

T.C.
F.Ü. TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

137953

**KORONER KALP HASTALARI VE ÇEŞİTLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİ TAŞIYAN BİREYLERDE PARAOKSONAZ 1
AKTİVİTELERİ VE FENOTİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÖZDİN

Doç. Dr. M. Ferit GÜRSU

Tez Danışmanı

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF-514) tarafından
desteklenmiştir.

ELAZIĞ-2003

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ.....

DEKAN

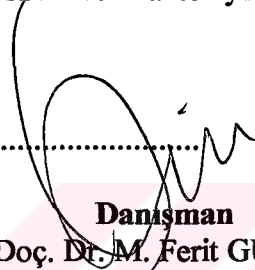
Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur



Doç. Dr. Necip İLHAN.....BİYOKİMYA Anabilim Dalı Başkanı



Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Danışman
Doç. Dr. M. Ferit GÜRSU

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. M. Ferit GÜRSU



Doç. Dr. İhsan HALİFEOĞLU



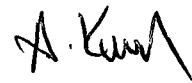
Doç. Dr. Halil BAHÇECİOĞLU



Y. Doç. Dr. Fazilet ERMAN



Y. Doç. Dr. KIZIRGİL



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan tecrübelerinden yararlandığım, desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve becerilerimin artmasına büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. M. Ferit GÜRSU'ya teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında ve eğitimim sırasında tüm katkılarından dolayı Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Bu çalışmayı 514 nolu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF) yönetici ve personeli ile tüm hayatım boyunca beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

		Sayfa No
1	ÖZET	1
2	ABSTRACT	3
3	GİRİŞ	5
3.1	Ateroskleroz	6
3.2	Koroner kalp hastalığı risk faktörleri	8
3.2.1	Değiştirilemeyen risk faktörleri	8
3.2.1.1	Yaş	8
3.2.1.2	Cinsiyet	8
3.2.1.3	Kalıtım	9
3.2.2	Değiştirilebilen risk faktörleri	9
3.2.2.1	Sigara	9
3.2.2.2	Hipertansiyon	10
3.2.2.3	Diabetes Mellitus	11
3.2.2.4	Diyet	12
3.2.2.5	Obezite	12
3.2.2.6	Sedanter hayat	13
3.2.2.7	Hiperlipidemi	13
3.2.2.7.1	Fosfolipidler	14
3.2.2.7.2	Trigliseridler	14
3.2.2.7.3	Kolesterol	14
3.2.2.7.4	Lipoproteinler	16
3.2.2.7.5	Şilomikronlar	16

3.2.2.7.6	HDL	16
3.2.2.7.7	VLDL	17
3.2.2.7.8	IDL	18
3.2.2.7.9	LDL	18
3.2.2.7.10	Lipoprotein (a)	18
3.2.2.7.11	Apolipoprotein A	21
3.2.2.7.12	Apolipoprotein B	21
3.2.2.8	Psikososyal etkenler	22
3.3	Yeni risk faktörleri	22
3.3.1	Hidroliz ve Hidrolazlar	22
3.3.1.1	Esterazlar	23
3.3.1.2	Paraoksonaz	24
3.3.1.2.1	PON1/Arilesteraz Aktivitelerini etkileyen faktörler	30
3.3.1.2.2	PON1 ve KKH arasındaki ilişki	30
3.3.1.2.3	PON1 ve DM arasındaki ilişki	30
4	GEREÇ VE YÖNTEM	33
5	BULGULAR	41
6	TARTIŞMA	62
7	KAYNAKLAR	73
8	ÖZGEÇMİŞ	84

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Koroner Aterosklerozun gelişim evreleri	8
Tablo 2. Lipoproteinler ve temel görevleri	19
Tablo 3. Esterazların sınıflandırılması	24
Tablo 4. Çalışmadaki gruplar	33
Tablo 5. PON1 aktivite ölçümü	37
Tablo 6. PON1(+NaCl) aktivite ölçümü	38
Tablo 7. ARE aktivite ölçümü	39
Tablo 8. KKH'larında PON1 aktivitesi ile diğer lipid parametreleri	43
Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarında PON1/HDL ile Lp(a) düzeyleri	47
Tablo 10. Kontrol ve hasta gruplarında PON1 aktivitesi ile lipid parametreleri	47
Tablo 11. KKH'larında PON1 aktivitesi ile lipid parametreleri arasındaki ilişki	50
Tablo 12. Düşük ve yüksek aktivite fenotipli KKH'larında PON1 aktiviteleri ile lipid parametreleri	61
Tablo 13. Fenotiplerin kontrol ve hasta gruplarında dağılımları	61

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1. Hidrolize duyarlı biyotransformasyon reaksiyonları	23
Şekil 2. Paration'un biyotransformasyonu	26
Şekil 3. PON molekülündeki disülfid bağlı peptidlerin amino asit sıralaması	27
Şekil 4. 4-nitrofenol standart eğrisi	38
Şekil 5. Fenol standart eğrisi	40
Şekil 6. Kontrol ve hasta gruplarında PON1 aktivite düzeyleri	41
Şekil 7. KKH'larında PON1 aktivite düzeyleri ile Lp(a) arasındaki ilişki	42
Şekil 8. Anjina Pektoris hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) düzeyleri	44
Şekil 9. Hipertansiyon hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) düzeyleri	44
Şekil 10. Sigara içenlerde PON1 aktivitesi ile Lp(a) düzeyleri	45
Şekil 11. Komplikasyonlu DM hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) düzeyleri	45
Şekil 12. Komplikasyonsuz DM hastalarında PON1 aktivitesi Lp(a) düzeyleri	46
Şekil 13. Kontrol grubunda PON1 aktivitesi ile Lp(a) düzeyleri	46
Şekil 14. Kontrol ve hasta gruplarında PON1 spesifik aktiviteleri	48
Şekil 15. Kontrol ve hasta gruplarında PON1 (+NaCl) aktivite düzeyleri	49
Şekil 16. Kontrol ve hasta gruplarında kolesterol düzeyleri	51
Şekil 17. Kontrol ve hasta gruplarında trigliserid düzeyleri	52
Şekil 18. Kontrol ve hasta gruplarında LDL düzeyleri	53
Şekil 19. Kontrol ve hasta gruplarında HDL düzeyleri	54
Şekil 20. Kontrol ve hasta gruplarında VLDL düzeyleri	55
Şekil 21. Kontrol ve hasta gruplarında Lp(a) düzeyleri	56
Şekil 22. Kontrol ve hasta gruplarında apo A düzeyleri	57
Şekil 23. Kontrol ve hasta gruplarında apo B düzeyleri	58

Şekil 24. Kontrol ve hasta gruplarında ARE aktivite düzeyleri	59
Şekil 25. Kontrol ve hasta gruplarında ARE spesifik aktiviteleri	60



KISALTMALAR

ACAT: Ail KoA Kolesterol Ail Transferaz

AP: Anjina Pektoris

Apo A: Apolipoprotein A

Apo B: Apolipoprotein B

ARE: Arilesteraz

BGH: Balık Gz Hastalığı

DM: Diabetes Mellitus

FED: Fish Eye Disease

FH: Ailesel hiperkolesterolemi

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

IDDM: İnsüline bağımlı miabetes mellitus

IDL: Orta dansiteli lipoprotein

IFN-γ: İnterferon γ

KKH: Koroner kalp hastalığı

LCAT: Lesitin Kolesterol Ail Transferaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein (a)

MDA: Malondialdehid

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabet mellitus

PON1: Paraoksonaz 1

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. ÖZET

Koroner Kalp Hastalığı (KKH) nedeni ile endüstrileşmiş ülkelerde her yıl milyonlarca kişi ölmekte, mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. KKH'nın nedenlerinin bilinmesi, erken tanı yöntemlerinin belirlenmesi hayati önem taşımaktadır. HDL yapısında bulunan, LDL oksidasyonunu önleyen, antioksidan Paraoksonaz (PON1) enzim aktivitesi ile fenotiplerinin önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada KKH'larında tanısı alan ve etiyolojik risk faktörleri taşıyan bireylerde serum PON1, arilesteraz (ARE) aktiviteleri ve Lp(a) düzeyleri ile diğer lipid bileşenleri arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla kardiyoloji kliniğine başvuran 80 KKH, 20 hipertansiyon ve 30 anjina pectoris tanılı hasta, iç hastalıkları kliniğine başvuran 20 komplikasyonlu ve 20 komplikasyonsuz insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu (NIDDM) tanılı hastanın serum PON1, PON1(+NaCl) ile ARE aktivite ve spesifik aktiviteleri, Lp(a), apo A, apo B ve diğer lipid parametreleri araştırıldı. KKH'larında, hipertansiflerde, komplikasyonlu NIDDM'li hastalar ile sağlıklı sigara içenlerde PON1, PON1(+NaCl), ARE aktivite ve spesifik aktiviteleri, kolesterol, apo A ve apo B düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.05$).

KKH'larında HDL, trigliserid ve VLDL, anjinalı hastalarda LDL, sağlıklı sigara içenlerde VLDL ile komplikasyonlu ve komplikasyonsuz NIDDM'lilerde LDL düzeyleri ile serum PON1 aktivitesi arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişkinin mevcudiyeti saptandı ($p<0.05$). Serum PON1 aktivite ve spesifik aktiviteleri hasta gruplarda, sağlıklı kontrol grubuna oranla düşük, serum Lp(a) düzeyleri ise yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Düşük fenotipli (0.071-1.379) KKH'larında (Fenotip A; %47.5) serum PON1 aktivitesi ile ölçülen diğer parametreler arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Yüksek fenotipli (2.770-3.990) KKH'larında (Fenotip B; %15) serum PON1 aktivitesi ile serum HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$, $r=0.588$).

KKH tanısında önemli parametreler olarak kabul edilen serum PON1 aktivite ve spesifik aktiviteleri ile serum Lp(a) düzeyleri çalışmamızda da anlamlı biyokimyasal belirteçler olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner kalp hastalığı, Paraoksonaz, Lipoprotein(a).



2. ABSTRACT

Coronary Artery Disease (CHD) is the major cause of mortality every year millions of people die because of CHD in developed countries. Therefore; knowing the reasons behind the development of CHD and determining the early diagnosis methods are vitally important. It was demonstrated that the enzyme activity and phenotypes of PON1, an oxidant enzyme in HDL's structure that prevents the oxidation of LDL, were risk factors. In the present study we examined the relationship between serum PON1, ARE, Lp(a) and other lipid levels in different subjects with CHD etiology. For this purpose the serum PON1, PON1 (+NaCl), ARE activities and spesific activities, Lp(a), apo A, apo B and other lipid parameters were determined in 80 CHD patients, 20 hypertensive patients and 30 angina pectoris patients who were hospitalized in our cardiology clinics and 40 non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients (20 of them with complications and 20 of them without complications) hospitalized in our internal clinics. There were statistically significant differences in PON1, PON1 (+NaCl), ARE activities and spesific activities, cholesterol, apo A, apo B levels in CHD group, hypertensive patients, NIDDM patients with complications and healthy smokers compared to healthy control group ($p<0.05$).

Moderately significant relationships were found between serum PON1 activity and HDL, triglyserid and VLDL levels in CHD patients; LDL levels in patients with angina; VLDL levels in smokers and LDL levels in NIDDM patients with and without complications ($p<0.05$). Serum PON1 activity and spesific activities were lower and serum Lp(a) levels were higher in the patient group compared to the healthy control group ($p<0.05$). There was no statistically significant

difference between PON1 activity and other measured parameters in the low ratio (0.071-1.379) phenotypic CHD patients (Phenotype A; % 47.5) ($p>0.05$). Statistically significant relationships between serum PON1 activity and serum HDL levels were determined in the high ratio (2.770-3.990) phenotypic CHD patients (Phenotype B; %15) ($r=0.588$).

Serum Lp(a) levels PON1 activity and specific activities known the most important parameters for diagnosis of CHD determined as significant biochemical indicators in our study.

Key words: Coronary heart disease, Paraoxonase, Lipoprotein(a)

3. GİRİŞ

Koroner Kalp Hastalığı (KKH) endüstrileşmiş ülkelerde başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. KKH nedeni ile her yıl milyonlarca kişi yaşamını kaybetmekte, Dünya’da ve Türkiye’de morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Bugün için toplumdaki ölüm nedenlerinin yarıya yakını aterosklerotik hastalıklardan olmaktadır. Aterosklerotik hastalıklar, ciddi bir sorun olup kişinin yaşam süresi ve yaşam kalitesi ile ilgilidir. Toplumdaki her 5 kişiden birisi en az bir çeşit aterosklerotik bir hastalığa yakalanmakta ve toplumdaki her altı kişiden biri 60 yaşından önce aterosklerotik bir hastalıktan ölmektedir (17).

KKH, koroner arterlerde tıkanıklığa bağlı olarak miyokardın beslenememesi sonucunda iskemi ve infarktların meydana gelmesi ile oluşmaktadır. KKH kronik, progresif ve multifokal bir intimal hastalık olup, gelişiminden sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi birçok risk faktörü sorumlu tutulmaktadır. Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KKH’na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında birinci sırayı lipidlerin aldığı görülmektedir. Lipidlerin kanda aşırı bulunması koroner kaynaklı hastalıkların başında rol oynamaktadır. Bu risk faktörlerinin düzeltilmesinin hastalığın oluşmasını veya ilerlemesini önleyeceği umulmaktadır. Bu risk faktörlerinin, gelecekteki KKH riskini belirlediği Framingham çalışması gibi populasyon çalışmaları sonucunda ortaya çıkmıştır. Çok yönlü risk faktörlerinin modifikasyonunun kardiyak mortaliteyi azalttığına yönelik çok sayıda çalışma vardır (29).

Framingham çalışmasında da risk faktörleri tanımlanmış, sigara içimi, serum HDL düzeylerinin düşüklüğü, hipertansiyon, serum kolesterol düzeylerinin yüksekliği ile diabetin en önemli risk faktörleri olduğu ortaya çıkartılmıştır (10).

Aterosklerotik arter duvarında Lp(a)'nın plazma düzeyinin çok üstündeki miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (89). Damar duvarında Lp(a)'nın okside olduğu ve daha sonra makrofajlar tarafından tıpkı LDL kolesterol gibi alınarak köpük hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (12).

Anstabil istirahat anginası olanlarda stabil angina göre Lp(a) oranı daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21). Lp(a)'nın koroner arterin tam tıkanmasında rol oynayan bir protein molekülü olduğu da ileri sürülmektedir (3). Serum Lp(a) düzeylerinin yüksekliği, koroner arter hastalığında anjiyografik olarak hızlı ilerleme ve miyokard infarktüsü sonrası rekanalizasyonun azalması ile birlikte olduğu ve serum Lp(a) düzeylerinin koroner arterlerin tamamen tıkanmasında 10-100 kat arttığı bildirilmektedir (76).

Paraoksonaz (PON1) ateroskleroz gelişimini engellediği için aterom çözücü bir faktör olarak son zamanlarda üzerinde oldukça durulan bir enzimdir. Bunu, lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyerek ve fosfolipid ve kolesterol ester hidroperoksitleri hidrolize ederek yaptığı ileri sürülmektedir (68).

3.1 ATEROSKLEROZ

Aterosklerozda görülen temel lezyon, vasküler lümene doğru genişleyen, altındaki medyayı zayıflatan, tromboza zemin hazırlayan ve aterom denilen intimada yerleşmiş oluşumlardır. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile vasküler lümende daralma ve bu daralmanın sonucunda da kan akımında azalmaya bağlı olarak, ilgili dokuda iskemik olaylar ve KKH meydana gelmektedir. Aterosklerozis en sık olarak, koroner, serebral arterler ve aortada görülmektedir (91).

Aterosklerotik plak oluşmasında esas olan vasküler endotel hasarıdır. Endotelde hasar olduğu zaman, endotelin LDL kolesterole karşı permeabilitesi

artmaktadır. Bu arada hasara uğrayan vasküler endotel, antioksidan özelliğini de kaybetmektedir. İntimaya geçen LDL, burada kolayca okside olmaktadır. Endotelde monositler ve lenfositler için kemotaktik adezyon molekülleri oluşmakta ve bu hücreler de intimaya çekilmektedir. Burada, koloni stimüle eden faktör (CSF) ile monositler prolifer olmakta, makrofajlara dönüşmekte ve okside LDL kolesterolü de içlerine alarak yağlı köpük hücrelerini meydana getirmektedirler. Kontrolsüz bir şekilde LDL kolesterolü içine alarak çok büyüyen köpük hücrelerinin parçalanması sonucu intimada ekstraselüler lipid birikimi de başlamaktadır. Bu arada endotelden, trombositlerden, makrofajlardan salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile mediadaki düz kas hücreleri de intimaya göç etmekte, burada prolifer olmakta ve bunlar da okside LDL kolesterolü de içlerine alarak köpük hücrelerine dönüşmektedirler. Düz kas hücreleri ayrıca, sekretuar bir özellik de kazanarak kollagen ve kondroitin sülfat gibi bağ dokusu elemanlarını ve proteoglikanları sentez etmeye ve salgılamaya başlamaktadır. Bu bağ dokusu elemanları, lümene doğru büyüme gösteren köpük hücreleri ve ekstraselüler lipidden oluşan lipid havuzunun üzerinde fibröz bir kılıf oluştururlar. Kişide kan kolesterol düzeyi ne kadar fazla ise lipid havuzu o kadar büyük ve plaktaki monosit ve lenfosit hücre sayısı o kadar fazladır. Monositler salgıladıkları matriks metalloproteinazlarla (kollegenaz gibi) fibröz kılıfın zayıflamasına yol açarken, lenfositler de salgıladıkları IFN- γ ile fibröz kılıfın sentezini bozmaktadır. Lokal ve sistemik faktörlerin etkisi ile fibröz kılıfın yırtılması sonucu oluşan trombus koroner arterleri tıkayarak ani ölüm, akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris gibi akut koroner olaylara neden olmaktadır (Tablo 1) (13, 31).

Tablo 1. Koroner Aterosklerozun gelişim evreleri (20).

-
- Kronik endotel zedelenmesi, artmış geçirgenlik ve adezyon
 - Zedelenmeye yanıt
 - Monosit ve trombosit adezyonu, lipid sızdırması
 - İntima tabakasında, monosit ve makrofajların lipidlerle birlikte birikimi
 - Kemotaksis ve sonrasında büyüme faktörlerinin uyarımı ile intimal düz kaslarda artış
 - Makrofaj ve düz kas hücrelerinin lipidleri fagosite etmesi
 - Yağlı çizgilenme
 - Düz kas hücrelerinin proliferasyonu
 - FİBRÖZ ATEROM
-

3.2 KORONER KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

3.2.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

3.2.1.1 Yaş: KKH riski, her iki cinsten de yaşın artması ile birlikte artmaktadır. Yaşın ilerlemesi ve aterojenik lipidlerin artması ile KKH insidansı arasındaki pozitif bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Yaşın ilerlemesi ile kolesterol ve LDL düzeylerindeki artış 55 yaş üzerinde durmakta ve 65 yaş üzerinde ise giderek azalmaktadır (20).

3.2.1.2 Cinsiyet: Diğer risk faktörlerinin eşit olması halinde erkekler ateroskleroza kadınlardan daha çok yatkındırlar. Kadınlarda özellikle menapoz öncesi dönemde östrojenin etkisiyle KKH az görülmekte, menapoz ile birlikte östrojenin azalmasına bağlı olarak KKH riski erkeklere eşitlenmektedir (82).

3.2.1.3 Kalıtım: KKH etiolojisinde genetik özelliklerin çok etkili olduğu bilinmektedir. Aile öyküsü olan kişilerde KKH riskinin 12 kat arttığı belirtilmektedir. İkiz kardeşlerde yapılan çalışmalarda ateroskleroz plakların yerlerinin aynı olduğu saptanmıştır. Ailesel hiperkolesterolemi gibi dislipidemi durumlarında KKH görülme riski oldukça fazladır (43).

3.2.2 Değiştirilebilen Risk Faktörleri

3.2.2.1 Sigara: Sigara dumanı gaz ve partikül fazında toksik, siliatoksik ya da kanserojen özellikte 4000'den fazla molekül içermektedir (9, 14, 96). İçilen her sigara ile yaklaşık 2-3 mg nikotin ve 20-30 ml CO vücuda girmektedir (96). Nikotin ve katran oranı düşük olan sigaralar (low-yield), bu molekülleri daha fazla bulunduran sigaralar (higher-yield)'den daha az zararlıdır (9). Sigara dumanının en önemli bileşenleri; nikotin, CO ve hidrojen siyaniddir (96). Dumanın farmakolojik yönden en önemli bileşeni olan nikotin, zayıf bir bazdır ve pH'ya bağımlı olarak biyolojik membranları geçer, alt solunum yolları ve akciğer alveollerinde absorbe edilir. Ayrıca, nikotin hızlı bir şekilde beyne de geçer. Nikotin absorpsiyonu; inhale edilen duman miktarına, duman inhalasyonunun derinliğine ve süresine, dumanın pH'sına bağlı olarak değişmektedir (24). Sigara meydana getirdiği toksik maddelerle trombosit agregasyonunu artırmakta, kalp kasında oksijen tüketimini azaltmaktadır. Bunun sonucunda kalp kasında iskemik olaylar görülmektedir (85).

Sigara, KKH ve bu hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. KKH riskini 2-4 kat arttırabilen sigara, bu hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin % 70'inden fazlasında ve ani ölümlerde risk arttırıcı faktör olarak rol oynar. Sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda KKH'ından ölüm riskinde % 50 kadar azalma olmaktadır (56). Sigara taşıdığı CO, hipoksiye yol

açarak arterlerde endotel geçirgenliğine neden olur. Tekrarlayan hasarlarda, monositler ve diğer makrofajlar damar duvarına tutunmakta ve lipoproteinler de subendotelyal bölgeye geçmektedir. Sigara, aterosklerozda önemli rol oynayan lipid profilinde de değişiklikler yapmaktadır. Sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla total kolesterol, trigliserid, VLDL düzeylerinde sırasıyla, % 3, % 9.1, % 1.7'lik artış olurken, HDL düzeyinde % 5.7'lik bir azalma gözlenmektedir (27, 56, 85). Sigara içilmesi ateroskleroz için artan bir risk ile ilişkilendirilmektedir. Sigara içenlerde HDL düzeyinin sigara içmeyenlere göre azalması, LDL'nin ise oksidasyona daha duyarlı hale gelmesi, neden olarak bildirilmiştir. HDL'nin bu korumayı sağlayan mekanizması tam olarak anlaşılamamış ise de HDL'nin kolesterol katabolizması açısından önemli fonksiyonu olduğu ortaya konulmuştur. HDL'nin yapısında bulunan PON1'in LDL'yi oksidasyondan koruduğuna dair elde edilen bilgiler HDL'nin okside ajanlar ile inkübasyonu sırasında LDL'ye bağlı olan sitotoksiteyi ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu önlemesiyle açığa çıkartılmıştır (81).

3.2.2.2 Hipertansiyon: Sistolik kan basıncının >140 mmHg, diastolik kan basıncının >90 mmHg olmasına hipertansiyon denilmektedir. Sistemik hipertansiyon toplumda oldukça sık görülen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni ve tüm ölüm sebeplerinin yarısından fazlasını oluşturan koroner, serebral ve renal vasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür (50).

