberger, 2007; Markis, 1976; Maehara ve ark., 2001). Yapılan farklı anjiyografik çalışmalarda sıklığı %0.3-10 olarak tespit edilmiştir (Hartnell ve ark., 1985). Hastaların %50-60'ında ateroskleroz, %20-30 konjenital nedenler, %10-20 kadarında da inflamatuvar veya bağ doku hastalıkları yer alır. Ateroskleroz en sık etyopatogenik faktör olup, ateroskleroz kanıtları olmadığında nonaterosklerotik ektazi olarak değerlendirilmelidir (Chia ve ark., 1997; Tuncer ve ark., 2008).

Enzimler, canlı organizmalarda biyolojik reaksiyonları hızlandıran protein yapısında olan biyokatalizörlerdir ve proteinlerin en büyük grubunu teşkil ederler (Keha ve Küfrevioğlu, 1997; Telefoncu, 1986). Enzimlerin canlı yapısındaki önemi gittikçe artmaktadır. Temel bilimler, kimya, biyoloji, tıp ve eczacılık gibi çok geniş araştırma alanındaki, araştırmaların büyük bir kısmı enzimler üzerinde yapılmıştır. Biyolojik ve biyokimyasal sistemlerde katalaz (CAT), peroksidaz (POD), glutatyon redüktaz (GSSG-Rx) ve süperoksit dismutaz (SOD) antioksidant etkiye sahip enzimlerdir. Antioksidant savunma sistemi, hücreyi serbest radikal veya diğer reaktif moleküllerin oksidatif hasarından korur. Bundan dolayı bu savunma sisteminde CAT, POD, GSSG-Rx ve SOD gibi antioksidant enzimler büyük öneme sahiptir. Serbest radikallerin zararlı etkileri hücrelerdeki antioksidant savunma sistemleri tarafından kontrol edilir (Gülçin, 2002). Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığında SOD aktivitesi arttığı bulunmuştur (Priya ve Surapaneni, 2008). Yapılan bu tez çalışmasında ise serum SOD ($p=0.638$) aktivitesi CAE grubunda arttığı saptandı (Çizelge 4. 2). Serum Gpx CAE grubu kontrol grubundan önemli derecede daha düşük bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 4. 2). Yapılan literatür çalışmalarında ise koroner arter hastalığında Gpx aktivitesinin arttığı bulunmuştur (Priya ve Surapaneni, 2008). Josep ve arkadaşları hipertansif hastalarda eritrosit Gpx'in arttığını göstermişlerdir (Schulze ve Lee, 2005,7). Bizim bulgularımız literatür verilerini bazılarını destekler bazılarını da desteklenmeyen niteliktedir.

Hücrel metabolizmanın aşırı ROS üretimini ortadan kaldıracak ve temelde SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimlerinden oluşan hücrenin sahip olduğu etkili bir antioksidan savunma sistemi ROS düzeyinin fizyolojik sınırların altında sabit tutulmasını sağlar (Wispe ve ark., 1985). Aşırı üretilen oksijen kaynaklı radikallerin antioksidan savunma sistemleriyle karşılaşmasının oksidatif stres meydana getirdiği iyi bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerinde bir artış durumunu ifade eden oksidatif stresin halen değişik hastalıkların belirgin olarak ortaya çıkması ve ilerlemelerinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Serbest oksijen radikalleri canlı organizmaların normal fizyolojileri içerisinde oluşmakta ve yer almaktadır.

Serbest oksijen radikallerini ortadan kaldıran enzimler hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında önemli bir rol oynar. Antioksidan durum ve lipid peroksidleri ve okside proteinler olarak ölçülen oksidatif stresin iyi bilinen marker düzeyleri arasındaki ilişki daha iyi bir sağlık endeksi ve duruşunu yansıtır (Ahmad ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada serum MDA düzeyi kalp hastalıklarında arttığı saptanmıştır (Pezeshkian ve ark., 2001). Serbest radikaller kolesterole, araşidonik ve deoksihegzanete bağlanır ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Bu sürecin başladığının en iyi göstergelerinden olan MDA, renal harabiyete ve kardiyovasküler bozukluklara neden olur (Ruiz-Gutierrez ve ark., 2001; Behathena ve ark., 1998). Serum MDA ($p=0.216$) düzeyi CAE grubunda arttığı saptandı. İki grup arasında fark istatistiki açıdan anlamlı değildi (Çizelge 4. 2). Yine yapılan bir başka araştırmada ise koroner arter hastalığında MDA seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yükselmiştir (Priya ve Surapaneni, 2008). Yapılan bir çalışmada sigara dumanının ratlarda antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırılmış, lipid peroksidasyonunda anlamlı artış gözlemlenirken, antioksidant enzimlerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Gupta ve ark., 1998).

Yapılan başka bir çalışmada ise antioksidant enzim aktivitelerinin azalması sonucu oksidatif DNA hasarı artışının orantılı olduğu bulunmuştur (Honda ve ark., 2000). Yine yapılan literatür çalışmalarında koroner arter hastalığında plazma 8-OH-dGua seviyesi yüksek bulunmuştur (Botto ve ark., 2001_a, 2002_b). Yapılan bu tez çalışmasında ise plazma 8-OH-dGua seviyesi CAE grubu kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Çizelge 4. 2). Sonuçlar literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Bu sonuçlar ışığında koroner arter ektazi hastalarda artan oksidan strese karşı antioksidan savunma sisteminde azalma saptanmıştır. Oksidan/antioksidan dengedeki her hangi bir bozulma sonucu KAE gelişiminin olası nedeni olarak düşünülebilir. Bu çalışmanın bundan sonra yapılacak çalışmalara katkı sunacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Ahmad, R., Tripathi, AK., Tripathi, P., Allan, W., 2008. Oxidative stres and antioxidant status in patients with chronic myeloid leukemia. *Ind Journal of Clinical Biochemistry*; 23:328-333.
- Altınışik, I., 2000. *Serbest Radikalleri ve Antioksidanlar*. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf>. ADÜ Tıp Fakültesi, Aydın. Erişim tarihi:12.08.2011
- Andican, G., 2000. *Oksidatif DNA Hasarının Göstergesi Olan 8-Hidroksi Deoksiguanozin'in Analiz Yöntemi ve STZ Diabetik Sıçanlara Uygulanması* (doktora tezi). İÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Anonymous, 1996. *Superoxide Dismutase Kit*, Randox Lab. Ltd., U.K.
- Aruoma, O.I. 1998. Free radical, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society* ; 75:199–212.
- Ataş, M., 1998. *Diabetik Ratlarda Retina Lipit Peroksidasyonu Üzerine Melatoninin Etkisi* (uzmanlık tezi). FÜ, Tıp Fakültesi, Elazığ.
- Barman, A., 2003. *Koroner Arter Stenozu Değerlendirilmesinde Multislice BT Koroner anjiyografi* (uzmanlık tezi). İÜ, Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Befeler, B., Aranda, MJ., Embi, A., Mullin, FL., El-Sherif, N., Lazzara, R. , 1977. Coronary artery aneurysms: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med*, 62:597-607.
- Behathena, RK., Anklesaria, BS., Ganatra, AM., Pinto, R., 1998. The influence of transdermal oestradiol replacement and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol*, 45: 170-172
- Bilgili , H., 2010. *Koroner Arter Ektazisi Olan Hastalarda Plazma Vizkozitesi* (uzmanlık tezi). AİBÜ Tıp Fakültesi, Bolu.
- Botto, N., Rizza, A., Colombo, MG., Mazzone, AM., Manfredi, S., Masetti, S., Clerico, A., Biagini, A., Andreassi, MG., 2001a. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. *Mutat Res* ; 493: 23-30.

- Botto, N., Masetti, S., Petrozzi, L., Vassalle, C., Manfredi, S., Biagini, A., Andreassi, MG., 2002b. Elevated levels of oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* ; 13: 269-274.
- Boztosun, B., 2005. Koroner arter ektazisi, *Türk Kardiyoloji Derneği* , cilt 33, sayı 6:21-14.
- Chia, HM., Tan, KH., Jackson, G., 1997. Non-atherosclerotic coronary artery aneurysms: two case reports. *Heart*; 78: 613-616.
- Civan, A., 2009. *Ginseng Uygulamasının Sedanterlerde ve Sporcularda Nitrik Oksit(NO), Malondialdehit(MDA), Glutasyon (GSH) , Glutasyon Peroksidaz (GSHPX),Katalaz (CAT) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) Üzerindeki Etkisi* (doktora tezi). SÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Çavdar C, Sifil A, Çamsar T., 1997. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association*; 3-4: 92-95
- Davies, M.J., 2003. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences, *Biochem Biophys Res Commun*. 305: 761–70.
- Demirbag, R., Yılmaz, R., Gur, M., Kunt, AS., Koçyigit, A., Çelik, H., Salih, S., Selek, S., 2006. DNA damage and plasma total antioxidant capacity in patients with slow coronary artery flow. *Türk Kardiyol Dern Ars*; 34:89 -93.
- Deveci, A., 2007. *Mastitisli (Meme İltihabı) İneklerde Kan MDA ve GSH Düzeylerinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). KÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- Dikme, R., 2007. *Kardiyopulmoner Bypass Srasında Oluşan Oksidatif Stres Vedna Hasarının Araştırılması* (yüksek lisans tezi). HÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Donald, A., 1998. Free radical and antioxidant protocol. *Human pres*; 108: 181-190.
- Dralle, JG., Turner, C., Hsu, J., Replogle, RL., 1995. Coronary artery aneurysms after angioplasty and atherectomy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1030-1035.
- Ertürk, B., 2006. *Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Kapasite (TAK) Düzeyi Ölçümü İle Oksidan-Antioksidan Dengenin Araştırılması* (Uzmanlık tezi). T.C. Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