Türk toplumunda, tüm erişkin erkeklerin % 30'u, kadınların % 35'i yüksek tansiyona sahiptir. Sistolik kan basıncı toplumumuzda erkeklerin % 10.5'unda 160 mmHg'nın, % 26'sında 140 mmHg'nın üzerinde bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artışın, diğer etkenlerden bağımsız olarak, KKH riskini % 22.5 oranında artırdığı tespit edilmiştir (8).

Amerika’da ise, beyazlardaki prevalans % 25 iken, siyahlarda % 25’in üzerindedir. Ayrıca hipertansiyon yaşla birlikte artış göstermektedir; prevalans 30-39 yaş grubunda % 19 dolayında iken, 50-59 yaş grubunda erkeklerin yarıya yakını, kadınların yarısından fazlası hipertansiyonludur. 60 yaş grubunu aşanların üçte ikisinde hipertansiyon görülmektedir (8).

KKH için oldukça önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon, vasküler endotelyal disfonksiyona yol açarak, vazodilatör yanıtı azaltmakta ve bunlara bağımlı olan mekanizmaları aktive ederek ateroskleroza neden olmaktadır. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki artış ile KKH mortalitesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (93).

3.2.2.3 Diabetes Mellitus (DM): DM tüm toplumlarda giderek yaygınlaşmakta ve daha büyük bir insan topluluğunu etkilemektedir. 1995 yılı itibariyle dünya nüfusunun % 4’ü diabetik iken, bu rakamın 2025 yılında % 5.4 seviyesine ulaşacağı tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde diabet oranındaki büyümenin daha da hızlı olacağı ve erişkin toplumdaki diabetli sayısının 30 yılda % 170 artacağı bildirilmektedir (52). DM; kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati, retinopati ve ayak ülserleri gibi geç komplikasyonları ile hastaların yaşam sürelerini ve kalitelerini olumsuz etkilemektedir (89). DM’li hastalarda en sık görülen ölüm nedeni, KKH’a bağlı gelişen komplikasyonlardır (4).

KKH, hem tip I (IDDM) hem de tip II (NIDDM) diabet ile ilişkilidir. DM, özellikle kadınlarda KKH oluşumunda çok önem taşımaktadır. Tip II diabet, tip I diabete oranla daha fazla KKH riskine sahiptir ve daha yaygın olarak görülmektedir. Genellikle 40 yaşın üstünde gelişir ve obezite ile yakın ilişkisi vardır. Bu DM tipinde, insülin normal veya yüksek olabilmektedir. Hastalık glukozun insülinin uyarısına

bağlı olarak hücre içerisine alımında defekte bağlı olarak gelişen insülin direnci ile karakterizedir. DM genellikle hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve obezite gibi risk faktörleri ile birliktedir. En yaygın lipid anomalisi VLDL'nin artmış sentezine bağlı olarak gelişen hipertrigliseridemidir. HDL düzeyi genellikle azalmaktadır. Bu da aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde etkin olmaktadır (104). DM'li hastalarda, olmayanlara kıyasla ateroskleroz, KKH'ları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklar belirgin olarak yüksektir (66, 87).

3.2.2.4 Diyet: Diyet, KKH için çok önemlidir. Diyetle bulunan doymuş yağ asitleri kolesterol artışına neden olmaktadır. Diyetdeki doymuş yağ asitlerinin yerini, doymamış yağ asitleri aldığında KKH için önemli bir risk faktörü olan serum LDL kolesterolünün düzeyleri azalmakta, HDL kolesterol düzeyleri ise değişmemektedir. Doymuş yağ asitleri ile kompleks karbonhidratlar yer değiştirdiğinde hem HDL, hem de LDL düzeyleri azalmakta ancak LDL/HDL kolesterol oranı değişmemektedir. % 4'ten az alınan doymamış yağ asitlerinin diyetle yer alması KKH riskinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır (82, 83).

3.2.2.5 Obezite: Obezite, gerek erkeklerde ve gerekse kadınlarda KKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi diğer KKH risk faktörlerinin obezite ile sıklıkla birlikte olması nedeniyle, obezitenin etkisini bunlardan ayırmak güç olmaktadır. Obezite ideal vücut ağırlığının % 20 daha fazlası olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda obezite birimi olarak vücut kitle indeksini (VKİ) kullanmak yaygın hale gelmiştir. VKİ, vücut ağırlığının, boyun m olarak karesine oranıyla bulunmaktadır. Obezite, KKH için risk faktörleri olan hipertansiyon, diabet, serum trigliserid düzeylerinin yüksekliği ve HDL düzeylerinin

azalmasına olumsuz etki yapmaktadır. VKİ'nin bir birim artışı % 4-5 daha fazla KKH'na neden olmaktadır (47).

3.2.2.6 Sedanter hayat: Fiziksel aktivitesi zayıf olan kişilerde KKH riski fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite serum lipid metabolizması, kan basıncı, vücut ağırlığı ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Her defasında 20 dakikadan fazla süren egzersizin sürekli ve haftada en az 3-4 gün yapılması halinde KKH riskinin önemli oranda azaldığı belirtilmektedir (28).

3.2.2.7 Hiperlipidemi: KKH etiyojisinde en çok görülen risk faktörü olarak bilinmektedir. Serum lipidleri genel olarak 4 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar; 1- kolesterol ve esterleri, 2- yağ asitleri, 3- trigliseridler, 4- fosfolipidler olarak bilinmektedir. Yağ asitleri, C zincirinin uzunluğu, çift bağın sayısı ve pozisyonu açısından farklılık göstermektedir. Yağ asitleri doymuş (satüre) yani yapısında çift bağ içermeyen, doymamış (ansatüre) yani yapısında bir ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asidi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Monoansatüre yağ asitleri bir, poliansatüre yağ asitleri birden daha fazla çift bağ içermektedir. Yağ asitleri, serumda serbest olarak ve albümine bağlanarak ya da lipoproteinler aracılığı ile kompleks lipidler halinde taşınmaktadırlar. Hiperlipidemi, dislipideminin bir parçası olup bir veya daha fazla lipid fraksiyonunun serumda normalden daha fazla miktarlarda bulunması olarak tanımlanmaktadır. Hiperlipidemi, KKH'nın oluşumunda çok önemli bir faktör olarak bilinmektedir. Dislipidemiler değişik araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Dislipidemi, lipid metabolizması bozukluklarında primer, başka bir hastalığa bağlı olarak geliştiğinde sekonder diye iki ana gruba ayrılmaktadır. Sekonder dislipidemiler daha sıklıkla

görülmekte ve altta yatan neden ortadan kaldırılmadıkça ciddi durumlar ortaya çıkmaktadır (20).

3.2.2.7.1 Fosfolipidler: Fosfolipidlerde ana yapı gliserolden oluşmaktadır. Gliserolün üç hidroksil grubunun ikisi yağ asitleri ile diğeri ise fosfat ile esterleşerek fosfatidik asit oluşmaktadır. Fosfatidik asit; etanolamin, kolin, serin gibi hidrofilik moleküller ile birleşerek memeli dokularında fosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin gibi molekülleri oluşturmaktadır (54).

3.2.2.7.2 Trigliseridler: Trigliseridler vücutta en fazla bulunan kompleks lipidler olup, yağ asitlerinin depolanma şeklidir. Trigliseridler bir gliserol molekülüne esterleşmiş üç yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Hipertrigliserideminin KKH için bir risk faktörü olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Framingham çalışmasında yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda KKH için risk oluşturduğu gösterilmiştir (18). Diyet trigliseridleri, şilomikronlar şeklinde absorbe edildikten sonra, intestinal lenf kanalcıklarına ve daha sonra da torasik kanal yolu ile sistemik dolaşıma girerler. Normalde trigliseridin % 90'ından fazlası absorbe edilir ki, bu da bir günde yaklaşık 80-170 mmol (70-150 mg) eksojen trigliseridin dolaşıma girmesi demektir. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseridler, ince bağırsaktan köken alırlarsa da asıl sentez yeri karaciğerdir ve buradan kana VLDL olarak salgılanırlar. Şilomikron ve VLDL'deki trigliseridlerin yağ asid içeriği, diyet trigliseridinin yağ asidi kompozisyonundan etkilenir. Diyetteki lineoleik asid içeriğinin yetersiz olduğu durumlarda, özellikle malabsorbsiyonlu hastalarda, esansiyel yağ asidi defekti oluşmaktadır (104).

3.2.2.7.3 Kolesterol: Kolesterol, 4 halkalı steroid nükleusu ve bir hidroksil grubu olan bir steroldür. İnsanda hem serbest sterol olarak, hem de uzun zincirli yağ

asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur. Kolesterolün serbest formu, bütün hücre membranlarının komponenti olduğu gibi birçok dokuda da başlıca bulunuş şeklidir. Ancak, adrenal korteks, plazma ve ateromatöz plaklarda kolesterolün baskın biçimi ester formudur. Ayrıca, intestinal lenf ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü esterleşmiştir. Her ne kadar birçok dokunun kolesterol sentezleme yeteneği varsa da, normal şartlarda vücutta yeni sentezlenmiş kolesterolün hepsi karaciğerde ve ince barsağın distal bölümünde oluşur (104). Plazmada kolesterol, Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) enzimi ile esterleştirilmekte bu enzim de apo A-I taşıyan HDL alt grupları ile birlikte bulunmaktadır. Plazmada kolesterol düzeyleri, LDL reseptörleri aracılığı ile düzenlenmektedir. LDL reseptörleri hücre membranının sitozolünde kltrin adı verilen cep tarzı oluşumlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan kolesterol, reseptörlerle birlikte endositozla lizozomlara alınmakta ve burada bir dizi reaksiyondan sonra parçalanmaktadır. Açıl KoA Kolesterol Açıl Transferaz (ACAT) enzimi ile kolesterol hücre içinde esterleştirilmekte, esterleşen kolesterol karaciğerde hormonlar ya da safra asitleri gibi diğer steroidlerin yapımında kullanılmaktadır. Serbest kolesterol, genellikle hücre membranlarında olduğu halde ateroskleroz açısından esterleşmiş kolesterol, serbest kolesterole oranla daha önemlidir. Kolesterol ile KKH arasındaki pozitif ilişki çok iyi bilinmesine rağmen, KKH gelişenlerin % 80'inin serum kolesterol düzeylerinin hastalık gelişmeyenler ile aynı olduğu ve çoğunun çok yüksek kolesterol düzeyinin olmadığı da bilinmektedir. Kolesterol düşürücü tedavinin aterosklerotik olayları % 50 oranında geriletmediği belirtilmesine rağmen, tedaviden en fazla yararlanacak olan kişileri tespit ederek tedavi için hedef kitlesi belirlemek son zamanlarda üzerinde durulan konuların başında gelmektedir (20).

3.2.2.7.4 Lipoproteinler: Kompleks lipidler, serumda lipoproteinler adı verilen suda çözünür makromolekül kompleksleri halinde taşınmaktadırlar. Lipoproteinlerin genel fonksiyonu serumda çözünmeyen lipidlerin serumda çözünebilen lipid ve protein şeklinde taşınması için görev almasıdır (Tablo 2). Bu lipidler arasında kolesterol ve esterleri, trigliseridler, fosfolipidler bulunmaktadır. Lipoproteinlerle ilişkili olan ve yüzeylerinde bulunan protein yapısındaki moleküllere ise apolipoproteinler adı verilmektedir. Bunların görevleri ise lipoproteinlerin hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması, apolar lipidlerin stabilizasyonu ve lipoproteinlerin metabolizmasıdır. Lipoproteinler fizikokimyasal ve yüklerinin farklılıklarına göre sınıflandırılırlar (54).

3.2.2.7.5 Şilomikronlar: Şilomikronlar, 100-1000 nm arasında değişen büyüklükleri ile en büyük lipoproteinlerdir ve başlıca trigliseridlerden, daha az oranlarda da fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esterlerinden ve proteinden oluşmuşlardır. Şilomikronlar postprandial olarak bulunmakta, ince barsak epitel hücreleri tarafından üretilmektedir. Yapılarında apo B₄₈, apo A-I, apo A-IV, apo C ve apo E bulunmaktadır. Diyet trigliseridleri, absorbe edildikleri ince barsaktan sistemik dolaşıma şilomikronlar ile taşınırlar. Şilomikronemi piki yağlı bir yemekten 3-6 saat sonra oluşur ve sonra azalmaya başlar. Şilomikronların plazmadan klirensleri oldukça hızlıdır ve yarı ömürleri 1 saatten azdır. Normalde, 12 saatlik açlık sonrasında kanda şilomikrona rastlanmaz. Proteinler, şilomikronların minör yapıtaşlarıdır (% 1-2), ancak majör bir fonksiyonel role sahiptirler. Bu, apo B sentezinin kalıtsal defekti bulunan a β -lipoproteinemili hastaların plazmalarında şilomikronların tam yokluğunun gösterdiği gibi, özellikle apo B₄₈ için doğrudur (104).

3.2.2.7.6 HDL (Yüksek dansiteli lipoproteinler): HDL kolesterol, küçük partiküller halindedir. Yaklaşık % 50 protein ve % 50 lipid içermektedir. HDL kolesterolde

bulunan başlıca apolipoproteinler apo A-I, apo A-II, apo C ve apo E dir. HDL kolesterol karaciğer, bağırsaklar, şilomikron ve VLDL tarafından gelen yüzey maddesinden türetilmektedir. Kolesterol, periferik dokulardan karaciğere, HDL tarafından taşınmaktadır. Bu taşıma şekline “ters kolest rol taşınmı” adı verilmektedir. HDL ayrıca, LDL’nin oksidasyonunu da azaltmakta, bu etkisiyle aterosklerozdan dolayısı ile KKH’dan koruyucu etki göstermektedir (37).

3.2.2.7.7 VLDL (Çok düşük dansiteli lipoproteinler): VLDL, yapı ve kompozisyon olarak şilomikronlara benzer ise de trigliserid içeriğinin daha az, kolesterol, fosfolipit ve protein içeriğinin daha fazla olması ile şilomikronlardan ayrılır. VLDL, şilomikronlardan daha küçüktür (25-100 nm) ve protein bölümünde şilomikronlar gibi VLDL’nin de olmamasının g sterdiğı üzere apo B₁₀₀’ n VLDL metabolizmasındaki rolü önemlidir. VLDL ve şilomikronlar arasındaki başlıca farklar, sentez yerleri ve taşıdıkları trigliseridlerin türüdür. VLDL en çok karaciğerde sentezlenir ve başlıca görevi endojen trigliseridi taşımaktır. Ancak bazı VLDL’ler ince barsakta sentezlenir ve safra orijinli yağı asitleri ile endojen kolesterolün reabsorbsiyonunda rol alırlar. Aşırı karbonhidrat alımına bağılı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızının ve karaciğere serbest yağ asidi akışının arttığı durumlarda VLDL sentezinde de artış görülür. VLDL trigliserid sentezi artışına, VLDL proteini, özellikle de apo B, içerisine belirli amino asitlerin inkorporasyonunun artması eşlik eder. Buradan hareketle, şilomikronlar gibi VLDL’nin de, apo C’lerini plazmaya girdikten sonra HDL’den aldığı ileri sürülüyor. VLDL’nin turnover hızı şilomikronlardan daha yavaştı ve yarı ömrü 2-4 saat kadardır. VLDL partiküllerinin büyüklükleri değışiktir. Ufak VLDL partiküllerindeki apo C’nin apo B’ya oranı, b y kl re göre daha düşüktür. Lipoliz sonucu VLDL

partikülleri daha da küçülür ve VLDL kalıntıları veya IDL adını alır. Yapılan çalışmalarda, küçük VLDL partiküllerinin IDL yolu ile LDL'ye dönüştüğü, büyük VLDL partiküllerinin ise, LDL'ye dönüşmeden IDL formunda plazmadan temizlendiği gösterilmiştir. Karbonhidrat nedenli hipertrigliseridemide VLDL partiküllerinin hem sayısı, hem de büyüklüğü artar ve buna bağlı olarak ta LDL'de bir düşüş meydana gelir (104).

3.2.2.7.8 IDL (Orta dansiteli lipoproteinler): VLDL'nin LDL'ye dönüşümünde, IDL, ara ürün olarak meydana gelir ve buna VLDL kalıntıları da denilebilir. Normal kişilerde IDL konsantrasyonunun LDL'nin 1/10 kadar olduğu ve VLDL ile LDL arası bir kompozisyon içerdiği, agaroz jel'de yavaş preßmobilitesi gösterdiği saptanmıştır. LDL'nin öncülü olarak kabul edilmektedir. Yapısında başlıca apo B₁₀₀ ve apo E içermektedir. Plazmadan temizlenemediği durumlarda kalıntılar hastalığı olarak bilinen ateroskleroza yol açan hastalık meydana gelmektedir (54).

3.2.2.7.9 LDL (Düşük dansiteli lipoproteinler): LDL, plazmadaki majör kolesterol taşıyıcı partiküldür. Prekürsörü, VLDL'de bulunan çeşitli apoproteinlerden sadece birini, apo B₁₀₀'ü içeren LDL'nin trigliserid oranı VLDL'den daha azdır. Büyüklük ve kompozisyonlarına göre çeşitlilik gösteren LDL'nin, dansite gradiyent ultrasantrifüj ile yapılan çalışmalarda, hafif ve ağır olarak iki subfraksiyonu saptanmış ve ağır LDL'nin prekürsörünün hafif LDL olduğu bildirilmiştir. LDL partikül başına düşen mutlak apo B miktarının değişmediği ve VLDL'ye benzediği görülünce LDL'nin VLDL katabolizması sonucu oluştuğu açıklanmıştır (104).

3.2.2.7.10 Lipoprotein(a) [Lp(a)]: Lp(a) diğer plazma lipoproteinlerinden farklı bir yapıda olup bileşimi LDL kolesterole benzemektedir. Ancak LDL kolesterolden daha çok trigliserid taşımaktadır. Protein kısmı ise tek bir makromolekül oluşturmak üzere

Tablo 2. Lipoproteinler ve temel görevleri (54)

Tanımlama	Lipid içeriği	Temel bileşik	Temel apoproteinler
Şilomikron	Diyetle alınan trigliseridi barsaktan diğer dokulara taşımaktadır.	Diyetle alınan trigliserid, kolesterol	B ₄₈ , C, E
Şilomikron artığı	Lipoprotein lipaz etkisi ile temizlenen trigliseridlerden arta kalan şilomikronlardır	Diyetle alınan kolesterol	B ₄₈ , C, E
Çok düşük dansiteli (VLDL)	Temel olarak trigliseridi olmak üzere az miktarda kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktadır	Endojen trigliserid	B ₁₀₀ , C, E
Ara dansiteli lipoprotein (IDL)	Birçok trigliseridin lipoprotein lipaz etkisi ile oluşan VLDL türevidir	Endojen kolesterol	B ₁₀₀ , E
Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)	IDL vasıtası ile oluşan VLDL türevi. Aterosklerozun en güçlü nedenlerinden birisidir	Endojen kolesterol	B ₁₀₀
Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)	Kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşımaktadır	Kolesterol	A ₁ , A ₂ , E

bir disülfid bağı ile bağlanmış iki farklı proteinden oluşmaktadır. Bu protein de LDL ve VLDL'nin başlıca yapısal proteini olup LDL resptörüne bağlanmaktadır. İkinci protein hidrofilik yapıda ve Lp(a)'ya özgü bir glikoproteindir. Yapısındaki apo A,

Lp(a)'ya antijenik bir özellik kazandırmakta ve Lp(a) fibrinolitik sistemin bir proenzimi olan plazminojene yapısal benzerlik göstermektedir (97).

Lp(a), LDL'den daha büyük ve daha konsantredir. Elektroforezde yavaş preβmobilitesi gösterir. Lipid kompozisyonu LDL'ye benzer ise de, apo A'nın varlığına bağlı olarak protein içeriği daha fazladır. İn vitro çalışmalarda, agregat oluşturma eğiliminin kuvvetli olduğu görülmüştür. Lp(a)'da her bir mol apo B₁₀₀ için bir mol apo A vardır ve bu iki protein birbirine disülfid bağları ile bağlanmıştır. Apo A'nın polimorfik bir yapısı olup karbonhidrat içeriği fazladır ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir. Apo A'nın büyük çoğunluğunun sentez yeri karaciğerdir. Plazmadan temizlenmesi ise içerdiği apo B₁₀₀ reseptörünün LDL reseptörüne bağlanması ile olmaktadır (40).

Lp(a) düzeyleri, genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenmekte, bu düzeyler de değişik toplumlarda 0-100 mg/dl arasında değişmektedir. Ancak bu dağılım bireylerin sadece küçük bir oranında 30 mg/dl'nin üzerinde olup daha düşük konsantrasyonlara doğru sapmaktadır. Cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivite Lp(a) düzeylerini değiştirmemekte, hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ve post miyokard infarktüsünün 3 aylık döneminde Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Nefrotik sendrom, kontrol edilemeyen diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda Lp(a) düzeyleri yükselmektedir. Lp(a), LDL metabolizmasından tamamen bağımsız olarak karaciğerden salınmakta, fibrinojene ve ekstraselüler matrikse affinitesi daha fazla olduğundan dolayı subendotelyal alanda LDL'den daha fazla kalmaktadır. Bu nedenle aterogenezin oluşumuna LDL'den daha fazla katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliğinin KKH gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

3.2.2.7.11 Apolipoprotein A: Apo A, HDL'nin başlıca proteinidir, apo A-I ile apo A-II olarak iki alt sınıfı vardır. HDL'nin yaklaşık olarak % 60'ını apo A-I ve % 30'unu apo A-II oluşturur. Apo A-I, karaciğer ve barsakta üretilmektedir. Bu iki apoprotein de karboksil terminal amino asidi glutamindir. Apo A-I'in molekül ağırlığı 28.300 dalton, apo A-II'nin ise 17.000 dalton'dur ve apo A-II'de disülfid bağı ile bağlanmış iki benzer polipeptid zinciri bulunur. HDL'de olduğu üzere, bu iki apoprotein yanyana bulunduğunda apo A-II, apo A-I'in lipid bağlama yeteneğini artırır. Apo A-I'in bir diğer görevi plazmadaki serbest kolesterolü esterleştiren enzim olan Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz'ı (LCAT) aktive etmektir. Serumda apo A-I düzeylerinin düşük olarak bulunmasının KKH riskini önceden belirlemede etkili bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (20).

3.2.2.7.12 Apolipoprotein B: Molekül ağırlığı 512.000 dalton olan apo B₁₀₀ başlıca, şilomikronlar, VLDL ve LDL'nin, molekül ağırlığı 241.000 dalton olan apo B₄₈ ise, sadece şilomikronların yapısında bulunur. Apo B lipitten arındırılmış formda suda insolubl olduğu için primer yapısının belirlenmesi zordur. Ancak gen klonlanması çalışmaları ile, apo B'nin her iki formunun da amino asid dizilişleri belirlenmiş ve apo B₄₈'in, apo B₁₀₀'ün aminoterminal yarısını temsil ettiği ortaya çıkmıştır. Karaciğerde değil de ince barsaktaki transkripsiyon sırasında veya sonrasında, haberci RNA'nın içerisine bir durdurucu kodonun yerleştirilmesi ile, tek bir genden iki proteinin sentezi olayının gerçekleştiği sanılıyor. Apo B₁₀₀, LDL reseptörü ile bağlanmada gerekli iken, apo B₄₈ ise şilomikronların metabolizması için gereklidir. Bir molekül lipoprotein partikülüne karşılık, bir molekül apo B molekülü olduğundan plazmadaki ölçümü aterojenik lipoprotein partiküllerinin bir ölçütü olup aterosklerozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (18).

3.2.2.8 Psikososyal etkenler: Psikososyal etkenler günümüzde oldukça önem taşımaktadır. Stres, KKH için oldukça önemli bir risk faktörüdür. KKH görülme riski; aşırı derecede saldırgan, aceleci ve hırslı olan kişilerde, rahat, telâssız ve kolayca tatminkar olan kişilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (58).

3.3 YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

Yukarıda bahsi geçen konvansiyonel risk faktörlerine ilave olarak son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu KKH'na neden olan serum PON1 aktivitesi düşüklüğü gibi yeni risk faktörleri tespit edilmiştir.

3.3.1 Hidroliz ve Hidrolazlar

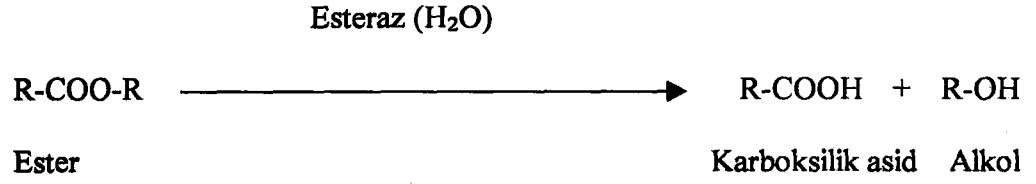
Memeli dokuları organizmaya yabancı olan bileşikleri hidroliz edebilme yeteneğine sahip çok fazla sayıda esteraz ve amidaz enzimlerini içermektedir (42). Bu enzimler ester, amid ya da ester benzeri bağ yapmış maddelerin hidrolize duyarlı bölgelerine etki edip parçalanmalarını sağlayarak bileşikleri detoksifiye ederler (98). Ester ve amid hidrolizi sonucunda bir karboksil grubu ile esterlerde alkol, amidlerde ise amin ya da amonyak oluşur (Şekil 1) (42, 99).

Reaksiyonda görevli enzimler plazmada, karaciğerde, intestinal mukozada, böbreklerde, kas ve sinir dokusunda, hem mikrozomal hem de çözünür fazda bulunurlar (42). Ester ve amid hidrolizi faz-I reaksiyonlarıdır ve oluşması için enerjiye ihtiyaç göstermezler. Hidroliz sonucu oluşan ürünler organizmadan direkt uzaklaştırılırlar ya da faz-II reaksiyonlarına girerek konjugatları şeklinde atılırlar (45).

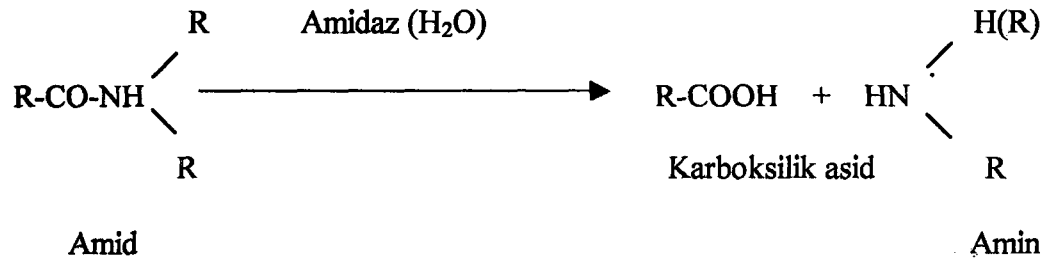
Genel olarak amid hidrolizi, ester hidrolizine oranla daha yavaş yürür. Buna enzim spesifikliğı yanında elektrofilik özellikler ya da substitüent farklılığı da etki etmektedir. Substratlar molekülün aktif bölgeleri ile güçlü bağlar oluşturduğunda

hidroliz enzimlerini inhibe edebilirler. Yine biyotransformasyon sonucu oluşan metabolit ilk bileşikten daha aktif ise enzimler inhibe olmaktadır (108).

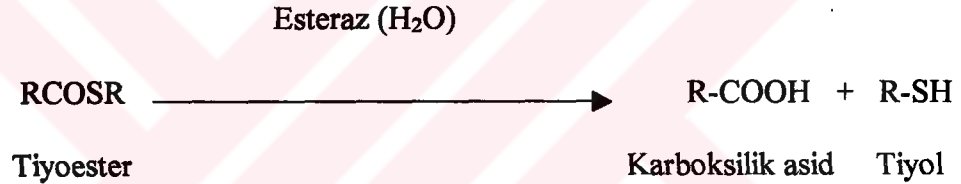
1- Ester hidrolizi:



2- Amid hidrolizi:



3- Tiyoester hidrolizi:



Şekil 1. Hidrolize duyarlı biyotransformasyon reaksiyonları (98).

3.3.1.1 Esterazlar

Aldridge, esterazları 1953' yılında organofosfat antikolinesterazlarla olan ilişkilerine göre A-esterazlar ve B-esterazlar olarak iki gruba ayırmıştır (70, 92) A-esterazlar aromatik ester yapısı taşıyan bileşikleri hidroliz edebilmektedirler. B-esterazlar ise bu bileşikler tarafından inhibe edilmektedirler (65, 69, 98) (Tablo 3). Ancak esterazların bir bölümü sadece duyarlı oldukları substratları hidroliz etmeyip farklı yapıdaki esterleri de hidroliz edebilme yeteneğine sahiptirler (42, 99). Canlı

organizmalar farklı düzeylerde esteraz aktivitesine sahiptirler. Memeliler esteraz aktivitesine sahiptirler (90).

İnsan serumlarında yapılan esteraz aktivite çalışmalarında, bu canlıların hem ARE hem de A-esteraz aktivitesine sahip oldukları tesbit edilmiştir. Ancak bunların aktivitesinden farklı enzimlerin sorumlu olduğu ve yüksek ARE aktivitesinin olmadığı insan serumunda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69).

Tablo 3. Esterazların sınıflandırılması (45).

ESTERAZLAR	DUYARLI OLDUĞU GRUP
A-esterazlar (ARE, PON1)	Aromatik ester
B-esterazlar (Karboksiesterazlar)	Alifatik ester
C-esterazlar (Asetilesterazlar)	Asetil ester
Kolinesterazlar	Kolin ester

3.3.1.2 PARAOKSONAZ

PON ailesinin üyeleri PON1, PON2 ve PON3'dür. PON1 ve PON3 antioksidan, HDL ile ilişkili, LDL'nin oksidasyonunu önleme yeteneğine sahip enzimlerdir. PON2, HDL ile ilişkili olmayan, antioksidan özelliklere sahip, LDL oksidasyonunu önleyen ve okside LDL'nin uyardığı monosit kemotaksisini inhibe eder (80).

PON1 (EC.3.1.8.1), Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu Arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. PON1 organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip A-esterazlar grubundan bir enzimdir (57).

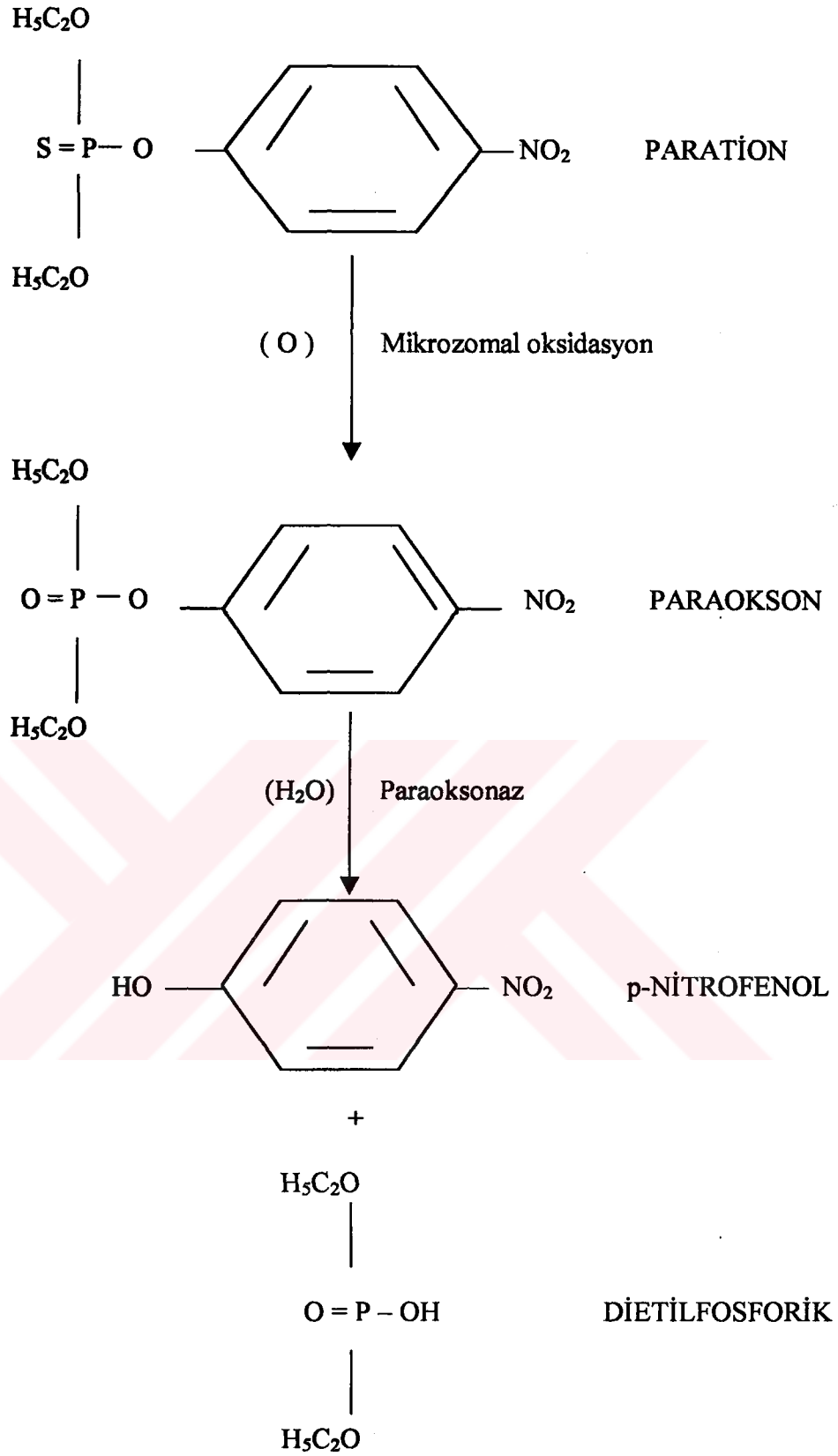
A-esteraz aktivitesini belirlemede en sık kullanılan substrat 'paraokson' (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat) olduğu için enzim böyle isimlendirilir (Şekil 2) (45).

Enzimin saflaştırmasına ait çalışmalar 1970'de koyun serumundan paraoksonazın saflaştırılmasıyla başlanmıştır (32). Daha sonra 1986'da tavşan serumundan (30), 1990'da ise La Du ve Eckerson tarafından insan serumundan PON1 saflaştırılmıştır (32). Saflaştırılmış enzimin molekül ağırlığı 43.000-46.000 dalton arasındadır (32, 103). Enzim bir glikoproteindir ve 3 şeker bağı içermektedir. Yapısının % 15.8'i karbonhidrattır. Protein kısmı ise sistein kalıntısı içeren 354 amino asitten oluşmuştur. Sistein kalıntılarından birisi 283 nolu amino asitte, diğer ikisi ise proteinin son uçlarında yer almaktadır. 283. konumdaki serbest sülfidril kalıntısı aktif anahtar komponent konumundadır (31) (Şekil 3).

1989 yıllarına kadar ARE ile PON1 aynı kimyasal grup içerisinde değerlendirilmiş ve iki enzime ortak EC 3.1.1.2 adı verilmiş ancak farklı yapıda oldukları belirlendikten sonra PON1'in fosforik triester hidrolazlar başlığı altında yeniden saflaştırılmış ve EC 3.1.8.1. olarak isimlendirilmiştir (32).

Serum PON1 aktivite düzeyi zaman içinde stabil iken, aktivite düzeyleri bireyler arasında değişiklik gösterir. LDL oksidasyonu ve aterosklerozda koruyucu role sahip antioksidan etkili bir enzim olduğu düşünülmektedir (67).

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; organofosfat sinir ajanlarını, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidrolize etme yeteneğidir. Paraokson, asetilkolini yıkan kolinesterazların potent inhibitörüdür, ardışık nöron uyarılması ile sinaptik bileşkelerde asetilkolin birikimine yol açar (67). Mackness ve ark. insan serumunu ultrasantrifüjlenmesiyle birlikte PON1'in, kanda HDL'nin yapısında taşındığını ortaya çıkarmıştır (65).



Şekil 2. Paration'un Biyotransformasyonu (32, 45, 78).

N-Terminal Peptit

GLU VAL GLN PRO VAL GLU LEU PRO ASN CYS ASN LEU VAL LYS 45

|

S

|

S

|

ALA LEU TYR CYS GLU LEU 354

C-Terminal Peptit

Şekil 3. PON1 Molekülündeki Disülfid Bağlı Peptitlerin Amino Asit Sıralaması (55).

Son immunoaffinite kromatografi çalışmaları, insan serum PON1'in gerçekte apo A-I ve apo J içeren HDL tipleri ile ilişkili olduğunu ve PON1 içeren HDL'nin, total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu gösterdi. Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Kalsiyum direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak aktif alanın korunmasında görev alır. Ayrıca paraoksonun P=O bağı polarize ederek fosforun nükleofilik saldırıya yatkınlığı sağlar ve dietilfosfatın aktif alandan ayrılmasını kolaylaştırır (67).

PON1 çeşitli organik fosforlu insektisitleri sarin, tabun gibi savaş gazlarını, çeşitli karbamatları hidroliz etme yeteneğine sahip A-esterazlar grubundan bir enzimdir. Özellikle memelilerin, en fazla kan ve karaciğerinde olmak üzere, hemen tüm organ ve dokularında bulunmaktadır. Ancak bazı kuşlar, insektler ve balıklar enzim aktivitesine sahip değildir. PON1 aktivitesi çeşitli hastalıklarda ve malnütrisyonunda baskılanmaktadır (108).

Enzim aktivitesi fetüs karaciğer ve dalağı ile erişkin karaciğerinde gösterilmiştir. Akciğer, beyin, böbrek, pankreas ve plasentada bulunduğu yolunda kanıtlar varsa da henüz izole edilememiştir. Hayvanlarda özellikle karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve plazmada bulunur (67). Serum PON1 düzeyleri diyet, akut faz proteinleri, gebelik, apo A-I metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir (101, 106).

Önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme özelliği nedeniyle toksikoloji alanında üzerinde çalışılan PON1 son yıllarda antioksidan etkileri nedeniyle güncellik kazanmıştır. Enzim tüm memelilerin hemen tüm doku ve organlarında bulunur. Ancak en yüksek aktiviteye kan ve karaciğerde sahiptir (66, 69).

Yeni doğanda ve yaşlılarda yaptıkları çalışmalarda yaş ile enzim aktivitesi arasında belirgin değişkenlik olmadığını saptamışlardır. Fakat diğer enzimlerde olduğu gibi PON1 aktivitesi de yeni doğanlarda tam olarak gelişmemiştir (78).

Mackness (62); serum PON1'in ateroskleroz sürecinin başlangıç evresi olan LDL fosfolipidlerinin oksidasyonuna karşı korunmasında önemli olduğunu gösteren araştırmacıdır. Serum HDL düzeylerinin KKH insidansı ile ters ilişkili olduğu ve daha prediktif değere sahip olduğu bilinmektedir (64).

Koroner arter hastalıklı olguların plazmalarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiştir (59). DM ve KKH'lı olgulardan izole edilen LDL kolesterolün normalden daha fazla oksidasyona yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir (92). Watson (107) ve Navab (79) PON1'in, LDL oksidasyonunu önleyerek inflamatuvar cevabı bloke ettiğini göstermiştir. Aynı grup akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinde belirgin kayıp olduğunu, böylece HDL'nin, LDL'yi oksidasyondan korumada yetersiz olduğunu saptamıştır (105). PON1'in, LDL'nin yanısıra lipid

peroksidleri taşıyıcısı HDL'yi de koruduğu, böylece makrofajlardan kolesterol çıkışındaki etkinliğini arttırdığı tanımlanmıştır (6).

PON1, lipid peroksidleri yanı sıra, hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterojenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksidler ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünülmektedir (6).

Bir başka lipid anomalliğinden kaynaklanan Balık gözü hastalığı (Fish eye disease) ve Tangier hastalığında da kontrol grubuna göre enzim aktivitesinde düşüklük ya da hiç enzim aktivitesi saptanamamıştır (72). BGH bulunan bireylerde yaptıkları çalışmada enzim aktivitesini kontrol grubunun % 15.3'ü kadar tesbit etmişlerdir. Aynı araştırmacıların Tangier hastalıklı bireylerde yaptıkları çalışma sonucunda, bu bireylerde PON1 enzim aktivitesini tesbit edememişlerdir (70). DM ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda da hasta gruba ait enzim aktivitesi kontrol grubunun % 68.3'ü kadar tesbit edilmiştir (66, 88). PON1'in lipid metabolizmasında görevli olduğu düşüncesiyle KKH'ları ile arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmektedir. PON1, HDL ile birlikte KKH'larında koruyucu bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla MI geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada enzim aktivitesinin kontrol grubuna oranla düşük olduğu izlenmiştir (74). HDL ve PON1'in koruyucu etkilerinin LDL oksidasyonunu engelleyerek sağladıklarına dair yaptıkları çalışmanın sonucunda PON1'in LDL kolesterolün oksidasyonunu engellemede HDL'ye göre 300 kez daha etkin olduğunu tespit etmişlerdir (61).

3.3.1.2.1 Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerini Etkileyen Kimyasal ve Fiziksel Faktörler

Çeşitli Tuz Solüsyonlarının Etkisi

Sodyum klorür, potasyum klorür, amonyum klorür gibi çeşitli tuz ilavelerinin paraoksonaz aktivitesi üzerindeki stimülan etkileri araştırılmış ve en yüksek oranda stimülasyonun sodyum klorür ilavesi ile gerçekleştiği tesbit edilmiştir (92, 106). Sodyum klorürün artan konsantrasyonlarındaki ilaveleri paraoksonaz aktivitesinde stimülasyon oluşturmaya rağmen, ARE aktivitesi üzerine inhibitör etki göstermektedir (92).

3.3.1.2.2 Paraoksonaz ve Koroner Kalp Hastalığı Arasındaki İlişki

PON1 aktivitesindeki düşüklük aterosklerozdaki artış ile ilişkilidir (74). PON1 aktivitesi, akut miyokard infarktüsünde ve KKH'da rol oynadığından, bu hastalıklarda PON1 aktivitesinde belirgin bir düşüklük görülmektedir. DM ve ailesel hiperkolesterolemide de PON1 aktivitesi düşüktür. PON1 aktivitesinin düşük olması bu hastalıklarda aterosklerozun hızlanmasına neden olmaktadır (79).

3.3.1.2.3 Paraoksonaz ve Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki

İnsülinin endojen olarak salgılanmasındaki yetersizlik sonucu görülen glukoz metabolizması bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Tip I DM veya insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) ve Tip II DM veya insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) olmak üzere iki farklı şekilde görülmektedir. Tip I DM insülin yokluğuna bağlı olarak glukoz metabolizmasında görülen bir takım metabolik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Tip II, IDDM'den daha yaygın olarak görülür. Genellikle 40 yaşın üstünde gelişir ve obezite ile yakın ilişkisi vardır. Bu DM tipinde, serum insülin düzeyleri normal veya yüksek olabilmektedir. Hastalık

glukozun insülinin uyarısına bağlı olarak hücre içerisine alımında defekte bağlı olarak gelişen insülin direnci ile karakterizedir. En yaygın lipid anomalisi VLDL'nin artmış sentezine bağlı olarak gelişen hipertrigliseridemidir. HDL düzeyi genellikle azalmakta bu da aterosklerotik vasküler hastalıkların patogeneğinde etkin olmaktadır (104). DM'lu hastalarda, olmayanlara kıyasla ateroskleroz, KKH'ları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklar belirgin olarak yüksektir (66, 87). PON1'in lipid metabolizmasında görevli bir enzim olduğu düşüncesiyle DM ile PON1 aktivitesi arasında bir ilişki olabileceği araştırılmıştır. Bu çalışmada streptozotosin-diabetik ratlarda PON1 aktivitesi 6 aylık periyotta ölçülmüştür. 6 ay sonunda PON1 aktivitesi kontrol grubunun % 36'sı kadar azalmıştır (87).

Ailesel Hiperkolesterolemi (FH) ve Paraoksonaz Aktivitesi

FH, LDL düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak serum kolesterol düzeyinin yükselmesi ile karakterizedir. Homozigot ve heterozigot türleri vardır. FH, erken yaşta ağır ateroskleroz ve KKH gelişmesine neden olur. Erişkin FH heterozigotlarının ortalama kolesterol değerleri 350 mg/dl'dir (71). Homozigot hastalarda hücrelerin yüzeyinde LDL reseptörlerinin bulunmadığı, heterozigot hastalarda ise sağlıklı bireylerin sahip olduğu reseptör sayısının yarısı kadar reseptör bulunduğu tespit edilmiştir. PON1'in lipid metabolizmasında görevli bir enzim olduğu düşüncesiyle PON1 aktivitesi ile FH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Burada kontrol grubuna göre, FH'li hastalarda PON1 aktiviteleri düşük bulunmuştur (66).

Balık Gözü Hastalığı (BGH) ve Paraoksonaz Aktivitesi

BGH ilk kez 1979'da tanımlanmış ve şimdiye kadar hepsi de İsveçli olan 3 vaka bildirilmiştir (15). Kalıtsal LCAT eksikliğinde görülene benzer ancak ondan daha belirgin ve görme bozukluğuna yol açan korneal opasiteler nedeniyle bu

hastalığa BGH adı verilmiştir. Anemi ve böbrek hasarı oluşturmadığı için hastalık, kalıtsal LCAT eksikliğinden ayrılır. BGH'da açlık trigliseridleri yüksek ancak kolesterol normal sınırlar içindedir. En belirgin farklılık ise HDL konsantrasyonunun azalmasıdır (104). BGH olan hastaların serumlarında VLDL ve LDL'deki kolesterolün normal esterleşmesine karşın HDL'deki kolesterolün esterleşme yeteneğinin olmadığı tesbit edilmiştir (16). BGH'da, HDL düzeyindeki azalma % 90 kadardır (72). BGH ile serum PON1 aktivitesi ve lipoprotein aktiviteleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, BGH olan bireylerde PON1 aktivitesi kontrol grubunun % 15.3'ü kadar bulunmuştur (71).

AMAÇ

Kontrol ve KKH ile etiyolojik risk faktörlerinde (anjina pectoris, hipertansiyon, DM ve sigara içen) PON1, ARE aktivite ve spesifik aktiviteleri ile PON fenotipini araştırarak çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Özellikle Ülkemizde önemli bir sağlık sorunu haline gelen KKH'nı diagnostik açıdan erken tespit etme, tedavi açısından oldukça yarar sağlayacaktır. Bu açıdan KKH ve etiyolojik risk faktörlerinde PON1 ve ARE aktivitesindeki değişimlerin serum lipidleri ve lipoproteinleri ile PON1 fenotipi ve aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Örnekler, Mayıs 2001 - Kasım 2001 tarihleri arasında Fırat Tıp Merkezi Kardiyoloji kliniği ve polikliniğine gelen KKH ve Angina Pektoris hastalarından, Hipertansiyon polikliniğine gelen hipertansif hastalardan, Dahiliye Endokrin polikliniğine gelen komplikasyonlu ve komplikasyonsuz Tip II DM'li hastalardan ve sağlıklı sigara içen bireylerden oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmadaki gruplar

Grup I : Sağlıklı kontrol grubu

Grup II: Daha önce MI geçirmiş veya koroner anjiyografi ile KKH teşhisi almış hastalar

Grup III: Anjina Pektoris tanısı almış hastalar

Grup IV: Hipertansiyon teşhisi almış hastalar (TA: sistolik: >140, diastolik: >90)

Grup V: Sağlıklı sigara içen kişiler

Grup VI: Tip II DM (NIDDM)'li komplikasyonlu hastalar

Grup VII: Tip II DM (NIDDM)'li komplikasyonsuz hastalar

Çalışma grubu:

Koroner kalp hastaları; kardiyoloji kliniği ve polikliniğine gelen miyokard infarktüsü geçirmiş veya koroner anjiyografi sonucunda by-pass operasyonuna karar verilmiş, antiiskemik ilaç kullanan, diabeti olmayan, alkol ve sigara içmeyen, aile hikayesinde koroner kalp hastalığı olmayan, lipid düşürücü ilaç almayan koroner kalp hastalarından oluşmaktadır.

Angina pektoris hastaları; miyokard infarktüsü geçirmemiş, by-pass operasyonu olmamış, antianginal ilaç kullanan, lipid düşürücü almayan, diabeti olmayan, alkol ve sigara kullanmayan, aile hikayesinde kalp hastalığı olmayan angina pektoris hastalarından oluşmaktadır.

Hipertansiyon hastaları; hipertansiyon polikliniğine gelen daha önceden hipertansiyon tanısı almış ve sistolik kan basıncı >140 mmHg, diastolik kan basıncı >90 mmHg olanlar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Sistolik ve diastolik kan basınçları 5 dakika dinlenmede sonra iki kez oturur pozisyonda sağ koldan ölçülmüştür. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde ölçümler yapılmıştır. Arteriyel tansiyon ölçümleri standart civalı erişkin tipi sfingomanometre ile değerlendirilmiştir. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan diabeti olmayan, alkol ve sigara içmeyen, lipid düşürücü ilaç kullanmayan hastalardan oluşmaktadır.

Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip II diabetik hastalar; Dahiliye endokrin polikliniğine gelen, kan şekeri ölçümlerinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen kriterler olan açlık kan şekeri >140 mg/dl veya postprandiyal 2. saatte kan şekeri >200 mg/dl bulunanlar ve anamnezinde daha önceden diyabet tanısı alan tip II DM'li komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diabet hastaları alınmıştır. Hastalar alkol ve sigara kullanmayan, lipid düşürücü ilaç almayan, oral antidiabetik ilaç kullanan bireylerden oluşmaktadır. Komplikasyonlu gruptaki hastalarda; diabetik nefropati, diabetik retinopati, diabetik nöropati, diabetik kardiyovasküler bir rahatsızlık, diabetik ayak veya mikroalbuminüri gibi komplikasyonlardan biri veya birkaçı bulunmaktadır.

Sigara içen grubu oluşturan bireyler ise serum PON1 aktivitesini olumlu veya olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir kardiyovasküler hastalık, tip I ve II DM, familial hiperkolesterolemi ve BGH gibi hastalıklar bulunmamaktadır. Yine bu kişiler serum lipid düzeylerini etkileyecek ilaç almamaktadırlar. Ayrıca bu kişilerin aile hikayelerinde KKH ve DM başta olmak üzere herhangi bir hastalığının olmadığı belirtilmiştir.

Hastalarda ve sigara içen sağlıklı grupta renal, tiroid ve hepatik hastalığı olanlar ile kalp kapak hastalığı veya kardiyomiyopatisi olanlar, antikonvülzan tedavi görenler, alkol veya uyuşturu bağımlısı olanlar ve vitamin kullanma alışkanlığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, boyu(cm), kilosu(kg), alkol ve sigara kullanıp kullanmadığı, miyokard infarktüsü, diabeti, hipertansiyonu olup olmadığı, ailede koroner kalp hastalığı ve diabet gibi serum lipid düzeyini etkileyecek bir hastalığın olup olmadığı, lipid düşürücü ve başka ilaç alıp almadığı, doymuş veya doymamış yağ alıp almadığı oluşturulan forma kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda obezite ölçümü olarak vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen VKİ kullanılmıştır. Boy ölçümleri ayakkabısız metre olarak, vücut ağırlığı ise ağır dış kıyafetler çıkartılarak kg olarak ölçülmüştür.

Aile öyküsü, birinci dereceden akrabalarında 45 yaşından önce KKH tanısı konulan kişilerin bulunmamasına göre değerlendirilmiş ve aile öyküsü bulunanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kontrol grubu

Herhangi bir diyet yapmayan, genel olarak bir hastalığa ait ilaç kullanmayan, herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemiş, diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler bir rahatsızlık, renal, hepatik rahatsızlık gibi kronik bir rahatsızlığı olmayan, sigara içmeyen, son bir ay içerisinde herhangi bir şikayeti olmayan, aile hikayesinde önemli bir patoloji olmayan ve akrabalık bağı olmayan tamamen sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunda anamnez, tam kan sayımı, fizik muayene, EKG tetkikleri yapılmış ve grup sağlıklı olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 12-14 saatlik açlıktan sonra 5 ml kan tüplere alınmıştır. Alınan kanlar yarım saat kadar bekletildikten sonra 3500 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup serumlar bekletilmeden; total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL ölçümleri Randox kitleri (Randox Laboratories, San Francisco, CA, USA) kullanılarak, OLYMPUS AU 600 marka otoanalizörde (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo, Japan) yapılmıştır. Bu parametrelerin sonuçları mg/dl olarak verilmiştir. Diğer serumlar -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Ayrılan ikinci serumlardan; Lp (a), apo A, apo B düzeyleri ise protein SPACE cihazında (Schiparelli Biosystem Inc. Netherland) haftalık toplu olarak çalışılmıştır. Sonuçlar ise Lp(a) için mg/dl, apo A ve apo B için ise g/L olarak verilmiştir. PON1, PON1(+NaCl) ve ARE çalışmak için ayrılan üçüncü grup serumlar ise en fazla 1 ay içerisinde çalışılmak üzere -20 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

PON1 Aktivitesi Tayini

Serum PON1 aktivite tayinleri Eckerson (23), Furlong (30), Juretic (49) ve Mackness'in (66) kullandıkları metodlar modifiye edilerek çalışılmıştır. Bu metodun prensibi PON1'in, paraokson substratından 25 °C'de oluşturduğu 4-nitrofenolun ölçülmesidir.

Paraokson Stok Çözeltisi

0.1 M Paraokson stok çözeltisi metanolde hazırlanır ve derin dondurucuda saklanır. Reaksiyon çözeltisinde kullanılacak Paraokson, hazırlanan bu Paraokson stok çözeltisinden yararlanılarak hazırlanır.

Reaksiyon Çözeltisi

Paraokson stok çözeltisinden taze olarak hazırlanır, 0.1 M Tris-HCl (pH: 8) çözeltisi ile içerisinde 2 mM kalsiyum klorür ve 2 mM Paraokson bulunur.

Standart Çözeltisi

0.1 mM 4.nitrofenol litrede hazırlanır her deneyde standart çözelti olarak kullanılır.

Deneyin Yapılışı

Tablo 5. PON1 aktivitesi ölçümü

	Kör	Örnek	Standart
Reaksiyon çözeltisi	3500 µL	3500 µL	3500 µL
Serum	-----	100 µL	-----
Standart çözelti	-----	-----	100 µL
Distile su	100 µL	-----	-----

Kör, örnek ve standart tüpleri iyice karıştırılır, 25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokulur. Daha sonra spektrofotometrede 412 nm’de ölçümleri yapılır.

Sodyum Klorürlü PON1 Aktivitesi Tayini

Reaksiyon Çözeltisi

Paraokson stok çözeltisinden taze olarak hazırlanır, 0.1 M Tris-HCl (pH: 8) çözeltisi ile içerisinde 2 mM kalsiyum klorür, 1 M sodyum klorür ve 2 mM Paraokson bulunur.

Standart Çözeltisi

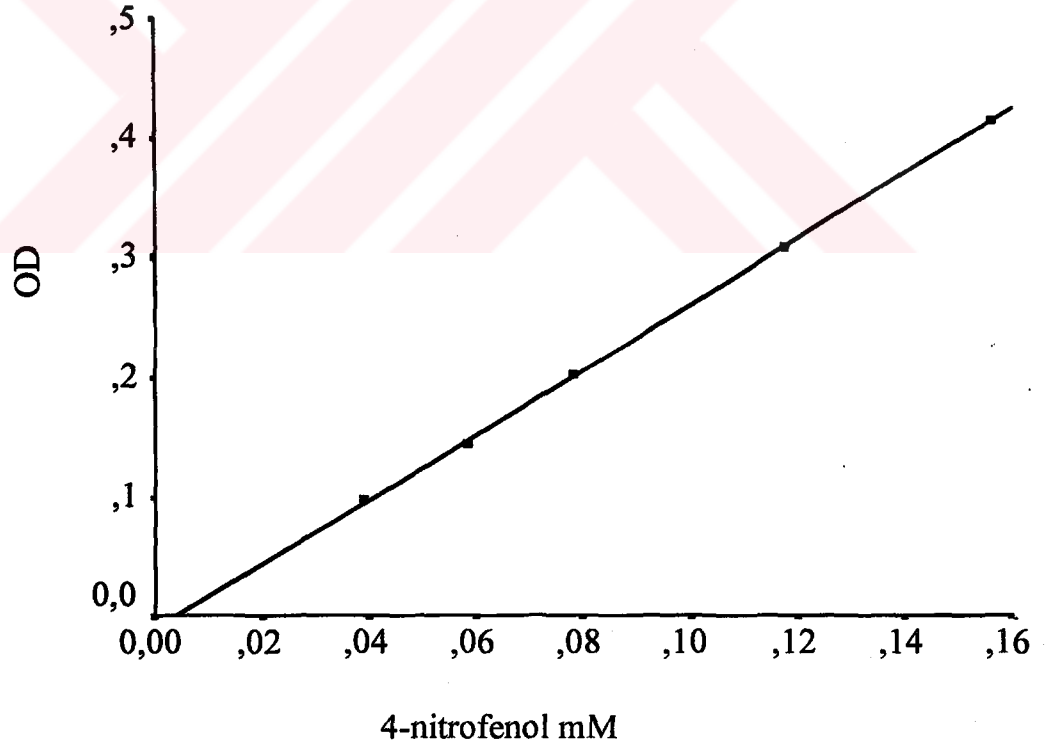
0.1 mM 4.nitrofenol litrede hazırlanır her deneyde standart çözelti olarak kullanılır.

Deneyin Yapılışı

Tablo 6. PON1(+NaCl) aktivitesi ölçümü

	Kör	Örnek	Standart
Reaksiyon çözeltisi	3500 µL	3500 µL	3500 µL
Serum	-----	100 µL	-----
Standart çözelti	-----	-----	100 µL
Distile su	100 µL	-----	-----

Kör, örnek ve standart tüpleri iyice karıştırılır, 25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokulur. Daha sonra spektrofotometrede 412 nm’de ölçümleri yapılır.



Şekil 4. 4 nitrofenol standart eğrisi

Arilesteraz Aktivitesi Tayini

Serum Arilesteraz aktivite tayinleri Eckerson (23), Furlong (30), Juretic (49) ve Mackness'in (66) kullandıkları metodlar modifiye edilerek çalışılmıştır.

Fenil Asetat Stok Çözeltisi

0.5 M Fenil asetat stok çözeltisi etanolde hazırlanır ve derin dondurucuda saklanır. Reaksiyon çözeltisinde kullanılacak Fenil asetat, hazırlanan bu Fenil asetat stok çözeltisinden yararlanılarak hazırlanır.

Reaksiyon Çözeltisi

Fenil asetat stok çözeltisinden taze olarak hazırlanır, 0.1 M Tris-HCl (pH: 8) çözeltisi ile içerisinde 2 mM kalsiyum klorür ve 2 mM Fenil asetat bulunur.

Standart Çözeltisi

0.5 mM Fenol litrede hazırlanır her deneyde standart çözelti olarak kullanılır.

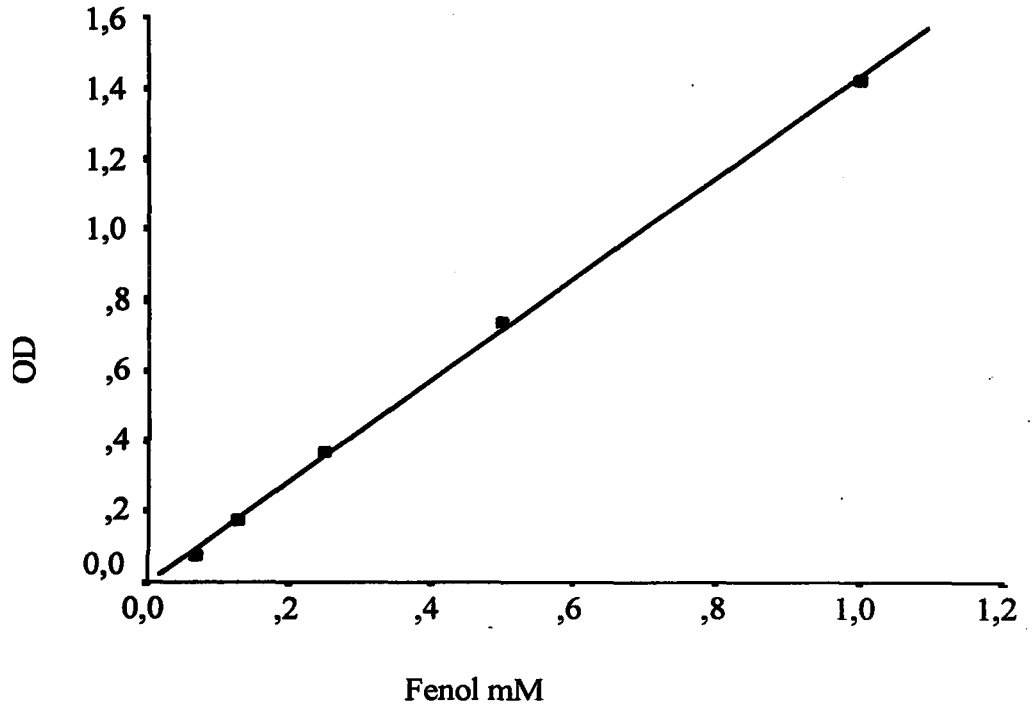
Deneyin Yapılışı

Serumlar 1/50 oranında distile su ile seyreltilir.

Tablo 7. ARE aktivitesi ölçümü

	Kör	Örnek	Standart
Reaksiyon çözeltisi	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Serum	-----	10 µL	-----
Standart çözelti	-----	-----	10 µL
Distile su	10 µL	-----	-----

Kör, örnek ve standart tüpleri iyice karıştırılır, 25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 10 dakika enzimatik reaksiyona sokulur. Daha sonra spektrofotometrede 270 nm'de ölçümleri yapılır.



Şekil 5. Fenol standart eğrisi

PON1 aktivitesi (U/L); (nmol 4-nitrofenol/ml serum/dk) 1 dakikada oluşan 1 nmol 4-nitrofenol olarak tanımlanmıştır.

PON1 spesifik aktivitesi; (nmol 4-nitrofenol/ml serum/mg protein/dk)

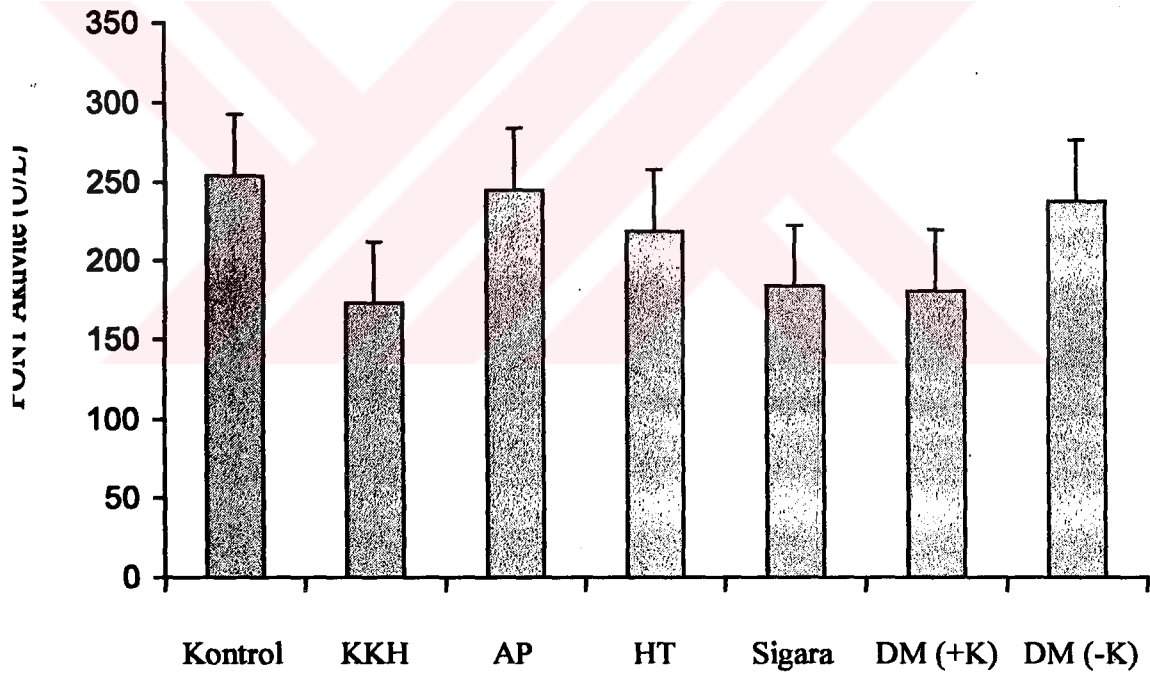
ARE aktivitesi (U/mL); (μ mol fenol/ml serum/dk) 1 dakikada oluşan 1 μ mol fenol olarak tanımlanmıştır.

ARE spesifik aktivitesi; (μ mol fenol/ml serum/mg protein/dk)

İstatistiksel analiz: Çalışmalardan elde edilen verilerin istatistiksel analizi Minitab 10.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda student t testi kullanılmıştır. Sonuçların tümünde $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplardaki korelasyon analizi tespitinde Pearson yöntemi kullanılmıştır.

5. BULGULAR

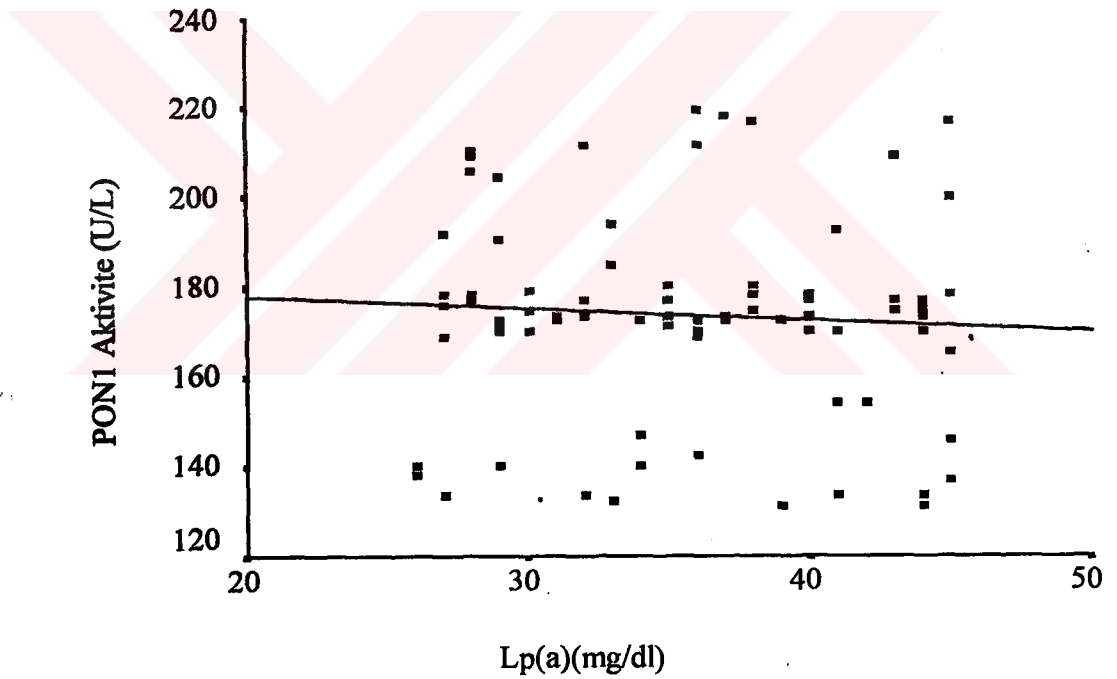
Çalışmaya 80 KKH, 20 komplikasyonlu DM, 20 komplikasyonsuz DM hastası, 20 hipertansiyon ile 30 anjina pectoris hastası, 15 sağlıklı sigara içenlerden oluşan 185 kişi ile 40'ı sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 225 kişi dahil edilmiştir. Bütün gruplarda yaş ortalamaları ile vücut kitle indekslerinden kaynaklanabilecek farklılıkları elimine etmek için yaş ortalamaları ile VKİ'leri benzer olan hasta ve kontrol gruplarından bireyler seçilmiştir. Hasta grubunun genel yaş ortalaması 52.5 ± 11.02 , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 49.8 ± 10.35 , olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubunun VKİ'leri 23.02 ± 1.73 , sağlıklı kontrol grubunun VKİ'leri 21.25 ± 2.75 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 6. Kontrol grubu ile hasta gruplarda PON1 aktivite düzeyleri

PON1 aktiviteleri, KKH'larında 173.48 ± 42.88 U/L, olup kontrol grubu 253.82 ± 51.14 U/L ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük

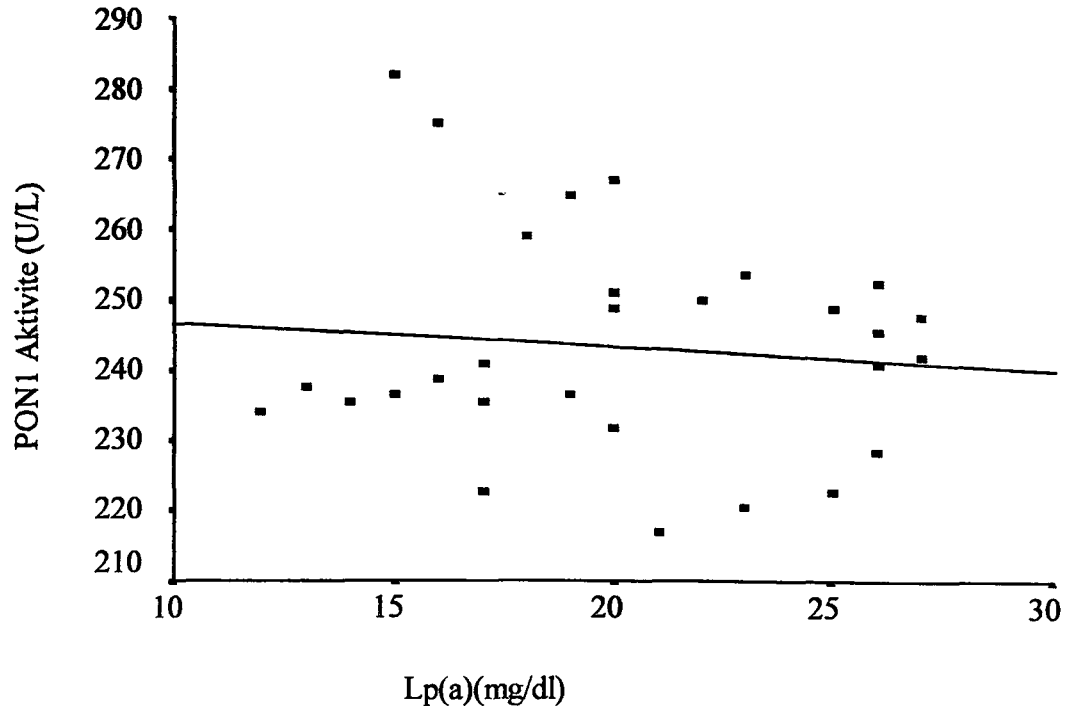
göstermektedir ($p<0.05$), AP hastalarında 245.27 ± 35.61 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$), hipertansiyon hastalarında 219.45 ± 38.75 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$), sigara içenlerde 184.40 ± 37.52 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 181.10 ± 32.26 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p<0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 238.45 ± 31.92 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermemektedir ($p>0.05$) (Şekil 6).



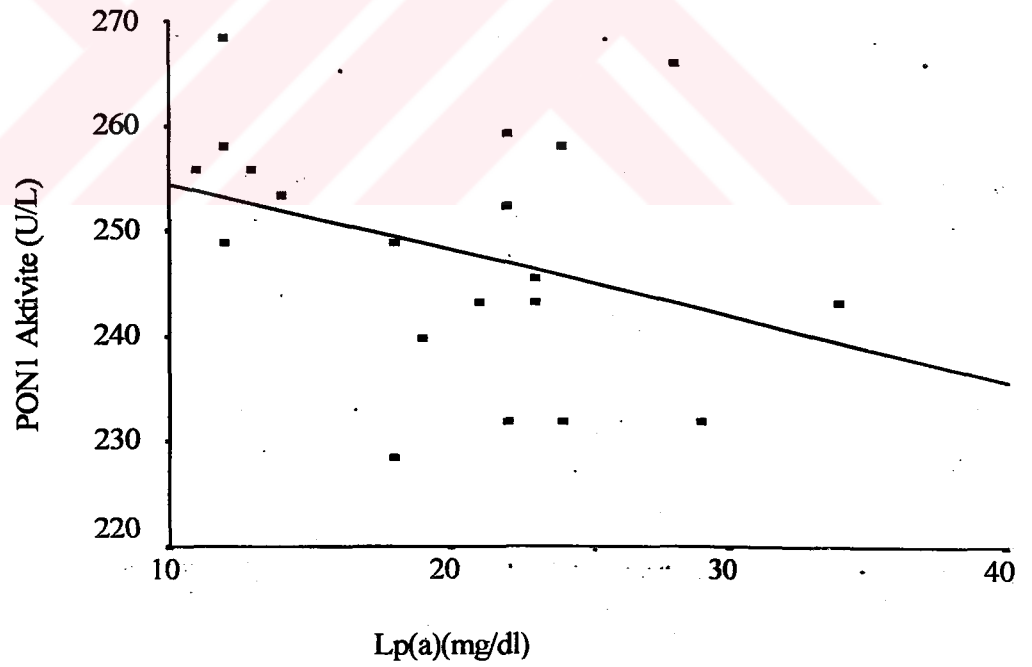
Şekil 7. KKH'larında PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r=-0.118$, $p>0.05$, $n=80$).

Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarda PON1 ve ARE aktiviteleri, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, Lp(a), Apo A ve Apo B düzeylerinin kontrollere göre istatistiksel karşılaştırılması (a=p<0.05, b=p>0.05).

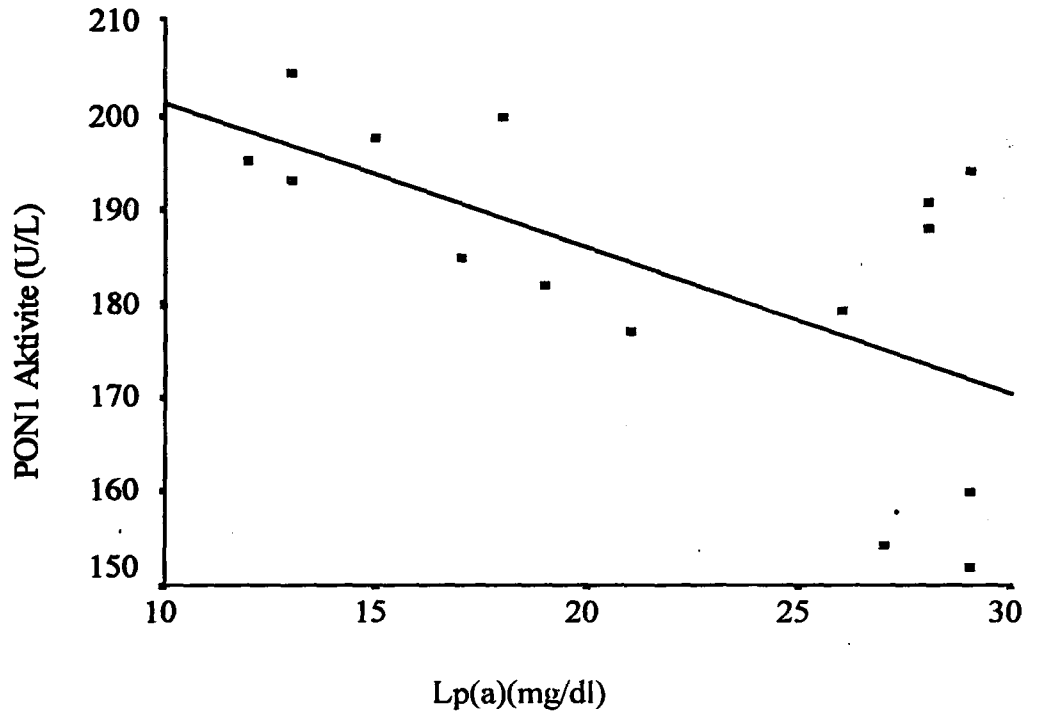
	Kontrol n=40	KKH n=80	Anjina Pektoris n=30	Hipertansiyon n=20	Sigara n=15	DM (+Komp) n=20	DM (-Komp) n=20
Total Protein (g/dl)	7.80±0.90	7.40±0.75	7.70±0.85	7.65±0.75	7.45±0.80	7.20±0.60	7.50±0.80
PON1aktivite (U/L)	253.82±51.14	173.48±42.88 ^a	245.27±35.61 ^b	219.45±38.75 ^a	184.40±37.52 ^a	181.10±32.26 ^a	238.45±31.92 ^b
ARE aktivite (U/ml)	167.77±38.23	110.84±31.99 ^a	143.63±37.41 ^b	132.10±34.55 ^a	129.40±33.83 ^a	120.30±33.06 ^a	140.60±37.71 ^b
Kolesterol	178.20±32.60	211.42±46.77 ^a	197.83±28.96 ^b	206.05±35.49 ^a	202.26±39.84 ^a	214.75±32.99 ^a	199.60±32.86 ^b
Trigliserid	113.32±34.31	195.80±44.13 ^a	129.80±31.60 ^b	130.20±34.12 ^b	119.93±29.50 ^b	155.50±34.25 ^a	126.65±28.74 ^b
HDL	51.90±9.11	33.96±6.79 ^a	37.93±7.16 ^a	37.95±8.14 ^a	37.26±8.36 ^a	35.15±6.61 ^a	39.60±6.57 ^a
LDL	85.98±21.08	125.65±36.59 ^a	118.37±22.08 ^a	121.70±28.33 ^a	110.27±24.70 ^a	123.30±29.20 ^a	120.85±35.20 ^a
VLDL	21.80±8.23	40.93±9.61 ^a	26.91±7.29 ^b	27.18±8.40 ^b	24.80±8.59 ^b	34.60±9.80 ^a	25.70±6.65 ^b
Lp(a)	8.60±4.30	35.71±6.04 ^a	23.16±4.46 ^a	22.05±6.37 ^a	24.40±5.90 ^a	34.45±5.78 ^a	21.40±4.24 ^a
Apo A	1.49±0.30	1.25±0.27 ^a	1.40±0.28 ^b	1.30±0.28 ^a	1.31±0.27 ^a	1.18±0.24 ^a	1.39±0.29 ^b
Apo B	1.00±0.18	1.26±0.22 ^a	1.17±0.19 ^b	1.23±0.17 ^a	1.20±0.18 ^a	1.25±0.21 ^a	1.15±0.17 ^b



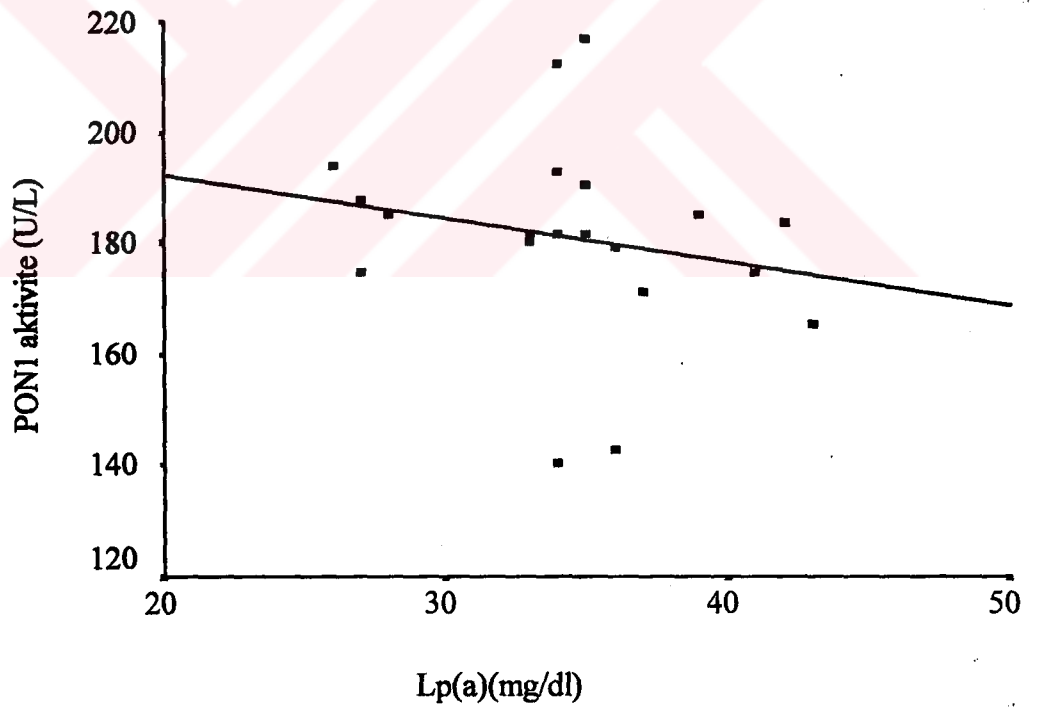
Şekil 8. Anjina Pectoris hastalarında, PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r=-0.098$, $p>0.05$, $n=30$).



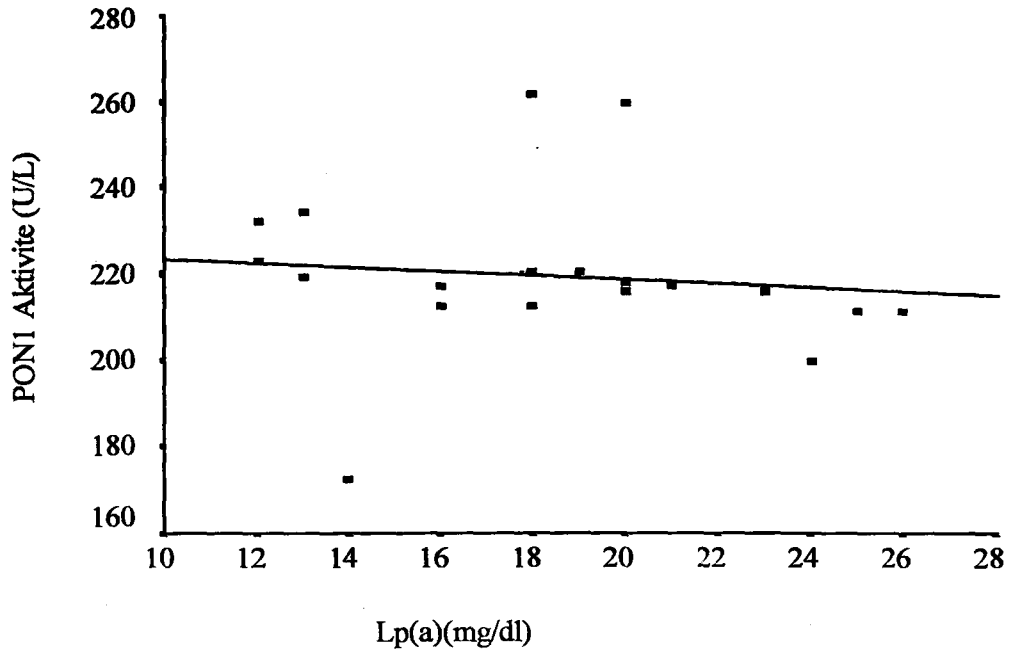
Şekil 9. Hipertansiyon hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r=-0.045$, $p>0.05$, $n=20$).



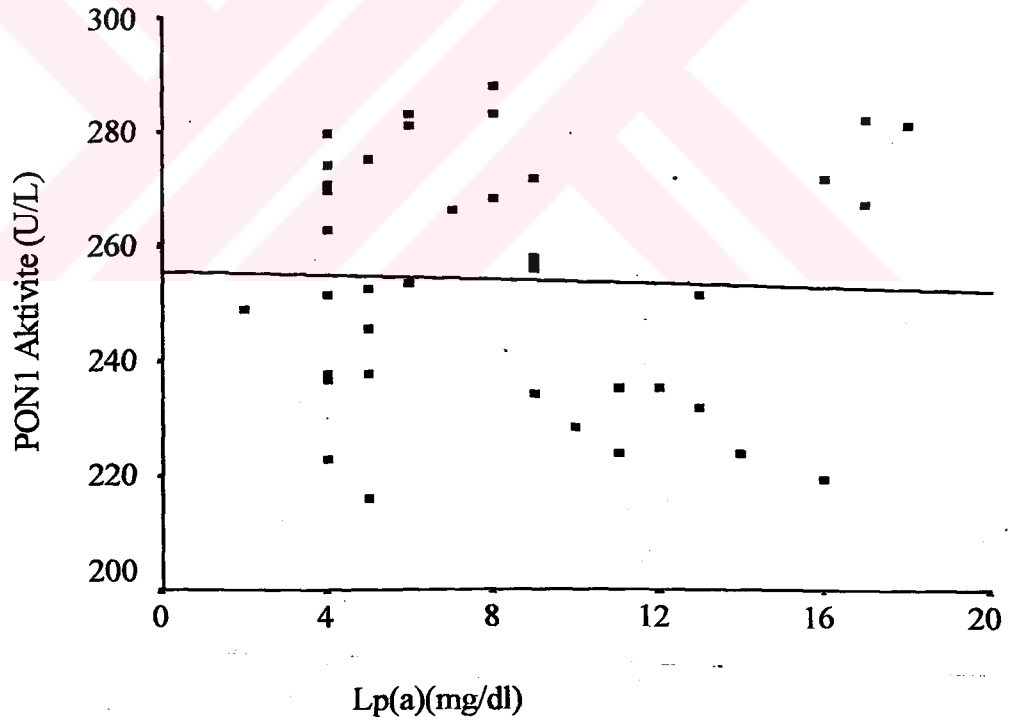
Şekil 10. Sigara içenlerde PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r = -0.184$, $p > 0.05$, $n = 15$).



Şekil 11. Komplike DM hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki, ($r = -0.205$, $p > 0.05$, $n = 20$).



Şekil 12. Komplikasyonsuz DM hastalarında PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r=-0.120$, $p>0.05$, $n=20$).



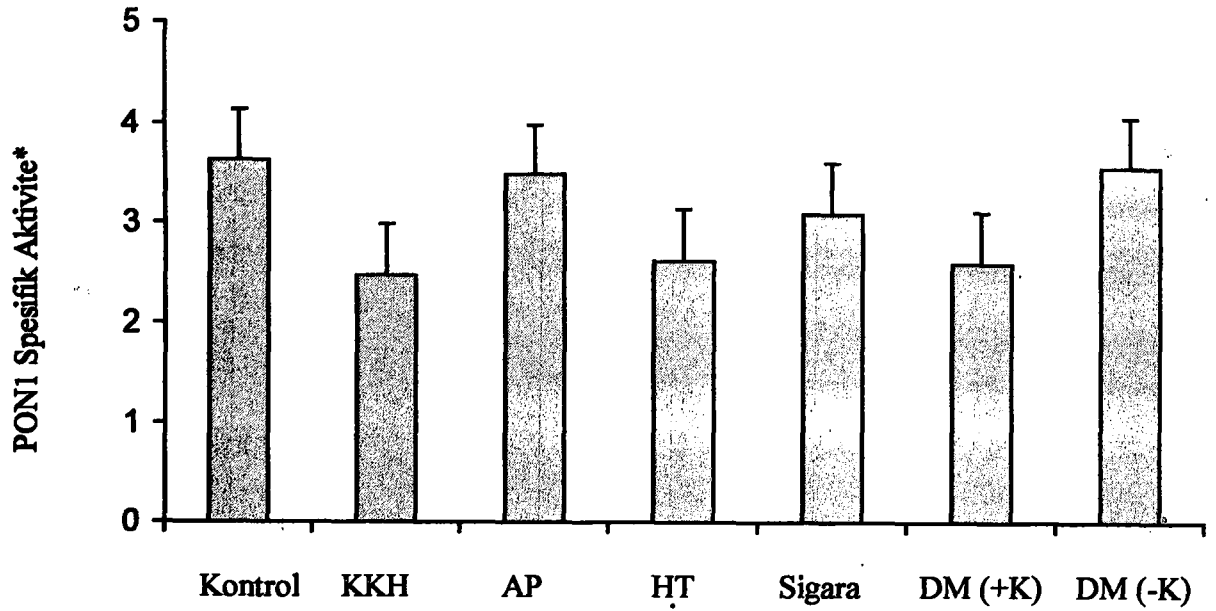
Şekil 13. Kontrol grubunda PON1 aktivitesi ile Lp(a) arasındaki ilişki ($r=-0.066$, $p>0.05$, $n=20$).

Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarındaki PON1 aktivitesi/HDL ile Lp(a) düzeyleri arasındaki bağıntı analizi sonuçları ($a < 0.05$, $b > 0.05$).

Gruplar	r
Kontrol	0.161 ^b
KKH	0.083 ^b
Anjina pektoris	-0.165 ^b
Hipertansiyon	0.049 ^b
Sigara	-0.169 ^b
Komplikasyonlu DM	-0.259 ^b
Komplikasyonsuz DM	-0.121 ^b

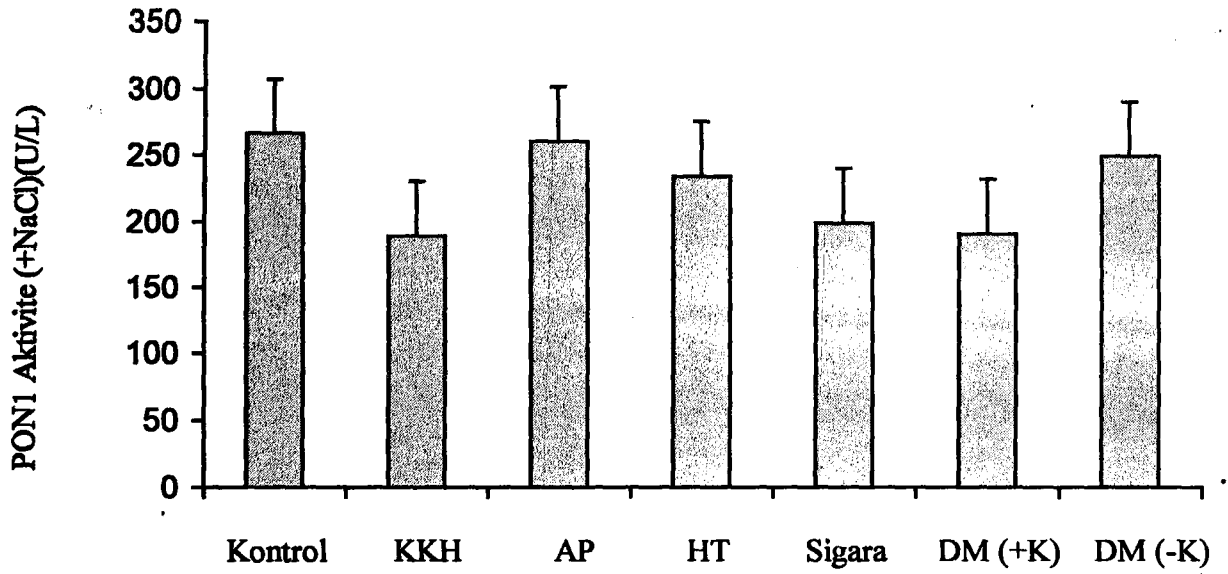
Tablo10. Kontrol ve hasta gruplarında PON1 aktivitesi ile kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL arasındaki bağıntı analizi (r) sonuçları ($a = p < 0.05$ ve $b = p > 0.05$) olarak verilmiştir.

	Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	VLDL
Kontrol	-0.157	-0.018	-0.128	0.019	0.043
KKH	-0.150 ^b	-0.404 ^a	0.265 ^a	-0.163 ^b	-0.350 ^a
Anj. Pek.	0.004 ^b	-0.197 ^b	-0.193 ^b	-0.372 ^a	-0.023 ^b
Hipertansiyon	0.095 ^b	-0.017 ^b	0.132 ^b	-0.234 ^b	-0.236 ^b
Sigara	-0.011 ^b	-0.213 ^b	0.022 ^b	0.087 ^b	-0.375 ^a
DM (+Komp)	-0.234 ^b	-0.017 ^b	0.098 ^b	-0.467 ^a	-0.038 ^b
DM (-Komp)	-0.095 ^b	-0.119 ^b	-0.065 ^b	-0.473 ^a	-0.056 ^b



Şekil 14. Kontrol ve hasta gruplarda PON1 spesifik aktivite düzeyleri *U/mg protein

PON1 spesifik aktiviteleri, KKH'larında 2.47 ± 0.52 U/mg protein olup, kontrol grubu 3.62 ± 0.62 U/mg protein ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), AP hastalarında 3.47 ± 0.57 U/mg protein olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermemektedir ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 2.62 ± 0.46 U/mg protein olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 3.08 ± 0.51 U/mg protein olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 2.59 ± 0.41 U/mg protein olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 3.54 ± 0.47 U/mg protein olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 14).



Şekil 15. Kontrol ve hasta gruplarda PON1 (+NaCl) aktivite düzeyleri

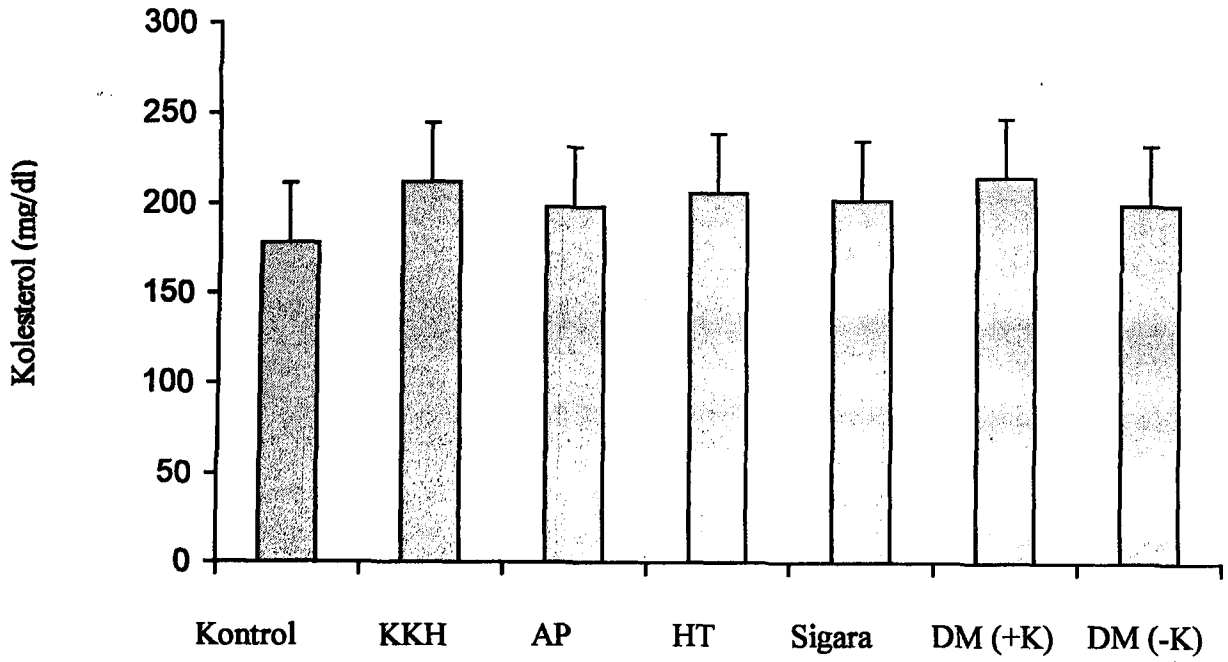
PON1 (+NaCl) aktiviteleri, KKH'larında 189.35 ± 45.19 U/L olup, kontrol grubu 266.35 ± 55.70 U/L ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 260.90 ± 54.54 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 233.80 ± 42.43 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 199.73 ± 39.45 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 191.95 ± 41.27 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 248.80 ± 41.13 U/L, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 15).

PON1 (+NaCl) spesifik aktiviteleri, KKH'larında 2.69 ± 0.34 U/mg protein, olup kontrol grubu 3.80 ± 0.35 U/mg protein ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), AP hastalarında 3.60 ± 0.31 U/mg

protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır ($p>0.05$), hipertansiyon hastalarında 3.03 ± 0.22 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), sigara içenlerde 2.85 ± 0.27 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 2.73 ± 0.23 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 3.73 ± 0.30 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

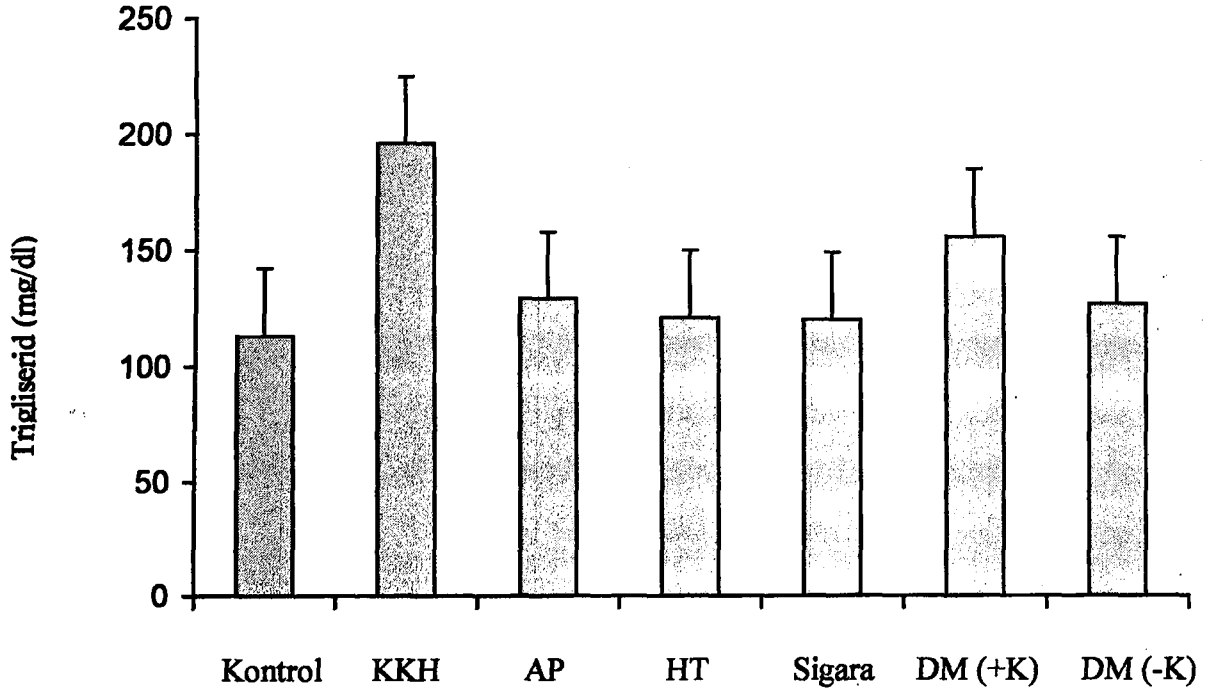
Tablo 11. KKH'larında PON1 aktivitesi ile lipid parametreleri arasındaki bağıntı analizi ($a=p<0.05$, $b=p>0.05$).

Lipid Parametreleri	r
PON1 aktivite (+NaCl)	0.736 ^a
ARE aktivite	0.537 ^a
Lp(a)	-0.118 ^b
Apo A	0.039 ^b
Apo B	-0.048 ^b
Kolesterol	-0.150 ^b
Trigliserid	-0.404 ^a
HDL	0.265 ^a
LDL	-0.163 ^b
VLDL	-0.350 ^a



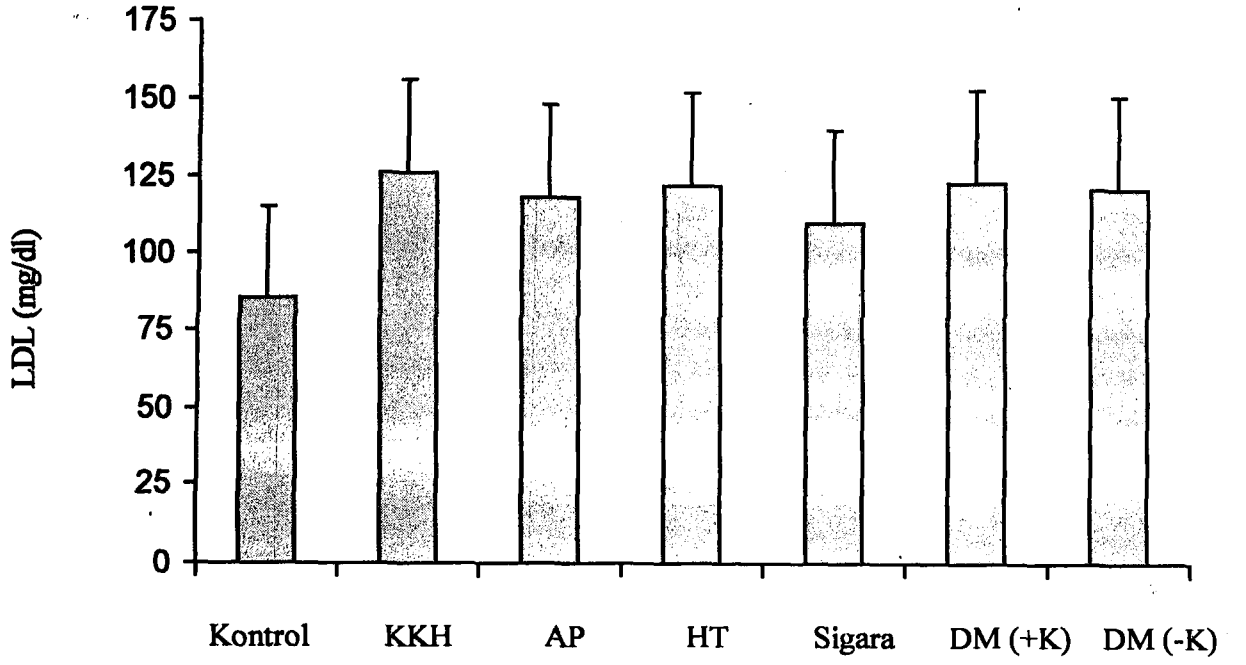
Şekil 16. Kontrol ve hasta gruplarda kolesterol düzeyleri

Kolesterol düzeyleri, KKH'larında 211.42 ± 46.77 mg/dl olup kontrol grubu 178.20 ± 32.60 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 197.83 ± 28.96 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 206.05 ± 35.49 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 202.26 ± 39.84 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 214.75 ± 39.84 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 199.60 ± 32.86 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermemektedir ($p > 0.05$) (Şekil 16).



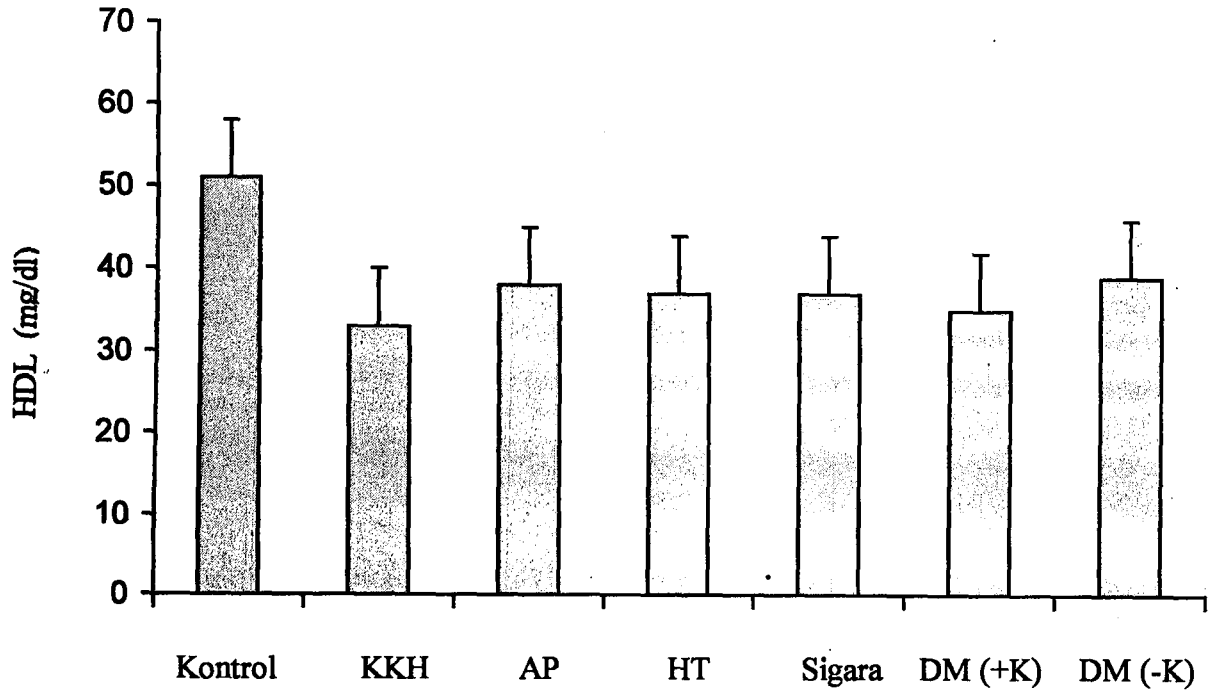
Şekil 17. Hasta ve kontrol gruplarda trigliserid düzeyleri

Trigliserid düzeyleri, KKH'larında 195.80 ± 44.13 mg/dl olup kontrol grubu 113.32 ± 34.31 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir ($p < 0.05$) AP hastalarında 129.80 ± 31.60 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermemektedir ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 130.20 ± 34.12 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermemektedir ($p > 0.05$), sigara içenlerde 119.93 ± 29.50 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır ($p > 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 155.50 ± 34.25 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 126.65 ± 28.74 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil 17).



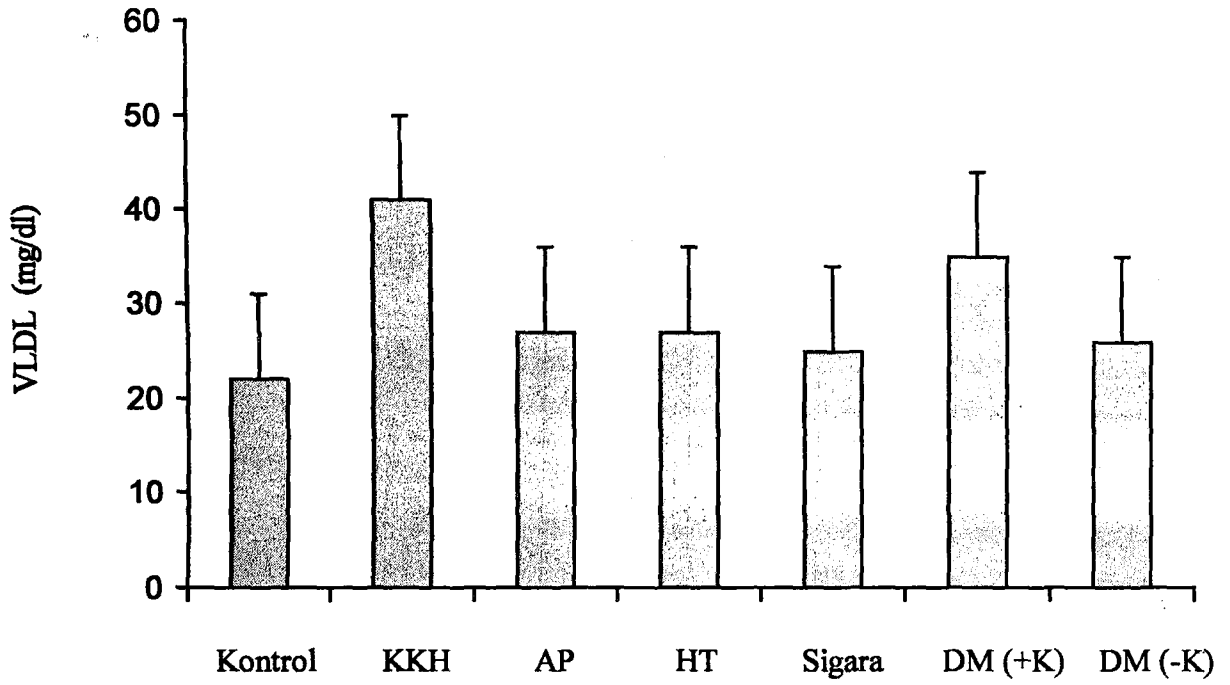
Şekil 18. Kontrol ve hasta gruplarda LDL düzeyleri

LDL düzeyleri, KKH'larında 125.65 ± 36.59 mg/dl olup kontrol grubu 85.98 ± 21.08 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 118.37 ± 22.08 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$), hipertansiyon hastalarında 121.70 ± 28.33 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 110.27 ± 24.70 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 123.30 ± 29.20 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 120.85 ± 30.20 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$) (Şekil 18).



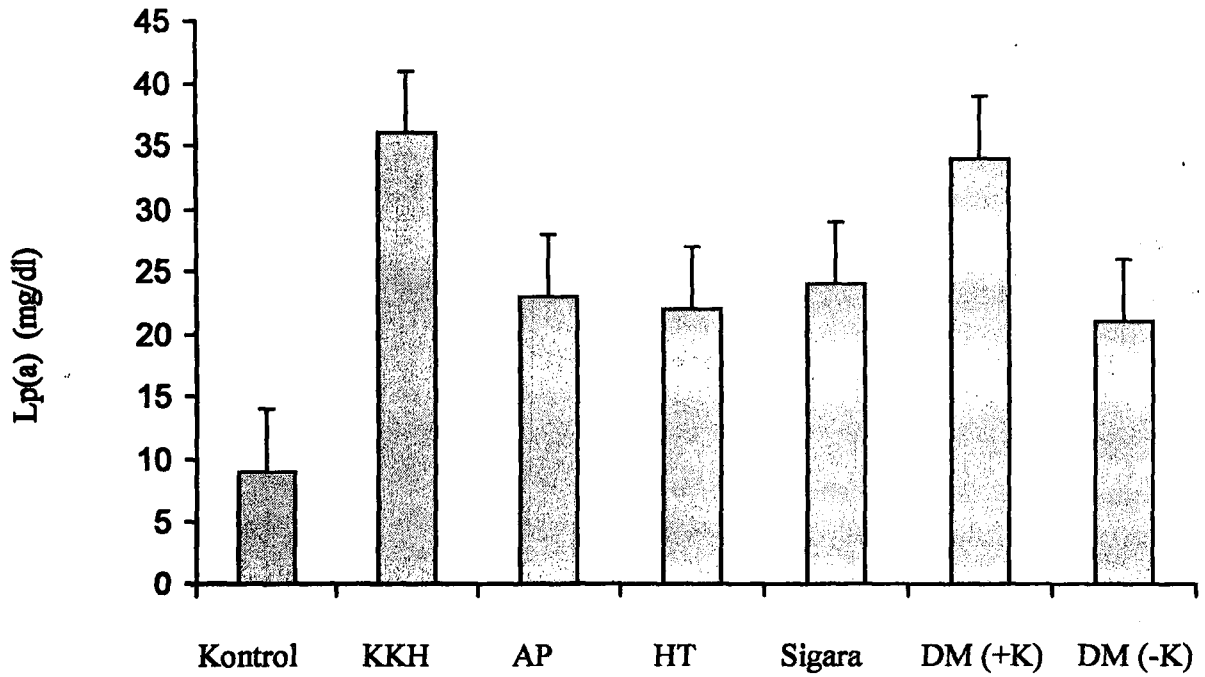
Şekil 19. Kontrol ve hasta gruplarda HDL düzeyleri

HDL düzeyleri, KKH'larında 33.96 ± 6.79 mg/dl olup kontrol grubu 51.90 ± 9.11 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 37.93 ± 7.16 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), hipertansiyon hastalarında 37.95 ± 8.14 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 37.26 ± 8.36 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 35.15 ± 6.61 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 39.60 ± 6.57 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$) (Şekil 19).



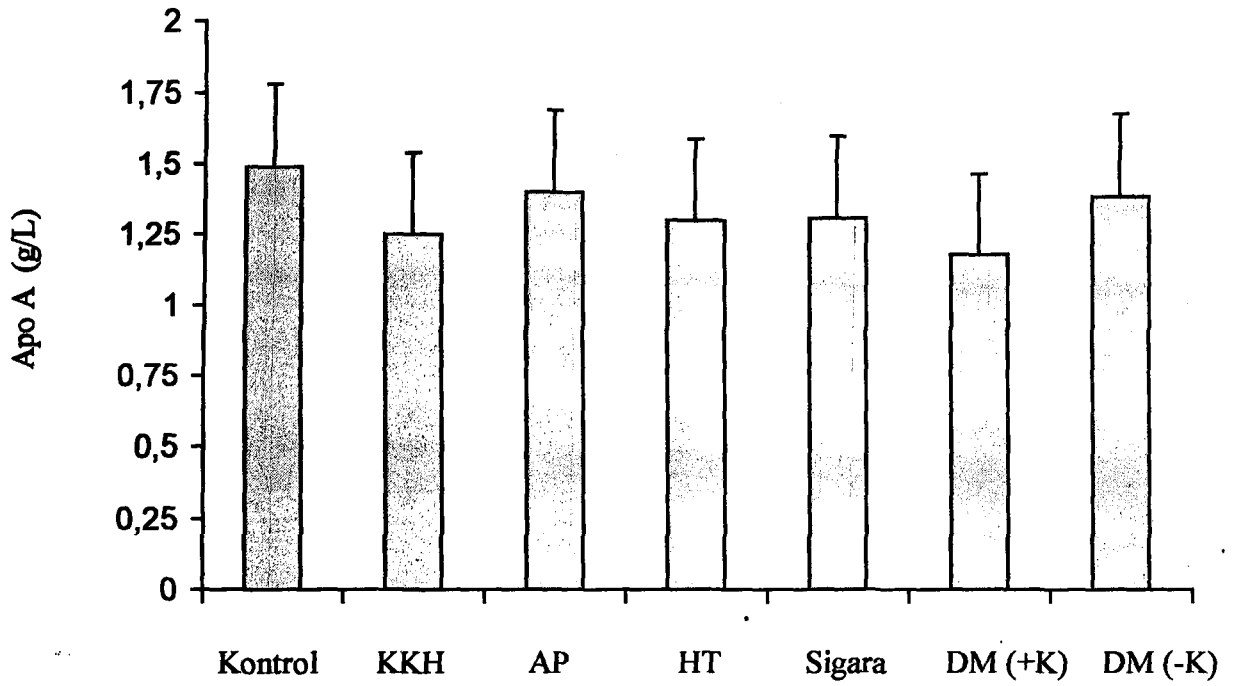
Şekil 20. Kontrol ve hasta gruplarda VLDL düzeyleri

VLDL düzeyleri, KKH'larında 40.93 ± 9.61 mg/dl olup kontrol grubu 21.80 ± 8.23 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 26.91 ± 7.29 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmemiştir ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 27.18 ± 8.40 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır ($p > 0.05$), sigara içenlerde 24.80 ± 8.59 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmemiştir ($p > 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 34.60 ± 9.80 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), komplikasyon içermeyen DM'li hastalarda 25.70 ± 6.65 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermemektedir ($p > 0.05$) (Şekil 20).



Şekil 21. Kontrol ve hasta gruplarda Lipoprotein (a) düzeyleri

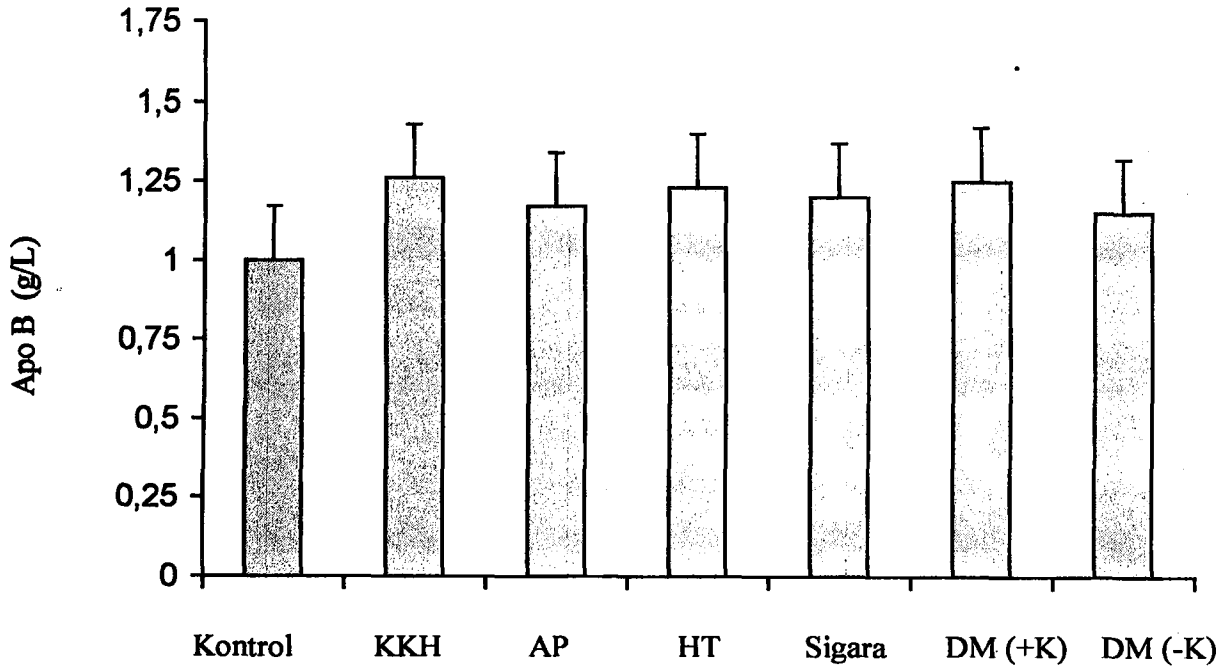
Lp(a) düzeyleri, KKH'larında 35.71 ± 6.04 mg/dl olup kontrol grubu 8.60 ± 4.30 mg/dl ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$), AP hastalarında 23.16 ± 4.46 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p < 0.05$), hipertansiyon hastalarında 22.05 ± 6.37 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir ($p < 0.05$), sigara içenlerde 24.40 ± 5.90 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 34.45 ± 5.78 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0.05$), komplikasyon içermeyen DM'li hastalarda 21.40 ± 4.24 mg/dl olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 21).



Şekil 22. Kontrol ve hasta gruplarda Apo A düzeyleri

Apo A düzeyleri, KKH'larında 1.25 ± 0.27 g/L olup kontrol grubu 1.49 ± 0.30 g/L ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p < 0.05$), AP hastalarında 1.40 ± 0.28 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermemektedir ($p > 0.05$), hipertansiyon hastalarında 1.30 ± 0.28 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$), sigara içenlerde 1.31 ± 0.27 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ($p < 0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 1.18 ± 0.24 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 1.39 ± 0.29 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p > 0.05$) (Şekil 22).

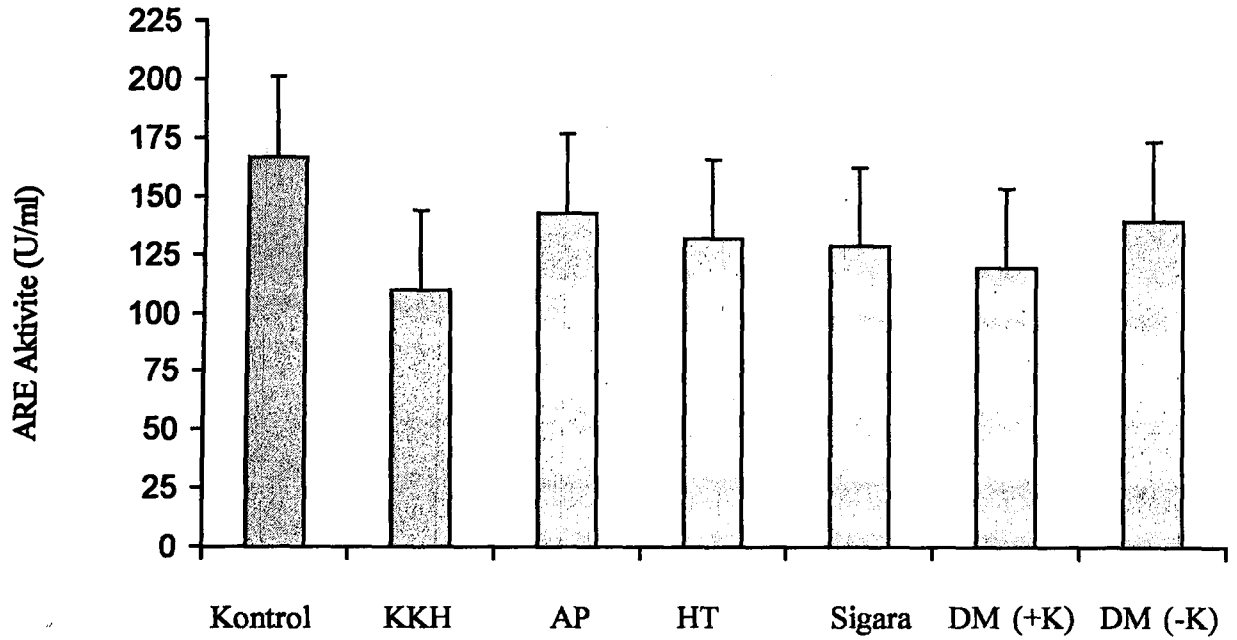
Apo B düzeyleri, KKH'larında 1.26 ± 0.22 g/L olup kontrol grubu 1.00 ± 0.18 g/L ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir



Şekil 23. Kontrol ve hasta gruplarda Apo B düzeyleri

($p<0.05$), AP hastalarında 1.17 ± 0.19 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır ($p>0.05$), hipertansiyon hastalarında 1.23 ± 0.17 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p<0.05$), sigara içenlerde 1.20 ± 0.18 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir ($p<0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 1.25 ± 0.21 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermektedir ($p<0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 1.15 ± 0.17 g/L olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 23).

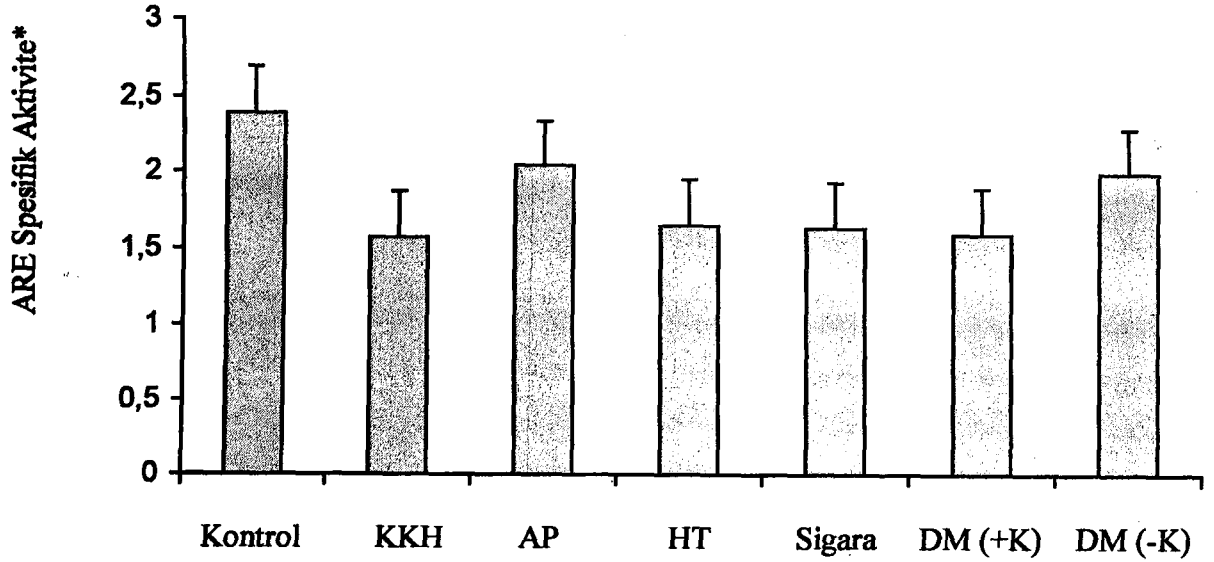
ARE aktivite düzeyleri, KKH'larında 110.84 ± 31.99 U/ml, olup kontrol grubu 167.77 ± 38.23 U/ml ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), AP hastalarında 143.63 ± 37.41 U/ml, olup kontrol grubu ile



Şekil 24. Kontrol ve hasta gruplarda ARE aktivite düzeyleri

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermemektedir ($p>0.05$), hipertansiyon hastalarında 132.10 ± 34.55 U/ml, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$), sigara içenlerde 129.40 ± 33.83 U/ml, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p<0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 120.30 ± 33.06 U/ml, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 140.60 ± 37.71 U/ml, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 24).

ARE spesifik aktivite düzeyleri, KKH'larında 1.57 ± 0.32 U/mg protein, olup kontrol grubu 2.39 ± 0.41 U/mg protein ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), AP hastalarında 2.04 ± 0.35 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük bulunmamıştır ($p>0.05$), hipertansiyon hastalarında 1.65 ± 0.33 U/mg



Şekil 25. Kontrol ve hasta gruplarda ARE spesifik aktiviteleri *U/mg protein protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$), sigara içenlerde 1.63 ± 0.31 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir ($p<0.05$), komplikasyonlu DM'li hastalarda 1.59 ± 0.29 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiştir ($p<0.05$), komplikasyonsuz DM'li hastalarda 1.99 ± 0.30 U/mg protein, olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermemektedir ($p>0.05$) (Şekil 25).

Fenotipi belirlemede PON1(+NaCl) aktivitesinin ARE aktivitesine oranı kriter olarak alınmıştır (51). Bu oranın düşük olduğu (0.071-1.379) fenotipik KKH'larında (Fenotip A; %47.5) serum PON 1 aktivitesi ile ölçülen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Bu oranın yüksek olduğu (2.770-3.990) fenotipik KKH'larında (Fenotip B; %15) serum PON 1 aktivitesi ile serum HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$, $r=0.588$).

Tablo 12. Düşük ve yüksek aktivite fenotipli (PON1 (+NaCl)/ARE) KKH'larında PON1 aktiviteleri ile diğer lipid parametreleri arasındaki ilişki (a=p<0.05, b=p>0.05).

	Yüksek aktivite fenotipliler		Düşük aktivite fenotipliler	
		r		r
PON1 aktivite (U/L)	195.41±22.01	1.00	153.17±21.47	1.00
ARE aktivite (U/ml)	95.18±15.94	0.387 ^b	125.39±16.11	0.396 ^b
Lp(a) (mg/dl)	28.28±7.43	0.063 ^b	36.14±7.38	-0.063 ^b
Apo A (g/L)	1.30±0.30	0.205 ^b	1.31±0.24	0.096 ^b
Apo B (g/L)	1.28±0.88	-0.377 ^b	1.24±0.96	-0.054 ^b
Kolesterol (mg/dl)	203.85±39.85	-0.223 ^b	217.71±11.20	-0.247 ^b
Trigliserid (mg/dl)	139.00±38.37	-0.249 ^b	147.57±36.85	-0.235 ^b
HDL (mg/dl)	39.28±7.88	0.588 ^a	33.14±5.08	0.329 ^b
LDL (mg/dl)	113.57±49.83	0.017 ^b	145.42±49.37	-0.270 ^b
VLDL (mg/dl)	27.71±7.82	-0.207 ^b	29.42±7.50	-0.294 ^b

Tablo 13. PON1/ARE fenotiplerinin kontrol ve hasta gruplarındaki dağılımları.

	Fenotip A 0.071-1.379		Fenotip AB 1.380-2.769		Fenotip B 2.770-3.990	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	15	37.50	18	45.00	7	17.50
KKH	38	47.50	30	37.50	12	15.00
Anj. Pek.	10	33.33	13	43.33	7	23.33
Hipertansiyon	7	35.00	9	45.00	4	20.00
Sigara	6	40.00	7	46.66	2	13.33
DM (+Komp)	7	35.00	10	50.00	3	15.00
DM (-Komp)	6	30.00	9	45.00	5	25.00

5. TARTIŞMA

Yapılan araştırmalara göre tüm dünyada beklenen yaşam süresinin giderek kısaldığı tespit edilmiştir. Sebepler araştırıldığında ise en önemli nedenin ani ve süregen hastalıklar olduğu saptanmıştır. Bu hastalıklar incelendiğinde KKH ve ilgili konvansiyonel risk faktörlerinin ilk sırada yer aldığı görülmüştür. Morbidite ve mortalite yönünden dünyada en önemli yer tutan KKH, ülkemizde de en önemli mortalite nedenidir. ABD’de ve ülkemizde sağlık harcamalarına büyük miktarlarda pay ayrılmakta olduğu düşünülürse olayın çok yönlü olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizdeki yapılan çalışmalar, ABD’deki çalışmalarla benzerlik göstermekte ve hastalıklara bağlı ölümler incelendiğinde, KKH’nın birinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. Bu nedenle KKH’na neden olan risk faktörleri ve korunma yollarının bilinmesi çok önemlidir. Birçok kronik hastalığın sonucunda, KKH’nın olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (10, 20). Bunlar arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, anjina pectoris önemli yer tutmaktadır. Ayrıca diğer nedenler arasında sigara içimi, hiperlipidemi, yaşam tarzı gibi konvansiyonel risk faktörleri de bulunmaktadır. Daha önce tüm dünyada KKH’nın en önemli nedeni hiperlipidemi olduğu düşünülürken, son zamanlarda yapılan çalışmalar daha başka risk faktörlerinin de olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hiperlipidemi açısından bakıldığında, serum kolesterol düzeyleri ile KKH gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu, erken epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (1). Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda serum kolesterol düzeyleri A.B.D., Finlandiya, Hollanda, İtalya gibi ülkelerde yüksek, Japonya’da daha düşük olduğu belirlenmiştir (20).

Yapılan çalışmalarda, yüksek kolesterol düzeylerine sahip ülkelerde mortalite ve KKH oranı yüksek olarak bulunmasına karşın, Ülkemiz ve Japonya gibi çeşitli

ülkelerde kolesterol düzeylerinin düşük olmasına rağmen, KKH kaynaklı mortalite oranının yüksek olması, serum kolesterol yüksekliği dışında başka etkenlerin de varlığını ortaya koymaktadır. Bu çalışmada KKH ve etiyolojik risk faktörünü taşıyan bireylerde antioksidan bir enzim olan PON1 aktivitesi ile diğer lipid parametreleri arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmayı ve serum PON1 ve ARE aktivite düzeylerinin KKH'nın biyokimyasal bir belirteci olarak laboratuvarımızda çalışılmasını sağlamayı amaçladık. Son zamanlarda KKH'nın erken tanısı için birçok yeni risk faktörleri araştırılmaktadır. Yeni risk faktörlerinin tespit edilmesi KKH sıklığının erken teşhisi ve tedavisi açısından çok büyük önem taşımaktadır. Serum PON1 ve ARE aktivite düzeylerindeki azalmanın KKH ve etiyolojik faktörlerinde bir risk faktörü olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Total oksidan-antioksidan sistemlerde değişimlerin KKH riskini ciddi anlamda etkilediği belirtilmektedir (67). KKH ve etiyolojik risk faktörlerinde HDL yapısındaki antioksidan bir enzim olan PON1 ve ARE aktivite düzeylerindeki değişimlerin saptanması, KKH ile PON1 enzimi arasındaki ilişkiyi de ortaya koyacaktır.

Çalışmadaki gruplar, koroner anjiyografi ile belirlenmiş veya daha önce MI geçirmiş KKH grubu, sağlıklı sigara içenler grubu, hipertansiyon hastaları grubu, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz NIDDM hasta grupları, anjina pectoris hasta grubu ve tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan oluşmaktadır.

PON1 aktivitesi, ailesel hiperkolesterolemi, DM ve renal hastalıklarda azalmaktadır. PON1 aktivitesindeki azalma, hiperkolesterolemi ve HDL içeriğindeki değişiklikler sonucu oluşmaktadır (66). PON1, LDL oksidasyonunu yavaşlatmakta ve LDL'nin proinflatuar ve proaterosklerotik özelliklerini azaltmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda lipid peroksidlerinin, PON1 aktivitesini inhibe ettiği

gösterilmiştir (63). İnsan serumundaki PON1 aktivitesi HDL ile ilişkili olup, aktivitesi dolaşımdaki HDL düzeylerini etkileyen hastalık durumlarında azalmaktadır (65).

Mackness ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada KKH'larında PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayup ve arkadaşları (7) MI'lı hastalarda serum PON1 aktivitesini sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır. McElveen ve arkadaşları (74) ise KKH'larında yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, serum PON1 aktivitesini hasta olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada serum PON1 aktivite ve spesifik aktiviteleri KKH olanlarda (173.48 ± 42.88 U/L, 2.47 ± 0.52 U/mg protein) sağlıklı kontrol grubuna (253.82 ± 51.14 U/L, 3.62 ± 0.62 U/mg protein) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 5). ARE aktivite ve spesifik aktiviteleri KKH olanlarda (110.84 ± 31.99 U/ml, 1.57 ± 0.32 U/mg protein) sağlıklı kontrol grubuna (167.77 ± 38.23 U/ml, 2.39 ± 0.41 U/mg protein) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 8).

DM gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve önemi giderek artmaktadır. ABD'de yapılan çalışmalar, tip II DM tanısı almış hasta sayısının sürekli bir artış gösterdiğini ve 1990-1991 yıllarında 6.7 milyona ulaştığını göstermiştir. Günümüzde, neredeyse 20 erişkin bireyden birine diabet tanısı konmaktadır. Diabeti saptanamamış olanlar da istatistiklere katılırsa bu oran muhtemelen 10 kişide bire yakındır (41). Diabet, kırsal topluluklarda henüz nadir olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerin şehir nüfusunda giderek artmaktadır 1995 yılı itibarı ile dünya nüfusunun % 4'ü diabetli iken, bu rakamın 2025 yılında %

5.4 seviyesine tırmanacağı tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde diabet oranındaki artışın daha da hızlı olacağı ve erişkin toplumdaki diabetli sayısının 30 yılda % 170 artacağı bildirilmektedir (52). DM uzun süreli kronik bir hastalık olduğundan, süreç içerisinde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Diabetli hastaların ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alan kardiyovasküler hastalık risk artışı glisemik kontrol, kan basıncı ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur (33). DM, antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler ve artmış oksidan stres ile ilişkilidir (100). Maxwell ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmada, persistan hipergliseminin lokal serbest radikal üretimine ve proteinlerin glikolizasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, iyi tedavi edilmeyen tip II DM'da serum antioksidan aktivitenin koruyucu etkisinin azaldığını saptamışlardır. Abbott ve arkadaşları (1) diabetin komplikasyonlarından olan retinopati ve hipertansiyon gelişen diabetiklerde izlenen düşük serum PON1 aktivitelerinin, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklandığı belirtilmektedir. Birçok çalışmada NIDDM'li hastalarda serum PON1 aktivitesini sağlıklı kontrollere göre önemli derecede düşük bulmuşlardır (1, 66, 99). Gürsu ve ark. (38) yaptıkları çalışmada diabetik nefropati gelişmiş komplikasyonlu diabetik hastalarda serum PON1 aktivite ve spesifik aktivite düzeylerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ikeda ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada, retinopatili NIDDM hastalarında, komplikasyonsuz NIDDM'li hastalara göre serum PON1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Patel ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada DM ile PON1 arasında bir ilişki olabileceğini araştırmışlar ve bu çalışmalarında streptozotosin ile DM oluşturulmuş ratlarda serum PON1 aktivitesini sağlıklı kontrol grubunun % 36'sı kadar azaldığını bulmuşlardır..

Sigara içimi, KKH ve diyabet gibi diğerkronik hastalıklarla doğrudan ilişkili bilinen risk faktörlerindendir. Yapılan çalışmalarda sigaranın bir çok etki mekanizması olduğu gösterilmiştir. Sigarada bulunan karbonmonoksit ve nikotinin ikisi birden KKH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Nikotin aterosklerotik süreçte ve koroner olayların gelişmesine çeşitli mekanizmalarla yol açarak etkili olmaktadır. Nikotin, lipid metabolizmasını ve koagülasyonu etkileyerek ateroskleroz oluşumuna ve ilerlemesine neden olmaktadır. Sigaranın diğerbir etki mekanizması da, KKH için bir risk faktörü olarak kabul edilen plazma fibrinojen düzeyini artırması olduğu gösterilmiştir. Sigara KKH riskini arttırmakta ve bu hastalıktan kaynaklanan ölümlerin % 70'inden fazlasında ve ani ölümlerde risk arttırıcı faktör olarak rol alır. Sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda, KKH'ndan ölüm riskinde % 50 kadar azalma olmaktadır (56). Sigara içimi antioksidatif defans mekanizmalarını zayıflatarak reaktif oksijen radikallerinin üretimine neden olmadan, oksidatif stresi artırabilmektedir. Oksidatif stres sigara içimi ile birlikte görülen majör bir patolojik mekanizma olup, belirgin olarak lipid peroksidasyonu yapmaktadır (95). Nishio ve arkadaşlarının (81) yaptıkları in vitro çalışmalarda, sigaranın PON1'in enzimatik aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Diğeryandan sigara içimi ile serum lipid peroksiditleri arasındaki pozitif ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Gürsu ve ark. (39) yaptığı çalışmada sigara içenlerde PON1 aktivite düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Yaptığımız bu çalışmada da aşırı sigara içenlerde PON1 aktivite (184.40 ± 37.52 U/L) ve spesifik aktivitelerinin (3.08 ± 0.51 U/mg protein) kontrol grubuna (253.82 ± 51.14 U/L, 3.62 ± 0.62 U/mg protein) göre önemli oranda düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 8). Yaptığımız bu çalışmada aşırı sigara içenlerde ARE aktivite

(129.40±33.83 U/ml) ve spesifik aktivitelerinin (1.63±0.31 U/mg protein) kontrol grubuna (167.77±38.23 U/ml, 2.39±0.41 U/mg protein) göre önemli oranda düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 8).

Bostom ve arkadaşları (11) yaptıkları çalışmada sigara içenlerde Lp(a) düzeylerinin ve KKH gelişme riskinin önemli ölçüde arttığını saptamışlardır. Yapılan araştırmalarda sigara içenler ile içmeyenlerin diğer lipid parametreleri karşılaştırıldığında, sigara içenlerde LDL kolesterolün oksidasyona duyarlılığının arttığını, okside LDL ve VLDL düzeyleri artmış, HDL kolesterolün düzeylerinin ise azalmış olduğu tespit edilmiştir (77).

McLean ve arkadaşları (75) Lp(a)'nın plazminojen ile homojenite gösterdiğini ancak fonksiyonel olarak farklı olduğunu göstermişlerdir. Tamura ve arkadaşları (102) yaptıkları çalışmada yüksek Lp(a) düzeyleri ve KKH olan kişilerde hastalığın ilerlemesini önlemek için Lp(a) düzeylerinin azaltılmasının gerekliliği belirtilmiştir. Bostom ve arkadaşları (11) yüksek düzeyde Lp(a) seviyelerine sahip olan kişilerde KKH sıklığının arttığını ve yükselmiş Lp(a) düzeyleri ile KKH'nın ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yapılan bir çok çalışmada KKH'larında serum Lp(a) düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulmuşlardır (40, 86). Bu tez çalışmasında Lp(a) düzeyleri KKH'larında (35.71 ± 6.04 mg/dl), sağlıklı kontrol grubuna (8.60 ± 4.30 mg/dl) göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.05) (Tablo 8). Lp(a), yapısında -SH grubu içeren bir protein molekülü olduğu için oksidatif strese en önemli hedeflerden biri durumundadır. KKH'da oksidatif hasara bağlı olarak lipid ve lipoproteinlerin düzeylerinin değişeceği ve lipid peroksidasyonu yıkım ürünleri, hücre ve dokulardaki oksidatif stres ile birlikte patofizyolojik oluşumları destekleyeceği belirtilmektedir. MDA ve

4-hidroksinonenal gibi lipid peroksidasyon yıkım ürünlerinin çeşitli enzimlerin –SH gruplarıyla reaksiyona girdiğini, aktivitelerini azalttığını ve Lp(a) gibi proteinlerin serum düzeylerinin yükseldiğini bildirmişlerdir (40).

Yüksek serum Lp(a) düzeylerinin, aterosklerotik hastalıklar ile ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen vasküler komplikasyonlu diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Erem ve arkadaşları (25) yaptıkları çalışmada anjiopatili ve anjiopatisiz NIDDM'li hastalarda Lp(a) düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Lp(a) düzeyleri incelendiğinde ise DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna (8.60 ± 4.30 mg/dl) oranla daha yüksek olduğu, ayrıca komplikasyonlu grupta (34.45 ± 5.78 mg/dl) komplikasyon içermeyen gruba (21.40 ± 4.24 mg/dl) göre daha artmış olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 8). James ve arkadaşları (46) yaptıkları çalışmada Lp(a) düzeyleri DM'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bazı araştırmacılar, NIDDM'li hastalarda düşük Lp(a) konsantrasyonlarının olduğunu tanımlamışlardır (48). Kolesterol yüksekliği durumunda serum Lp(a) düzeyinde de artış olabileceği ileri sürülmektedir (94). NIDDM hastalarında dislipoproteineminin aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (53).

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının >140 mmHg, diastolik kan basıncının >90 mmHg olmasıyla meydana gelmektedir. Sistemik hipertansiyon toplumda oldukça sık görülen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni ve tüm ölüm sebeplerinin yarısından fazlasını oluşturan koroner, serebral ve renal vasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür (50).

KKH için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon, vasküler endotelial disfonksiyona yol açarak, vazodilatatör yanıtı azaltmakta ve bunlara bağımlı olan mekanizmaları aktive ederek ateroskleroza neden olmaktadır. Hipertansiyon antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler ve artmış oksidan stres ile ilişkilidir (100). Gerhard ve arkadaşlarının (35) yaptıkları çalışmada, hipertansif kişilerde endotele bağımlı vazodilatasyonda önemli miktarlarda kayıp olduğu, bu olayın sonucu olarak da kronik ilerleyici vasküler hastalıklar ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Sistolik ve diastolik kan basıncındaki artış ile KKH mortalitesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmıştır (93). Cohen ve arkadaşları (19) tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonlu olgularda Lp(a) ve diğer lipid parametrelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.

Ferri ve arkadaşları (26) yaptıkları çalışmada dislipidemisi olan hastalarda endotelin düzeylerini incelemişler ve hipertansiflerde sağlıklı kişilere göre seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Kan basıncı ile anlamlı bir korelasyon gösteren risk parametrelerinin total kolesterol ve trigliseridler olduğu gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda da sağlıklı bireylere oranla hipertansiflerde Lp(a) ve diğer lipid parametrelerinin arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Lp(a) ve diğer lipid parametrelerindeki artış, vasküler endotel tabakasının yapısını bozmaktadır. Vasküler endoteldeki bu değişiklikler, damar elastikiyetinin kaybolmasına ve periferik direnci artırarak dolayısı ile hipertansiyonu meydana getirmektedir. KKH'da olduğu gibi hipertansif hastalarda da PON1 ile ARE aktivite ve spesifik aktiviteleri sağlıklı kontrol grubuna oranla düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır.

Anjina pektoris, miyokardın oksijen desteği ile ihtiyacı arasındaki dengesizlikten meydana gelen iskemik durumun yansıması olduğu gösterilmiştir.

Sonucu, KKH olan ve geniş bir spektruma sahip olan sürecin ani ve başlangıç safhası anjina olarak tarif edilmektedir. Anjina pektoris, bazı lipid parametreleri ve akut faz reaktanları ile birlikte çeşitli biyokimyasal parametrelerin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (36). Anjina pektorisli hastalarda serum Lp(a) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (21).

Hiperlipidemik olgular incelendiğinde özellikle LDL kolesterolün okside olarak damar cidarında aterom plağı oluşturduğu, buna bağlı olarak etkilenen damarlarda kan dolaşımının azaldığı ve tüm bu olayların sonucu olarak, iskemi meydana geldiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. KKH'nın ani başlangıç evresi olan anjina pektoris ile hiperlipidemi arasındaki ilişki araştırıldığında Lp(a) ve diğer aterojenik olarak bilinen lipid parametrelerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir (22). Çalışmamızda anjina pektorisli olan hastalarda PON1 ile ARE aktivite ve spesifik aktivite düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Serum PON1 (+NaCl)/ARE polimorfizmine ilişkin bir çalışma Türkiye'de Karakaya ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada fenotip belirlemesi 1 M NaCl ile stimüle edilen ve PON1(+NaCl)/ARE aktivitesi oranına göre tespit edilmiştir (51).

PON1 geni 7. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (68). PON1 Arg (192)→Gln ve Met (55)→Leu olmak üzere iki polimorfizm göstermektedir. Bunlardan ilki, allozimlerin PON'a karşı farklı katalitik aktivite göstermelerinden sorumludur. Proteinin 192. pozisyonundaki Arg'nin olması yüksek aktivite PON'u (B), aynı pozisyonundaki Gln ise düşük aktivite PON'u (A) belirtmektedir. Düşük aktivite homozigot AA, ara aktivite heterozigot AB ve yüksek aktivite homozigot BB

olmak üzere 3 fenotip ve genotip tanımlanmış olup en az görüleni homozigot BB'dir. PON1 aynı zamanda polimorfizm göstermeyen ARE aktivitesine de sahiptir (2, 23). 55. ve 192. kodonlardaki yaygın PON1 polimorfizmi, PON1'in çeşitli substratlara karşı in vitro katalitik aktivitesindeki bireyler arası farklılıkların temelini teşkil etmektedir (67).

Mackness ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KKH'ları ile sağlıklı kontrol grubu arasında PON1 55 ve 192 polimorfizmlerinde farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. PON1 aktivitelerindeki düşüklüğe bağlı olarak LDL kolesterolün oksidasyonunun önlenmesinin azalması, KKH'larında PON1 aktivite düzeylerinin saptanması, polimorfizmin belirlenmesinden daha önemli olabileceğini göstermiştir (60). Japonlarda yapılan bir çalışmada, 75 KKH'sı ile 115 kontrol grubu karşılaştırıldığında PON1 Arg'nin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. KKH olan ve olmayan Asya Hintlilerinde yapılan benzer bir çalışmada, kontrol grubuna göre KKH'larının PON1 Arg alleline sahip bireylerin daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu veriler PON1 Arg'nin bazı popülasyonlarda KKH için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (5).

Geldmacher ve arkadaşları tarafından yapılan enzim polimorfizmi ve etnik gruplar arası farklılığa ilişkin çalışmada PON1 aktivitesinin unimodal, bimodal veya trimodal dağılım gösterebileceği belirtilmiştir (34). Karakaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KKH'larında ve sağlıklı kontrol grubunda fenotip dağılımında, trimodal bir dağılım olduğunu tespit etmişlerdir (52). PON1 enzim polimorfizmine dayalı çalışmalarda düşük aktiviteli PON1 fenotipi taşıyan bireylerin KKH olma risklerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle gelecekte PON1 polimorfizmi KKH'nın erken safhada ortaya çıkartılıp teşhis edilmesi

açısından önem arz edecektir. Biyokimyasal açıdan düşünüldüğünde halen birçok biyokimyasal parametre teşhis için kullanılmaktadır. Kullanılan parametreler arasında spesivitesi ve sensivitesi yüksek olan, ayrıca erken teşhis imkanı veren parametreler klinik açıdan daha kıymetli olmaktadır.

KKH'larında HDL ($r=0.265$), trigliserid ($r=-0.404$) ve VLDL ($r=-0.350$), anjinalı hastalarda LDL ($r=-0.372$), sağlıklı sigara içenlerde VLDL ($r=-0.375$), komplikasyonlu diabetli hastalarda LDL ($r=-0.467$) ile komplikasyonsuz diabetli hastalarda LDL ($r=-0.473$) düzeyleri ile serum PON1 aktivitesi arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişkinin mevcudiyeti saptandı ($p<0.05$). Lipid düzeylerindeki bu değişiklikler, bu hastalıklarda lipid metabolizmasındaki patolojilerden kaynaklanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar PON1'in, KKH'nın teşhisinde çok önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur. KKH ve KKH etiyolojik risk faktörlerini taşıyan bireylerde PON1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamıza bu açıdan bakıldığında PON1'in, KKH'nın teşhisinde önemli bir biyokimyasal parametre olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan bu çalışmada PON1 aktivitelerinde düşmenin görülmesi KKH yatkınlığını arttırmaktadır. Serum Lp(a) düzeylerinin de KKH ve etiyolojik risk faktörlerini taşıyan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, serum PON1 aktivite ve spesifik aktivite düzeylerinin düşüklüğü ve serum Lp(a) düzeylerinin yüksekliği KKH açısından risk oluşturmaktadır. PON1, KKH ve diğer hastalıkların gelişiminde etiyolojik bir faktör olarak üzerinde çalışılması gereken bir parametredir.

7. KAYNAKLAR

1. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity concentration and phenotype distribution in Diabetes Mellitus and its relationship serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1812-1818.
2. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: Gln or Arg position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1991; 40: 277-282.
3. Aono H, Ito M, Ozawa H, Waki T, Magari Y, Bello MC, Rodoriguez. Lipoprotein (a) concentrations in healthy subjects in the Dominican Republic. Comparison with Japanese. *Jpn Heart J* 1999; 1: 65-70.
4. Aro A. Macroangiopathy in type II diabetes. *Acta Endocrinol* 1984; 262:75-78.
5. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999; 5: 381-386.
6. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parao SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for Paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101(8): 1581-1590.
7. Ayup A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 330-335.
8. Bakan İ. Plazma leptin düzeylerinin kan basıncı, renin anjiotensin aldosteron sistemi ile ilişkisi, renal fonksiyonlardaki rolü ve kan basıncına etkili diğer parametrelerle karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, 2002.
9. Benowitz NL. Health and public policy implications of the 'low yield' cigarette. *N Engl J Med* 1989; 320: 1619-1621.
10. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 24; 159(10): 1077-1080.

11. Bostom G, Cupples LA, Janner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *JAMA* 1996; 276: 544-548.
12. Brown MS, Golstein JL. Plasma lipoproteins: teaching old dogmas new tricks. *Nature* 1987; 330: 111-114.
13. Cannon CP. Management of acute coronary syndromes: Linking biochemical, pathologic and clinical events in acute coronary syndromes. Humana Press, Totowa, New Jersey. 1999; 19.
14. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93 (1A): 13-17.
15. Carlson LA. Fish Eye Disease: a new familial condition with massive corneal apocities and dyslipoproteinemia. Clinical and laboratory studies in two afflicted families. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 41-53.
16. Carlson LA, Holmquist L. Evidence for deficiency of high density lipoprotein Lecitin Cholesterol Acyltransferase Activity (alfa-LCAT) in Fish Eye Disease. *Acta Med Scand* 1985; 218: 189-196.
17. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1998; 223: 405-418.
18. Castelli WP. The triglyceride issues a view from Framingham. *Am Heart J* 1996; 112: 432-437.
19. Cohen RA, Zimay KM, Haudenschild CC, Cunningham LD. Loss of selective endothelial cell vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. *Circ Res* 1995; 63: 903-910.
20. Çıkım G. Koroner kalp hastalarında dislipidemi ile yeni risk faktörlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, 2002.

21. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, Sharma SK, Dube G, Marcovina SM, et al. Lipoprotein (a) and inflammation in human coronary atheroma; association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2035-2042.
22. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: The cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363.
23. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-1138.
24. Endoh K, Leung FW. Effect of smoking and nicotine on the gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology* 1994; 107: 864-878.
25. Erem C, Değer O, Bostan M, Örem A, Sönmez M, Ulusoy Ş, Telatar M. Plasma lipoprotein (a) levels in Turkish NIDDM patients with and without vascular diabetic complications. *Acta Cardiol* 1999; 203-207.
26. Ferri C, Bellin C, Desideri G. Elevated plasma endothelin-I levels as an additional risk factor in non-obes essential hypertensive patients with metabolic abnormalities. *Diabetologia* 1997; 40(1): 100-102.
27. Fielding JE. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313: 491-498.
28. Fletcher GF. How to implement physical activity in primary secondary prevention. A statement for health care professional from the task force on risk reduction. American Heart Association: *Circulation* 1997; 96: 355-397.
29. Forrester JS, Merz NB, Bush TL. Task force fourth efficacy of risk factor management. *JACC* 1996; 27: 991-1006.
30. Furlong CE, Richter RJ, Chapline C, Crabb JW. (1991). Purification of Rabbit and Human Serum Paraoxonase. *Biochemistry* 30: 10133-10140.
31. Fuster V, Fayad ZA, Bodiman JJ. Acute coronary syndromes: biology: *Lancet* 1999; 353: 355.

32. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, Ka Du BN. Purification of human serum Paraoxonase/Arylesterase. Evidence for one esterase catalysing both activities. *Drog Metab Dispos* 1991; 19: 100-106.
33. Garber AJ. Vascular disease and lipids in diabetes. *Medical Clinics of North America* 1998; 82: 931-948.
34. Geldmacher V, Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *American Journal of Physical Anthropology* 1983; 62: 235-241.
35. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ. Aging progressively impairs endothelium dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27: 849-853.
36. Giroud D, Li JM, Urban P. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-730.
37. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ. HDL cholesterol and cardiovascular disease four prospective American studies. *Circulation* 1989; 78: 8-15.
38. Gürsu MF, Özdin M. Lipoprotein (a) düzeyleri ile paraoksonaz (PON1) aktivitelerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz tip 2 diabetik (NIDDM) hastalarda araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2002; 7: 720-726.
39. Gürsu MF, Özdin M. Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2002; 7: 732-737.
40. Gürsu MF, Çıkım G, Aydın S, Kılıç N. Lipoprotein(a) ile lipid peroksidasyon düzeylerinin koroner kalp hastalarında araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2001, 6: 466-471.
41. Harris ML. Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med* 1995; 18: 231-239.
42. Hodgson E, Dautherman WC. *Metabolism of Toxicants*. Elsevier 1980; 88-89.

43. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics risk and coronary heart disease: a public health perspective. *Ann Rev Nutr* 1989; 9: 303-345.
44. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arai K, et al. Serum paraoxonase activity and relationship to diabetic complications in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598-602.
45. İbiş S. Koroner kalp hastası bireylerde serum paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi ile serum lipidleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 1994.
46. James RW, Boemi M, Sirolla C, Amadio L, Fumelli P, Porretto D. Lipoprotein(a) and vascular disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38: 711-714.
47. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality. 15 year follow up of middle aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996; 93: 1372-1379.
48. Joven J, Vilella E. Serum levels of lp(a) in patients with well-controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1991; 265: 1113-1114.
49. Juretic D, Tadijanovic M, Rekic B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clinical science* 2001; 42(2): 146-150.
50. Kaplan N. Systemik hypertension: Mechanism and diagnosis. *Heart disease*. (Ed: E. Braunwald) 1992; 28: 817-846.
51. Karakaya A, Suzen S, Şardaş S, Karakaya AE, Vural N. Analysis of the serum Paraoxonase/Arylesterase polymorphism in a Turkish Population. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 58-61.
52. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.

53. Kosthner GM, Karadi I. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 717-722.
54. Kılıçoğlu AE. Elazığ ve yöresinde ateroskleroz risk faktörlerinin araştırılması ve mutfak alışkanlıklarının iskemik kalp hastalığı gelişimi yönünden önemi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, 2000.
55. La Du BN, Aldkins S, Kuo CL, Lipsig D. Studies on serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interactions* 1993; 87: 25-34.
56. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992; 93(1A): 8-12.
57. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum Paraoxonase Status: A major factor in determining resistance to organophosphates. *J of Toxicol Environ Health* 1993; 40: 337-346.
58. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Gourrentt TJ, Podel ER. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency. *N Engl J Med* 1998; 318: 1720-1728.
59. Liu K, Cuddy E, Pierce GN. Oxidative Status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart J* 1992; 123: 285-290.
60. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1451-1457.
61. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. Is Paraoxonase related to atherosclerosis. *Chem Biol Interactions* 1993; 87:161-171.
62. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS lett* 1991; 286(1-2): 152-154.
63. Mackness MI, Bouiller A, Hennuyer N, Mackness B, Hall M, Tailleux A et al. Paraoxonase activity is reduced by a proatherosclerotic diet in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 232-236.

64. Mackness MI, Durrington PN. Paraoxonase: another factor in NIDDM cardiovascular disease. *Lancet* 1995; 346(30): 856.
65. Mackness MI, Hallam S, Peart T, Warners S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A" esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 82(4): 675-677.
66. Mackness MI, Harty D, Bhatnager D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in Familial Hypercholesterolemia and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
67. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely, PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipid* 1996; 7: 69-76.
68. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipid* 1998; Aug;9(4): 319-324.
69. Mackness MI, Thompson HM, Hardy AR, Walker CH. Distinction between A-esterases and Arylesterases. *Biochem J* 1987; 245: 239-296.
70. Mackness MI, Walker CH. Multiple forms sheep serum A-esterase activity associated with the high density lipoprotein. *Biochem J* 1988; 250: 539-545.
71. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. A-esterase activity in serum a patient with Tangier Disease. *Clin Biochem* 1989; 22: 475-479.
72. Mackness MI, Walker CH, Carlson LA. Low A-Esterase activity in serum of patients with Fish Eye Disease. *Clin Chem* 1989; 4(33): 587-588.
73. Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D. Poor glycaemic control is associated with reduced serum free radical scavenging (antioxodant) activity in NIDDM. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 638-644.

74. Mc Elveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of Paraoxon Hidrolitic Activity in Serum of Patients After Myocardial Infarction. Clin Chem 1986; 32: 671-673.
75. Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 300: 132-137.
76. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, Boerwinle E, Hobbs HH. Relation of plasma lipoprotein (a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 935-940.
77. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. N Engl J Med 1995; 332: 1198-1203.
78. Mueller RF, Hosnung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett RR, Motulsky AG. Plasma Paraoxonase polymorphism. A new enzym assay, population, family, biochemical and linkage studies. Am J Hum. Genet 1983; 35: 393-408.
79. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW et al. Oxidized LDL induces an increasd Apolipoprotein J/PON Ratio. J Clin Invest 1997; 99(8): 2005-2019.
80. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva VR. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. The Journal of Biological Chemistry 2001; 276: 44444-44449.
81. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. Biochem Biophys Res Commun 1997; 236: 289-293.
82. Onat A. Koroner arter hastalığında risk etmenlerini düzeltmenin etkinliği. Türk Kardiyol Dern Arş. 1999; 27: 257-316.
83. Onat A. Halkımızda koroner kalp hastalığının morbidite ve mortalite etmenlerinin nisbi riski. TEKHARF 2000; 25.

84. Onat A. Kan basıncının ölçümü ve klinik değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 339-350.
85. Öbek A. İç hastalıkları. 4. Baskı, Bursa: Güneş kitabevi, 1990; 282-283.
86. Örem A, Değer O, Kulan K, Önder E. Evaluation of lipoprotein(a) as a risk factor for coronary arter disease in Turkish population. *Clin Biochem* 1995; 28: 171-173.
87. Patel BN, Mackness MI, Harty DW, Arrol S, Boot Handford RP, Durrington PN. Serum esterase activities and hyperlipidemia in the streptozotocin diabetic rats. *Biochemica et Biophysica Acta* 1990; 1035: 113-116.
88. Pavcovic E, Simeon V, Reiner E, Sucic M, Lipovac V. Serum paraoxonase and cholinesterase activities in individuals with lipid glucose metabolism disorders. *Chem Biol Interactions* 1993; 13: 337-342.
89. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD. *Harrison's principals of Internal medicine*. 3. Baskı, Mc Graw-Hill Co, USA. 1995: 661-669
90. Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 579-592.
91. Rchoen FJ. Blood vessels in pathologic basis of disease. Cotran SD, Kumar V, Robins S.W.B. Saunders Company Philadelphia 1994: 467.
92. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to LDL oxidation and coronary atherosclerosis in Man. *Lancet* 1992; 339: 1183-1186.
93. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the multipl risk factor intervention trial. *Circulation* 1988; 77: 504-514.

94. Schaffer EJ, Lamon-Fava S, Lenner JL. Lipoprotein (a) levels and risk for coronary heart disease in men. The lipid research clinics coronary primary prevention trial. JAMA 1994; 271: 999-1003.
95. Scheffler EJ, Wiest E, Woehrle J, Otto I, Schulz I, Huber L. Smoking influences the atherogenic potential of low-density lipoprotein. J Clin Invest 1992; 70: 63-268.
96. Silverstein P. Smoking and wound healing. Am J Med 1992; 93 (1A): 22-24.
97. Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein (a) and atherothrombosis. Curr Opin Lipid 1993; 8: 814-820.
98. Sipes IG, Gandolfi AJ. Biotransformation of Toxicant. Casacett and Daull's Toxicology 1993; 98-99.
99. Sözmen EY, Sözmen B, Delen Y, Onat T. Catalase/superoxide dismutase and catalase/paraoxonase ratios may implicate poor glycemic control. Archives of Medical Research 2001; 32: 293-287.
100. Sözmen B, Delen Y, Girgin FK, Sözmen EY. Catalase and paraoxonase in hypertensive type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. Clinical biochemistry 1999; 32:423-427.
101. Sutherland WHF, Walker RJ, Jong SA, Van Rij AM, Phillips V. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1340-1347.
102. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. Br Heart J 1995; 74: 365-369.
103. Tanaka-Kawai H, Yomoda S. Molecular weight and substrate characteristics of human serum arylesterase following purification by Immuno-Affinity Chromatography. Clinica Chimica Acta 1993; 215: 127-138.

104. Thompson GR. Hiperlipidemi El Kitabı. Tamuğur E (Çeviren). 1. Baskı İstanbul: Uycan Yayınları A.Ş. 1991.
105. Van LB, Hama SY, Beer FC, Stafforini DM, Mclntyre TM, Prescott SM, et al. Antiinflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. J Clin Invest 1995; 96: 275-276.
106. Vander Gaag MS, Van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HFJ. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet controlled, randomised intervention study in middle aged man. Atherosclerosis 1999; 147: 405-410.
107. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Fauli KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL. J Clin Invest 1995; 96: 2882-2891.
108. Williams FM, Elaine N, Blain PG. Paraoxonase distribution in Caucasian Males. Clin Biol Interactions 1993; 87: 155-160.

8. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Mersin'in Tarsus ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Tarsus'ta tamamladım. 1987 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp eğitimine başladım ve 1993 yılında mezun oldum. Aynı yıl, Erciş Devlet Hastanesi'nde 14 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. 1994-1999 yıllarında Silifke Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 1999 Nisan TUS sonucunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD'da uzmanlık eğitimi yapmaya hak kazandım. 1999 yılı Ağustos ayında göreve başladım. Kasım 2000'de askerliğimi bedelli olarak Gaziantep'te yaptım. Halen Biyokimya ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım. Orta düzeyde ingilizce bilmekteyim.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