- Falsetti, HL., Carrol, RJ., 1976. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest*; 69:630-6.
- Gupta, MP., Khanduja, KL., Sharma, RR., 1998. Effect of cigarette smoke inhalation on anti-oxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters*; 41: 107-114.
- Gülçin, I., 2002. *Isırgan Otunun (Urtica dioica) Antioksidant Aktivitesinin Belirlenmesi, Oksidatif Enzimlerin Karakterizasyonu ve Bazı In vivo Etkilerinin İncelenmesi* (doktora tezi). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Gziut AI, Gil RJ., 2008. Coronary aneurysms. *Pol Arch Med Wewn*; 118: 741 746.
- Halliwell, B., 1991. Drug antioxidant effects. *Drugs*; 42(4): 569 - 605.
- Hartnell, GG., Parnell, BM., Pridie, RB., 1985. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J*; 54:392-5.
- Honda, M., Yamada, Y., Tomonaga, M., Ichinose, H., Kamihira, S., 2000. Correlation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), a biomarker of oxidative DNA damage, and clinical features of hematological disorders: a pilot study. *Leuk Res*. 24: 461-468.
- Janos Z, Krishnamurti D. Oxidative Stres and Disease 10: Nutrients and cell signaling. *Taylor & Francis*, 2005: Önsöz.
- J. Carper, Stop Aging Now, *New York*, 1996, p. 40-199.)
- Kanter, M., Demir, H., Karakaya, C. and H. Ozbek., 2005. Gastroprotective Activity of NigellaSativa L. Oil and Its Constiuent, Thymoquinone Against Acute Alchol Induced Gastric Mucosal Injury in Rats, *World Journal of Gastroenterolgy*, 11, 6662-6666.
- Keha, E., Küfrevioğlu, Öİ., 1997. Enzimler, *Biyokimya Kitabı*, 2.Baskı, 97-98, Şafak Yayınevi, Erzurum.
- Khoshsorur, GA., Winklhofer-Roob, BM., RabP, H., Auer, Th., Peng, Z., Schaur, R J., 2000. Evaluation of a Sensitive HPLC Method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographi A*. 52: 181-184.
- Koca, H.B., 2007. *Koroner arter hastalarında lipid ve protein oksidasyonu ile selenyum içeren antioksidanların düzeyi* (yüksek lisans tezi). AKÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.

- Koletis, TM., Seferlis, C., Galanis, C., 2002. Aneurysm of the left coronary artery stem. *Hellenic J Cardiol* ; 43: 68-70.
- Krüger, D., Stierle, U., Herrmann, G., Simon, R., Sheikhzadeh, A., 1999. Exerciseinduced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms (“Dilated Coronaropathy”). *J Am Coll Cardiol* ; 34: 1461-1470.
- Lunec, J., Blake, D., 1990. Oxygen Free Radicals: Their Relevance to Disease Processes. In: Cohen R.D., Lewis B., Albert K.G.M.M. *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*. Balliere Tindall, London; 189-212.
- Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM., 2001. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*; 88: 365-370.
- Manoharan, S., Kalanjiappan, K., Kayalvizhi, M., 2004. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzymic antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Lett* ; 9:699–707.
- Markis, JE., Joffe, CD., Cohn, PF., Feen, DJ., Herman, MV., Gorlin, R., 1976. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol*; 37:217-22.
- McCord, J., 1993. Human disease, free radicals and the oxidant /antioxidant balance. *Clin Biochem*, 26: 351 - 357.
- Miller, SA., Dykes, DD., Polesky, HF., 1998. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 16: 1215.
- Minnet, C., 2006. *Çocukluk Çağında B12 vitamini Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı ile İlişkisi* (uzmanlık tezi). Tıp Fakültesi, Şanlıurfa.
- Mintz, GS., Ahmed, JM., 2001. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*; 88: 365-370.
- Mogadam, RAP., Nemati, A., Baghi, AN., 2008. Serum MDA as a Diagnostic's Biomarker in Stable Coronary Heart Disease. *Research Journal of Biological Sciences*; 3: 206-210.
- Oliveros, RA., Falsetti, HL., Carroll, RJ., Heinle, RA., Ryan, GF., 1974. Atherosclerotic coronary artery aneurysm. Report of five cases and review of literature. *Arch Intern Med*; 134:1072-6.

- Paglia, DE., Valentine, WN., 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 70: 158-169.
- Perlman PE, Ridgeway NA. Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 1989; 12: 541-542.
- Pezeshkian, M., Nouri, M., Zahraei, M., Afrasiabi, A., Abadi, NA., 2001. Study of MDA, antioxidant vitamins, lipoproteins serum levels and anthropometry parameters in coronary artery disease patients. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences.* 14: 5-8.
- Priya, VV., Surapaneni, KM., 2008. Erythrocyte lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E, antioxidant enzymes and serum homocysteine levels in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 1180-1185.
- Ruiz-Gutierrez, V., Vazquez, CM., Santa-Maria, C., 2001. Liver Lipid composition and antioxidant enzyme activities of spontaneously hypertensive rats after ingestion of dietary fats (fish, olive and high-oleic sunflower oils). *Biosci Rep*, 21:271-285.
- Saygılı, İ., 1997. *Kolorektal Kanserli Hastalarda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemler* (yüksek lisans tezi). İÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Schulze, PC., Lee, RT., 2005. Oxidative stress and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.*, 7: 242-248.
- Stadtman, ER., Levine, RL., 2000. Protein oxidation, Ann NY, *Acad Sc*; 899: 191-208.
- Swaye, PS., Fisher, LD., Litwin, P., Vignola, PA., Judkins, MP., Kemp, HG., 1983. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*; 67:134-8.
- Şenol, Ö., 2009. *Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Oksidatif DNA Hasarı* (yüksek lisans tezi). DEÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Takım, K., 2010. *Kiraz Yaprağı Ekstarktlarının Antioksidan Kapasitesinin ve Oksidatif DNA Hasarı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi* (yüksek lisans tezi). İÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya .

- Taş, M., 2006. *Futbolcularda Sürat Ekzersizlerinin Serum Süperoksit, Katalaz ve Malondialdehit Düzeylerine Etkisi* (yüksek lisans tezi). AÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Tekcan, M., Oksidatif stres-antioksidan sistemler ve testis, Akdeniz Üniversitesi *Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD(derg.)*, S-131.
- Telefoncu, A., 1986. Temel ve Uygulamalı Enzimoloji. *Ege Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fak. Yayını (Der.)*, S. 59, İzmir.
- Trush, MA., Kensler, TW., 1991. An overview of the relationship between oxidative stress and chemical carcinogenesis. *Free Radical Biol Med*; 10:201–209.
- Tokaç, D., 2007. *Bitkisel Kaynaklı Fenol Bileşiklerin Oksidatif DNA Hasarına etkileri* (yüksek lisans tezi). HÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tufan, A., 2008. *Buzağı Koksidiyozisinde Lipit Peroksidasyon Düzeyi ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri* (yüksek lisans tezi). Veteriner İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri.
- Tuncer, C., Somken, G., Somken, A., Suner, A., 2008. Diffuse coronary ectasia and intracoronary thrombus involving left circumflex coronary artery and presenting as acute coronary syndrome: report of two cases. *Int J Cardiol*; 128; e25-e27.
- Virmani, R., Robinowitz, M., Atkinson, JB., Forman, MB., Silver, MD., McAllister, HA., 1986. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol*; 17: 575–583.
- Wispe, JR., Bell, EF., Roberts, RJ., 1985. Assessment of lipid peroxidation in newborn infants and rabbits by measurements of expired ethane and pentane: influence of parenteral lipid infusion. *Pediatr Res*; 19:374–379.
- Yarıktaş, M., Döner, F., Doğru, H., Aynalı, Yönden, Z., Delibaş, N., 2003. Baş-Boyun Malign Tümörlerinde Malondialdehit düzeyleri ve Antioksidant enzim aktiviteleri, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10 (4): 6 5 - 6 7.
- Yetkin, E., Waltenberger, J., 2007. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol*; 96: 331-339.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Mersin’de doğdu. İlköğrenimini Hürriyet ilköğretim okulu’nda (Adana), orta öğrenimini Nusaybin Lisesinde (Mardin) tamamladı. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği programına yerleşti ve 2009 yılında aynı bölümden mezun oldu. Çeşitli özel kuruluşlarda ve eğitim kurumlarında çalıştı. Milli Eğitim Bakanlığında geçici görevlendirme ile öğretmenlik yaptı. 2010 yılında YYÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı .