T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DİSFONKSİYONEL HDL'NİN EKSTRAKRANİAL KAROTİS STENOZU OLAN HASTALARDA KAROTİS DARLIĞI ORANI VE ATEROSKLEROTİK PLAK MORFOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Asist. Dr. Almila ŞENAT

Ankara, 2019

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DİSFONKSİYONEL HDL'NİN EKSTRAKRANİAL KAROTİS STENOZU OLAN HASTALARDA KAROTİS DARLIĞI ORANI VE ATEROSKLEROTİK PLAK MORFOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Asist. Dr. Almila ŞENAT

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özcan EREL

Ankara, 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübesini büyük bir cömertlikle paylaşan, hem tıbbi biyokimya uzmanlığı için mesleki eğitim hem de akademik hayat için oluşturduğu vizyonla sağladığı destekler için ve son olarak bu tezin oluşturulmasından yazımına kadar her aşamada yardımını ve ilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özcan EREL'e

Mesleğe adım atmaya hazırlandığım dört yıl boyunca kendimi her anlamda çok şanslı hissetmemi sağlayan kıymetli hocalarım, Prof., Dr. Fatma Meriç YILMAZ, Prof. Dr. Gülsen YILMAZ, Prof. Dr. Leyla Didem KOZACI, Prof. Dr. Cemile BİÇER, Doç. Dr. Serpil ERDOĞAN, Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU, Doç. Dr. Sevilay SEZER, Doç. Dr. Ceylan BAL, Doç. Dr. Turan TURHAN ve. Dr. Öğr. Üyesi Salim NEŞELİOĞLU'na;

Biyokimya uzmanlığı adına bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bu meslekte yetişmemi sağlayan, aydınlatıcı fikirleri ve yaklaşımları ile örnek olan Ankara Şehir Hastanesi'nin tüm değerli uzmanlarına;

Asistanlık eğitimime başlama sürecimde samimi desteklerini ve anlayışlarını esirgemeyen tecrübelerini aktararak hızlı adapte olmama katkılarını sunan Uzm.Dr. Merve ERGİN ve Uzm.Dr. Murat ALIŞIK ve Uzm.Dr. Ahmet Rıfat BALIK'a

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, karşılıklı saygı ve anlayış içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım; Gamze AVCIOĞLU, Emine Feyza YURT, Gamze GÖK, Suadiye SAĞLAM' a

Çalışmalarımız sırasında ihtiyaç duyduğumuz anda yardımlarını esirgemeyen teknisyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde beni destekleyen ihtiyacım olan desteği sevgi ve şefkatle veren annem Filiz İNCEKAŞ ŞENAT'a ve babam Serdar ŞENAT'a teşekkür ederim.

ALMİLA ŞENAT

2019

ÖZET

Serebrovasküler hastalıklar dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmektedir. Serebrovasküler hastalıklar içinde en sık karşılaşılan neden ise serebral arter stenozlarıdır. Ülkemizde de prevalansı oldukça yüksek olan karotis arter stenozunun oluşum mekanizması koroner arter stenozlarında da olduğu gibi atersklerozdur. Ateroskleroz yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan yavaş ilerleyen kronik bir hastalıktır. Karotis arter dallarında meydana gelen endotel hasarını takiben gelişen ve ilerlemesi hızlanan ateroskleroz oksidatif steresin katkılarıyla daha büyük lezyonlar oluşmasına yol açar. Oksidatif stes ve inflamasyon ateroskleroz pategenezinde birlikte bulunmaktadır.

Dolaşımdaki HDL partikülleri, periferal dokulardan karaciğere doğru gerçekleştirdikleri ters kolesterol transportu nedeniyle anti-aterojenik lipoprotein olarak bilinmektedirler. HDL partiküllerinin proteom kısmı bu partiküllerin anti-oksidan özellikler kazanmasını sağlamaktadır. HDL partiküllerinin anti-oksidan özellikleri HDL partikülü üzerindeki PON enziminden gelmektedir. PON enzimi aterosklerotik lezyonlarda ve dolaşımda, okside olarak moleküller özellikleri değişmiş olan HDL ve LDL partikülleri üzerindeki okside lipit moleküllerini hidroliz ederek lipoproteinlerden uzaklaştırılmasını sağlar.

İnflamatuar sürecin başlaması ile çeşitli mekanizmalar tarafından oksidan moleküller üretilir. Bunların başında MPO enzimi ve ürünleri gelmektedir. MPO aktivitesi sonucu oluşturduğu oksidan moleküller ile HDL partiküllerinde oksidatif bir modifikasyon oluşturmakta ve HDL'nin doğal fonksiyonlarını yerine getirmesini engellemektedir. Bu şekilde modifiye edilmiş HDL partikülleri disfonksiyonel HDL olarak tanımlanmaktadır.

Çalışmamızda, karotis arter stenozu olan hastalarda stenoz oranları ve plak morfolojisi arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırılmıştır. Bu amaçla, oluşturulan kontrol ve hasta gruplarında serumda MPO, PON, ARE, LOOH ve ferrooksidaz ölçümleri gerçekleştirildi. Disfonksiyonel HDL'nin bir göstergesi olarak kabul edilen MPO/PON oranlarının hesaplanarak karotis arter stenozu ve plak morfolojisi ile ilişkisi değerlendirildi.

Sonuç olarak bu çalışmada, stenoz grubunda yükselmiş MPO enzim aktivitesine karşılık, azalmış PON enzim aktivitesi ve yüksek LOOH düzeyleri elde edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, aterosklerozda inflamasyon artışı ile MPO enzim aktivitelerinin

yüksek bulunması, MPO etkisine antagonist çalışana PON enzim aktivitesinin azalması, bundan dolayı aterosklerotik lezyonlar ve dolaşımdaki okside lipoproteinlerin ve okside lipitlerin hidrolizinin azalması sonucunda HDL partiküllerinin disfonksiyonel hale gelmesini tetiklediğini düşünüyoruz. Bu kapsamda, azalmış PON enzim aktivitesi sonucunda PON enziminin substratı olan LOOH düzeylerinin yükselmesi LOOH/PON oranlarının hesaplanarak stenoz grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunması ile gösterilmiştir. Plak morfolojisi ile MPO enzim aktivitesi ve PON enzim aktiviteleri arasındaki ilişki, açıklanan mekanizmaya uyumlu şekilde lezyon yapısı kompleksleştikçe yüksek MPO aktivitelerine karşı azalmış PON aktivitesi korelasyon göstermektedir. Disfonksiyonel HDL'yi değerlendirdiğimiz MPO/PON oranları ile plak morfolojisi arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak, MPO/ARE oranları ile plak morfolojisi arasındaki güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Plak yapısı daha kompleks hale geldikçe MPO/ARE oranlarının giderek yükseldiği saptanmıştır.

Yaptığımız çalışma disfonksiyonel HDL'nin karotis arter stenozunda değerlendirilmesi ve plak morfolojisi ile ilişkisinin olup olmamasının belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Karotis stenozu, plak morfolojisi, Disfonksiyonel HDL, Myeloperoksidaz, Paraoksonaz

ABSTRACT

Cerebrovascular diseases are the second leading cause of death worldwide. The most common cerebrovascular disease is cerebral artery stenosis. The formation mechanism of carotid artery stenosis, which has a high prevalence in our country, is atherosclerosis as well as coronary artery stenosis. Atherosclerosis is a slowly progressive chronic disease that begins in the first years of life. Atherosclerosis, which develops following the endothelial damage in the carotid artery branches and accelerates its progression, leads to the formation of larger lesions with the contribution of oxidative steres. Oxidative stress and inflammation coexist in the atherosclerosis pategenesis.

Circulating HDL particles are known as anti-atherogenic lipoproteins due to the reverse cholesterol transfer they perform towards the liver in peripheral tissues. The proteome portion of the HDL particles also provides these particles with anti-oxidant properties. The anti-oxidant properties of HDL particles come from the PON enzyme on the HDL particle. The PON enzyme hydrolyzes oxidized lipit molecules on HDL and LDL particles whose are altered by being oxidized particles in atherosclerotic lesions and circulating and removes them from lipoproteins.

With the onset of the inflammatory process, oxidant molecules are produced by various mechanisms. MPO enzyme and its products are the leading ones. MPO creates oxidative modification of HDL particles with oxidant molecules formed as a result of MPO activity and prevents HDL from performing its natural functions. Such modified HDL particles are defined as dysfunctional HDL.

In this study, we investigated whether there is a relationship between stenosis rates and plaque morphology in patients with carotid artery stenosis. For this purpose, MPO, PON, ARE, LOOH and ferrooxidase were measured in serum of control and stenosis groups. MPO / PON ratio, which is considered as an indicator of dysfunctional HDL, was calculated and its relationship with carotid artery stenosis and plaque morphology was evaluated.

In conclusion, in this study, increased MPO enzyme activity and decreased PON enzyme activity and high LOOH levels were obtained in stenosis group. According to our results, we think that finding increased inflammation in atherosclerosis and high MPO enzyme activities, decreased activity of PON antagonist to MPO effect, therefore and decreased hydrolysis of circulating oxidized lipoproteins and oxidized lipits in atherosclerotic lesions induce to HDL particles become dysfunctioning of HDL particles.

In this context, the increase in LOOH levels, which is the substrate of PON enzyme as a result of decreased PON enzyme activity, is shown by the higher LOOH / PON ratios in the stenosis group compared to the control group. When the lesion gets more and more complex, The relationship between plaque morphology and MPO enzyme activity and PON enzyme activities correlates with high MPO activity versus decreased PON activity. There was no correlation between MPO / PON ratios which we evaluated dysfunctional HDL and plaque morphology. However, there was a strong correlation between MPO / ARE ratios and plaque morphology. As the plaque structure became more complex, MPO / ARE ratios were found to increase gradually.

Our study is important for the evaluation of dysfunctional HDL in carotid artery stenosis and to determine its association with plaque morphology.

Key Words: Carotid stenosis, Plaque Morphology, Dysfunctional HDL, Myeloperoxidase, Paraoxonase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
İÇİNDEKİLER xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ xv
TABLOLAR DİZİNİ xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KAROTİS ARTER ANATOMİSİ 3
2.1.1. ANA KAROTİS ARTER (AKA) 3
2.1.2. EKSTERNAL KAROTİS ARTER (EKA) 3
2.1.3. İNTERNAL KAROTİS ARTER (İKA) 4
2.2.1. ARTER YAPISI 4
2.3. KAROTİS ARTER PATOLOJİLERİ 6
2.3.1. KAROTİS ARTER STENOZU 7
2.3.2. KAROTİS ARTER STENOZU ETİYOLOJİSİ 9
2.3.3. KAROTİS ARTER STENOZU İLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLARIN OLUŞUM MEKANİZMALARI 10
2.4. ATEROSKLEROZ 11
2.4.1. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ 11
2.4.2. ATEROSKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ 14
2.4.3. ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ 14
2.4.4. ATEROSKLEROTİK LEZYONLAR 18
2.4.5. ATEROSKLEROZ LEZYONLARININ EVRELERİ 20
2.5. KAROTİS ARTER STENOZUNDA TANI 24
2.6. HDL'NİN YAPISI BİLEŞİMİ VE FONKSİYONLARI 26
2.6.1. DİSFONKSİYONEL HDL 28
2.6.2. DİSFONKSİYONEL HDL'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ 28
2.6.2.1. TESR KOLESTEROL TRANSPORTUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ 28
2.6.2.2. HDL ALT GRUPLARININ VE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 29
2.6.2.3. LCAT AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 29

2.6.2.4. HDL'NİN ANTİOKSİDAN FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRLMESİ 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. CİHAZLAR 31
3.2. SARF MALZEMELER 31
3.3. KİMYASAL MADDELER 31
3.3.1. MYELOPEROKSİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ İÇİN GEREKLİ KİMYASALLAR 31
3.3.2. HEMOGLOBİN ÖLÇÜMÜ İÇİN GEREKLİ KİMYASALLAR 32
3.3.3. FERROKSİDAZ ENZİM AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ İÇİN GEREKLİ KİMYASALLAR 32
3.3.4. LİPİT HİDROPEROKSİDASYON (LOOH) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ İÇİN GEREKLİ KİMYASALLAR 32
3.4. ÇALIŞMA GRUPLARININ BELİRLENMESİ 32
3.5. ÇALIŞMA NUMUNELERİNDE GERÇEKLEŞTİRİLEN ÖLÇÜMLER 34
3.5.1. MYELOPEROKSİDAZ ENZİM AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ 34
3.5.2. HEMOGLOBİN MİKTARININ BELİRLENMESİ 35
3.5.3. NET MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN HESAPLANMASI 35
3.5.4. PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ 36
3.5.5. STİMULE PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ 36
3.5.6. ARİLESTERAZ ENZİM AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ 37
3.5.7. SERUM FERROKSİDAZ ENZİM AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ 38
3.5.8. LİPİT HİDROPEROKSİDASYON (LOOH) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ 39
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 115
7. KAYNAKLAR 117

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

apo-AI	Apolipoprotein AI
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
MPO	Myeloperoksidaz
PON	Paraoksonaz
AKA	Ana karotis arterler
EKA	Eksternal karotis arter
İKA	İnternal karotis arter
VA	Vertebral Arter
NASCET	Kuzey Amerika Semptomatik Karotid Enderterektomi Çalışması
ECST	Avrupa Karotis Cerrahi Çalışması
NO	Nitrik oksit
ICAM	Hücre içi adhezyon molekülleri
VCAM	Damarsal hücre adhezyon molekülleri
MCP-1	Monosit kemoatraktan protein -1
M-CSF	Makrofaj-koloni uyarıcı faktör
TNF- β	Tümör nekroz faktör- β
SVO	Serebrovasküler olay
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotien
eNOS	Endotelyal nitrik oksit senteaz
CO	Karbonmonoksit
AHA	Amerikan kalp Birliği
KDU	Karotis Doppler Ultrasonografi
MRA	Manyetik Rezonans Anjiografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi
LCAT	Lesitin Kolesterol Açiltransferaz
PLTP	Fosfolipit Transfer Protein
PAF-AH	Platelet Aktive Edeci Faktör Asetil Hidrolaz
ABCA1	ATP Kaskat Bağlama Transporter A1

CEPT	Kolesterol Ester Transfer Protein
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
LOOH	Lipit hidroperoksit
sPON	Stimule paraoksonaz
ARE	Arilesteraz
TPP	Trifenilfosfin
ROS	Reaktif oksijen türleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ECST ve NASCET yüzde darlık hesaplaması

Şekil 2. Tip I aterosklerotik lezyon ilerlemesi

Şekil 3. Tip II aterosklerotik lezyon ilerlemesi

Şekil 4. Tip IV Aterosklerotik Lezyonların ilerlemesi

Şekil 5. Tip VI Aterosklerotik Lezyonların ilerlemesi

Şekil 6. Kolesterol esterlerinin karaciğere transfer edilmesi

Şekil 7. Kontrol ve Stenoz grubu serum MPO enzim aktivite düzeyleri

Şekil 8. Kontrol ve Stenoz grubu serum NET MPO enzim aktivite düzeyleri

Şekil 9. Kontrol ve Stenoz grubu serum PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 10. Kontrol ve stenoz grubu serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 11. Kontrol ve Stenoz grubu serum ARE enzim aktivite düzeyleri

Şekil 12. Kontrol ve Stenoz grubu serum Ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri

Şekil 13. Kontrol ve Serum grubu serum LOOH düzeyleri

Şekil 14. Kontrol ve stenoz grubu MPO/PON oranları

Şekil 15. Kontrol ve stenoz grubu NET MPO/PON oranları

Şekil 16. Kontrol ve stenoz grubu LOOH/PON oranları

Şekil 17. Kontrol ve stenoz grubu MPO/ARE oranları

Şekil 18. Kontrol ve stenoz grubu NET MPO/ARE oranları

Şekil 19. Kontrol ve stenoz grubu serum HDL seviyeleri

Şekil 20. Stenoz gruplarına göre MPO enzim aktivite düzeyleri

Şekil 21. Stenoz gruplarına göre NET MPO enzim aktivite düzeyleri

Şekil 22. Stenoz gruplarına göre PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 23. Stenoz gruplarına göre Stimule PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 24. Stenoz gruplarına göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri

Şekil 25. Stenoz gruplarına göre serum ferroksidaz enzim düzeyleri

Şekil 26. Stenoz gruplarına göre serum LOOH düzeyleri

Şekil 30. Stenoz gruplarına göre serum MPO/PON oranları

Şekil 31. Stenoz gruplarına göre serum NET MPO/PON oranları

Şekil 32. Stenoz gruplarına göre serum LOOH/PON oranları

Şekil 33. Stenoz gruplarına göre serum MPO/ARE oranları

Şekil 34. Stenoz gruplarına göre serum NET MPO/ARE oranları

Şekil 35. Stenoz gruplarına göre serum HDL seviyeleri

Şekil 36. Plak morfolojisine göre serum MPO aktivite düzeyleri

Şekil 37. Plak morfolojisine göre serum NET MPO aktivite düzeyleri

Şekil 38. Plak morfolojisine göre serum PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 39. Plak morfolojisine göre serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 40. Plak morfolojisine göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri

Şekil 41. Plak morfolojisine göre serum ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri

Şekil 42. Plak morfolojisine göre serum LOOH düzeyleri

Şekil 43. Plak morfolojilerine göre serum MPO/PON oranları

Şekil 44. Plak morfolojilerine göre serum NET MPO/PON oranları

Şekil 45. Plak morfolojilerine göre serum LOOH/PON oranları

Şekil 46. Plak morfolojisine göre serum MPO/ARE oranları

Şekil 47. Plak morfolojisine göre serum NET MPO/ARE oranları

Şekil 48. Plak morfolojisine göre serum HDL seviyeleri

Şekil 49. SVO geçirme zamanına göre serum MPO enzim aktivitesi

Şekil 50. SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO enzim aktivitesi

Şekil 51. SVO geçirme zamanına göre serum PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 52. SVO geçirme zamanına göre serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri

Şekil 53. SVO geçirme zamanına göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri

Şekil 54. SVO geçirme zamanına göre serum ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri

Şekil 55. SVO geçirme zamanına göre serum LOOH düzeyleri

Şekil 56. SVO geçirme zamanına göre serum MPO/PON oranları

Şekil 57. SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO/PON oranları

Şekil 58. SVO geçirme zamanına göre serum LOOH/PON oranları

Şekil 59. SVO geçirme zamanlarına göre serum MPO/ARE oranları

Şekil 60. SVO geçirme zamanlarına göre serum NET MPO/ARE oranları

Şekil 61. SVO geçirme zamanlarına göre serum HDL seviyeleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gri skala ultrason ve renkli Doppler görüntüleme ile plak tahmini

Tablo 2. Kontrol ve Stenoz grupları arasında rutin biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 3. Kontrol ve Stenoz grubu arasında PON enzimi fenotip dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumumuzda oldukça yaygın görülen sağlık problemlerinden biri olan inme (stroke) toplum sağlığı açısından büyük bir sorun teşkil etmektedir. Prevalansı oldukça geniş olan inmenin altında yatan mekanizmalar farklılaşmakla birlikte en çok rastlanılan patofizyolojik mekanizma, karotis arter stenozudur. Beynin beslenmesini sağlayan ana arter olan karotis arterin herhangi bir dalında meydana gelebilecek olan stenoza bağlı olarak kan akımının azalması ile kendini gösteren klinik tablo ileri seviyelerde yaşamı tehdit eder. Karotis stenozu tıpkı koroner arter stenozu gibi aterosklerotik süreç sonucu oluşmaktadır. Yaşamın erken evrelerinde başlayan aterosklerotik süreç, zaman içinde pek çok faktör tarafından uyarılarak ilerletilir. Aterosklerozu uyaran faktörler hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, sigara içiciliği, sedanter yaşam şekli gibi ana başlıklar altında değerlendirilebilir. Dolaşımda bulunan yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ateroskleroza karşı pek çok yoldan koruma sağlarlar. HDL parçacıklarında ana protein kısmı Apolipoprotein AI (Apo-AI) dir. Apo-AI'in değişik anti-aterosklerotik özellikleri molekülün fizikokimyasal özelliklerine göre belirlenmektedir. HDL'nin en iyi bilinen özelliği makrofajik kolesterol akışıdır. Bu kolesterol akışı ATP bağımlı bir kaskat aracılığıyla transporter 1 ile gerçekleştirilir aynı zamanda ters kolesterol transportu olarak da isimlendirilir. Myeloperoksidaz (MPO) enzimi HDL'nin ana proteini olan Apo-AI'ın rezidülerini oksitler ve HDL'nin ters kolesterol akışının etkinliğini bozar. HDL'nin antioksidan özellikleri partikül içindeki proteom ve lipitom oranlarının kompozisyonları ile yakın ilişkilidir. HDL molekülü yapısının değişmesi ile normal fizyolojik rolü değişmekte ve normal fonksiyonlarını yerine getirememektedir. Antioksidan özelliklerini kaybetmiş olan HDL molekülleri disfonksiyonel HDL olarak tanımlanır.

Geçtiğimiz son birkaç yılda, HDL'nin fonksiyonunu yitirmesi ve dolaşımda disfonksiyonel HDL partiküllerinin bulunmasının aterosklerozu ilerlettiğine dair kanıtlar mevcuttur. Aterosklerozun ilerlemesinde hasarlı endotelde biriken okside lipitlerin lezyondan uzaklaştırılamaması ve bunun nedeninin de HDL'nin anti-aterosklerotik özelliklerini sağlayan paraoksonaz (PON) aktivitesindeki azalma olduğu ortaya çıkarılmıştır. Disfonksiyonel HDL ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki nedeniyle, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sırada olan koroner hastalıklarda disfonksiyonel

HDL ilişkisi kapsamlı şekilde araştırılmaktadır. Ancak, koroner hastalıklarda yoğun şekilde disfonksiyonel HDL araştırmalar sürerken, literatüre bakıldığında serebral arterlerdeki aterosklerotik süreç ile disfonksiyonel HDL ilişkisi ile ilgili çalışma sayısı çok sınırlıdır.

Bu noktadan yola çıkarak bu tez çalışmasında, karotis arter stenozu olan hastalarda disfonksiyonel HDL'nin karotis arterdeki aterosklerotik plak morfolojisi ve karotis darlık oranlarıyla bir ilişkinin olup olmadığını ve disfonksiyonel HDL'nin aterosklerotik plak morfolojisi ve karotis darlığı oranının tespiti açısından bir biyobelirteç olarak kullanıp kullanılamayacağını belirlenmesini amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAROTİS ARTER ANATOMİSİ

Sağ ve sol ana karotis arterler (AKA) baş ve boyun bölgesini beslemektedir. AKA, tiroid kartilaj üst hizasından iki dala ayrılırlar. Bunlardan, başın dış bölümü, yüzü ve boynun büyük kısmını besleyen eksternal karotis arter (EKA) ve intrakranial ve orbitadaki yapıları besleyen internal karotis arter (İKA) dir (1).

2.1.1. ANA KAROTİS ARTER (AKA)

Ana karotis arterler sağ ve sol olarak uzunluk ve orjin bakımından birbirlerinden farklılaşırlar. Sağ ve sol AKA arasındaki farkın en temel özelliği embriyolojik 4. brankial arkusun asimetrik gelişimidir. Sağ AKA, brakiosefalik trunkus dalıdır ve sağ sternoklavikülar eklemin arkasından başlar ve sadece boyunda uzanır. Sol AKA ise, arkus aortanın ikinci dalıdır ve önce göğüs boşluğu daha sonra boyunda uzanır. Sağ ve sol ana karotis arterlerin genelde yan dalları bulunmadığı için çapları sabit kalıp ortalama olarak 8 mm dir (1, 2).

2.1.2. EKSTERNAL KAROTİS ARTER (EKA)

Eksternal karotis arter (EKA), tiroid kartilaj üst kenar hizasından başlar ve yukarı çıkarken ön ve arkaya doğru yönelerek retromandibular fossaya gelir. Burada maksiller arter ve süperfisial temporal arterlere ayrılır. Çocuklarda yüz iskeletinin küçük olmasından dolayı EKA, internal karotis arterden (İKA) daha incedir. Ancak erişkinlerde yüz iskeleti gelişimi ile, EKA ve İKA çapları birbirlerine eşitlenir. (1)

Eksternal karotis arter, yüz, kraniyum, skalp, orofarenks ve memningsleri dört ana dalıyla besler. Bu dallar;

1- Anterior dallar (süperior tiroid arter, lingual arter, fasial arter, transvers fasial arter)
2- Posterior arter (oksipital ve aurikular)
3- Asendan dallar (asendan farangeal)
4- Terminal dallar (suprerfisial temporal, internal maksiller)

Eksternal karotis arter dalları, karotis ve vertebral arter tıkayıcı hastalıklarında kolleteral kan akımının sağlanmasında yardım ederler (3).

2.1.3. İNTERNAL KAROTİS ARTER (İKA)

Beyin hemisferlerinin bir kısmını, göz ve yardımcı oluşumlarını, alnın ön kısmı ve burun boşluğunun bir bölümünü besler. Tiroid kartilaj üst kenar hizası başlangıç yerinde EKA'in lateralinde bulunur. İlk üç servikal vertebra transvers proseslerinin anterioruda vertikal olarak kafa tabanına gelir. Burada karotis kanalına girer ve 90 derecelik bir açı yaparak anteriora ve mediale doğru yön değiştirir. Kafa boşluğundaki ilk bölümü kavernöz sinüs içinde bulunur (1).

İKA'lar Bouthilier ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre segmentlere ayrılır. Bu sınıflandırma ekstrakranial İKA' da sınıflamaya dahil eder ve anatomiyi tam olarak kapsar. C1:servikal, C2: petröz, C3: laserum, C4:kavernöz, C5: klinoid; C6:oftalmik ve C7:kommunikan olarak isimlendirilirler (4).

2.2.1. ARTER YAPISI

Arter duvar yapısı üç tabakadan oluşmaktadır. Lümeni çevreleyen en içteki tabaka tek sıra dizilmiş endotel hücreleri ve bu hücreleri destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve çok az sayıda düz kas hücresinden oluşan intima tabakasıdır. Arterlerde bazı bölgelerde daha fazla mekanik stres oluşabilmektedir. Böyle mekanik stresin fazla olduğu yerlerdeki düz kas hücreleri arterin bu kısımlarını kalınlaştırmaları için uyarılır. Bu uyarı ile kalınlaşan arter, kan akımı üzerinde negatif bir etkiye neden olmaz dolayısıyla lümende herhangi bir daralma gözlenmez. Ancak bu durumun bir dezavantajı olarak düz kas hücreleri nedeniyle kalınlaşan mekanik stresin çok olduğu arter bölgeleri ateroksklerozа önemli derecede yatkınlık gösterir.

Arter duvar yapısında en içte bulunan intimadan elastik bir membranla ayrılmış olan orta tabaka media olarak isimlendirilir. Media tabakası kollojen, elastiklifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik dizili düz kas hücrelerini bulundurur. Media tabakası en dış tabaka olan adventisyadan eksternal elastik membranla ayrılır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki adventisyada boyuna dizili kollojen lifler, vazo vazorumlar ve sinir uçlarından oluşur (5, 6).

Arter duvar yapısı üç tabakadan oluşmaktadır. En içten en dışa doğru bu tabakaların sıralanması şöyledir;

1- **TUNİKA İNTİMA:** Arter duvarının lümen tarafındaki en iç katmanıdır. Endetelyum adı verilen tek katlı ince ve yassı epitel hücreleri ve çok ince bağ dokudan meydana gelir. Damar endoteli birçok sentezleme ve metabolik fonksiyonu olan bir dokudur. Aynı zamanda, arter lümeninden büyük ve küçük maddelerin yarı geçirgen bir membran olma özelliği ile seçici geçişini sağlar. Kan akımı ve vasküler direnç ile hormon metabolizmasında, inflamatuvar reaksiyonlarda, düz kas hücreleri öncelikli olmak üzere diğer hücrelerin büyümelerinin regülasyonunda intima tabakası görev almaktadır. Sitokinlerle aktivite kazanarak büyüme faktörleri, endotelyal lökosit adezyon molekülleri ve vasoaktif mediatörlerin aktiflenmesini sağlar.

2- **TUNİKA MEDİA**: Temelde düz kas hücrelerini içeren damar duvarının orta tabakasıdır. Damar düz kas hücreleri normal veya farmakolojik uyarılara yanıt olarak vazokonstriksiyon ya da dilatasyon, çeşitli tip kollajen sentezlenmesi, elastin ve proteoglikan sentezlenmesi, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınması, migrasyon ve proliferasyon gibi pek çok fonksiyon göstermektedir. Media tabakasındaki düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyon fonksiyonları trombositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinin sentezlediği büyüme aktivatör ve inhibitörleri arasındaki denge ile düzenlenmektedir. Damarda bir hasar meydana geldiği zaman, düz kas hücre büyüme inhibisyonu ve stimülasyonu arasındaki denge bozulur. Bu dengenin bozulması sonucu media tabakasındaki düz kas hücreleri büyümeye başlar.

3- **TUNİKA ADVENTİSYA**: Damar duvarının en dışında yer alan tabakadır. Tunika adventisya bir bağ dokusu kılıfı olarak düşünülebilir. Daha çok kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. Venlerde adventisya tabakasında düz kas hücreleri bulunmaktadır. Media tabakasının yakınında elastik lif yoğunlaşması ile elastika eksterna oluşur. Büyük damarlarda adventisya içinde vaza vazorum olarak isimlendirilen küçük kan damarları bulunur. Vaza vazorumlar, lümenden difüzyonla beslenemeyecek olan büyük damarlarda adventisya ve media tabakalarına besin sağlar (7, 8).

2.3.KAROTİS ARTER PATOLOJİLERİ

Beyin dokusunu besleyen arterleri etkileyen ve inme ile geçici serebral iskemik ataklara neden olan çeşitli patolojiler ekstrakraniel karotis arter hastalıklarını oluşturmaktadır. Karotis hastalıklarının diğer sebepleri ise, fibromuskuler displazi, kistik medial nekroz, arterit ve diseksiyonlardır. Sistemik bir hastalık olan aterosklerozda, karotis arter etkilenişi ya da tutulumu olan hastalarda; miyokard enfarktüsü gibi kardiyak olaylar, periferik arter hastalıkları ve ölüm gibi olayların artmış riskleri söz konusudur (9).

Ekstrakranial karotis aterosklerozu iskemik inmenin yaklaşık %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (10). Travma dışında bir nedenle beyne gelen kan akımının kısa veya uzun süreli yetmezliği veya bir beyin damarının yırtılmasına bağlı olarak ortaya çıkan iskemik ya da hemorajik beyin hastalıkları serebrovasküler hastalıklardır (SVO). Bu hastalıkların büyük bir kısmı stroke (inme) adı altında akut meydana gelen ve fokal nörolojik defisitlerle karakterize olan hastalıkları kapsar. (11)

Beyni besleyen iki adet İKA ve iki adet vertebral arter (VA) bulunmaktadır. Bu damarlarda meydana gelebilecek herhangi bir yerdeki tıkayıcı hastalık, ülseratif plaklar anevrizma inme veya vasküler yetmezliğe neden olabilir. Beynin dokusu kendi glukoz ve oksijen deposu olmadığı için tamamen vasküler sisteme bağlıdır. Bundan dolayı serebral akımdaki kısa süreli bir tıkanıklık ya da aksama serebral disfonksiyona yol açmaktadır ve sorun 3-8 dakika kadar sürerse hücre ölümüne neden olabilir (12).

Serebrovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin başında en yaygın sebepler olarak hipertansiyon, kalıtımsal hastalıklar, sigara içiciliği, diabetus mellitus, obezite, ailesel hiperkolesterolemi, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve stres sayılabilir (13).

Serberal iskemi, kan akımının azalması ya da trombotik materyalden emboli kopması ile beyne giden arterlerde kan akımının beynin beslenmesine yetmemesi sonucu oluşur. Emboliler, serebrovasküler tıkanıklığa bağlı genellikle geçici ya da kalıcı nörolojik semptomlara yol açarlarken, arterdeki stenozun neden olduğu kan akımının azalması anatomik Willis poligonu, eksternal-internal kolleterallerle ve fizyolojik olarak da serebral perfüzyon vazodilatasyonu ve artmış diastolik kan akımı ile kendi kendine olan düzenlenme ile kompansatuvar mekanizmaların oluşması ile gerçekleşir (14).

İskemik serebral hastalıkların temel nedeni olan patoloji aterosklerotik tromboembolik hastalıklardır. İskemik inmenin en sık nedenleri olarak büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolizm ve lakünlerdir. Karotis arterdeki aterosklerotik darlık oranı> %50 olduğu zaman, anlamlı darlıktan söz konusudur. Bunun dışında, aterosklerotik olmayan inme nedenleri içinde vaskülopatiler, pıhtılaşma bozuklukları ya da hematolojik bozukluklar sayılabilir (15)

2.3.1. KAROTİS ARTER STENOZU

Büyük elastik arterler (aorta ve ilyak arterler) ve orta büyüklükteki muskuler arterler (koroner ve karotis arterleri) aterosklerotik patolojilerin oluşmasına daha meyillidir. Arterlerin dallanma noktaları ve kan akımının yönlendirildiği bölgelerde aterosklerotik lezyonlar daha sık gözlemlenir. Aterosklerotik vaskülar patolojiler damar lümeninin çevreleyen endotel hücrelerinin fonksiyonel veya morfolojik değişimleri sonucunda oluşmaya başlayıp klinik semptomların oluşmasında da oldukça önemlidir. Ateroskleoz patogenezinde suçlanan diğer hastalıklar hiperkolestrolemi, diabetus mellitus, menapoz, yaşlanma, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi durumlarda da endotel fonsiyon bozukluğu bulunmaktadır. Ultrason kullanımının giderek artması ile arteriyel duvar anormalileri daha erken fark edilebilmektedir bu durumla bağlı olarak karotis arter intima tabakasının kalınlaşmasının tespit edilmesi aterosklerozun bir belirtecidir. Literatürdeki yayınlarda ana karotis arterde (AKA) normal intima-media kalınlığının plak bulunmayan alanlarda yapılan ölçümleri (0,009 x yaş) + 0,116 formülü kullanılarak 40 yaşında ortalama 0,48'den, 100 yaşında ortalama 1,02' ye çıkmakta ve yaşla pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bunun dışındaki değişimlerden farklı olarak intima-media kalınlığı erken plak oluşumuyla da artar (16, 17).

Karotis arterde oluşan lezyonlar trombüs oluşumuna ve olası trombüs embolilerine yol açar. Karotis arterde aterosklerotik plak oluşumu en sık mekanik strese maruz kalan yerlerde oluşur. Damar çapı %50-60 oranında azaldığında hemodinamik açıdan anlamlı azalma ortaya çıkar. Hemodinamik olarak anlamlı daralmanın diğer tanımlarından ilki %70 üzerinde stenoz, ikincisi ise rezidü karotid arter lümen çapının (magnifikasyon düzeltmesi yapıldığında) 1,5 mm' den az olmasıdır. Lümen çapı %90 daralmadıkça akımda azalma olmaz. Stenoz oranı yüksek olan hemodinamik açıdan anlamlı darlıklarda görülen akım azalmaları arasındaki farklılık beyindeki otoregülasyon sonucudur. Otoregülasyon ile serebrovasküler direnç azaltılır ve yalnızca çok yüksek

orandaki stenozda beyin kan akımında azalma görülür. Kollateral dolaşım yeterli olduğunda damar lümeni tam olarak tıkansa bile infarkt görülmeyebilir. Diğer taraftan ise, karotis arteri tam tıkalı hastalarda emboli kaynaklı serebral infark görülebilir. Emboliler çoklu ve eşzamanlı olabileceği gibi tek bir emboli parçalanarak çoklu infark oluşturabilir (12).

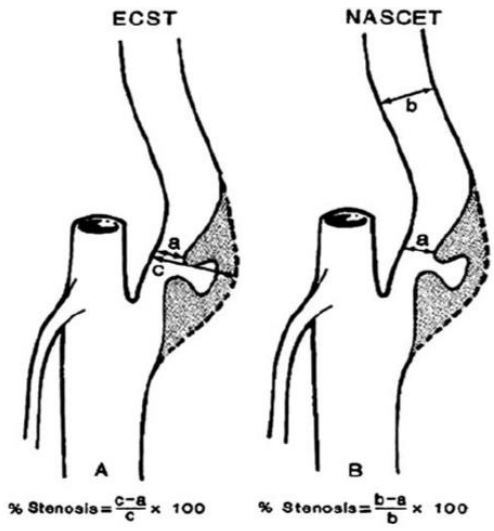
Kuzey Amerika Semptomatik Karotid Enderterektomi Çalışması (NASCET)'da yüzde darlık oranı hesaplanması şöyledir.

NASCET YÖNTEMİ: Bu yöntemde stenozun en fazla olduğu yerden minimal rezidüel lümen (MRL) çapı ölçülür. Daha sonra stenoz distalinde internal karotis arter duvarlarının paralel olduğu düşünülen bir alandan normal lümen (NL) çapı ölçülür ve karşılaştırılır. Stenoz oranı şu denklem ile hesaplanır

% Stenoz = (NL –MRL) / NL x 100

European Carotid Suırgery Trial (ECST) YÖNTEMİ: Minimal residüel lümen çapı ölçülür ve subjektif olarak tahmin edilen NL çapı ile karşılaştırılır. Stenoz oranı aşagıdaki denklem ile hesaplanır:

% Stenoz = (NL –MRL) / NL x 100 (15)



Şekil 1. ECST ve NASCET yüzde darlık hesaplaması (15)

Karotis arter bifurkasyonu, internal karotis arterler ve proksimal vertebral arterler aterosklerozun en sık görüldüğü bölgelerdir. Arter bifurkasyon noklarında plak tutulum paterni lokal hemodinamik etkilerin ateroskleroz patogenezindeki önemini gösterir. Boyun bölgesinde plaklar genellikle büyük damar orijinlerini, ana karotid arter bifurkasyonunu ve proksimal arteri tutar. İntrakraniyal aterosklerotik plaklar kavernöz internal karotis arter (İKA) segmentini ve baziler arter bifurkasyonu gibi ana damar bifurkasyonunu kapsar. Daha distaldeki damarlar daha az etkilenir ama arteriyoskleroz ve değişken vaskülit benzeri stenoz ile dilatasyon odakları izlenebilir (18, 19).

Norris ve arkadaşları yayımladıkları bir çalışmalarında, semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarında karotis arter stenozu ve inme riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Stenoz oranı %75'in altında olan popülasyonlarda yıllık inme riski %1,3 iken, stenoz oranı %75 üzerinde olan popülasyonlarda risk 3 kat artarak %3,3' e çıkmaktadır (20).

2.3.2. KAROTİS ARTER STENOZU ETİYOLOJİSİ

Karotis arter stenozu, önemli bir tıkayıcı arter hastalığıdır ve kişilerde inme ya da kranial iskemik enfarkt oluşmasına neden olabilir. Ateroskleroz prosesi, tüm ekstrakraniyal karotis arter hastalıkları vakalarının etiyolojisinde %90 gibi büyük bir paya sahiptir. Ateroskleroz dışında etiyolojide suçlanan diğer faktörler fibromüsküler displazi, elongasyon sonucu oluşan king, kompresyon, travmatik oklüzyon, migren ve inflamatuar anjiopati olarak sıralanabilir (21).

Karotis stenoz etiyolojisinde en çok suçlanan faktör olan ateroskleroz, arterin intima tabakasının inflamatuar bir hastalığıdır ve genel sistemik arteriyel dolaşımı etkileyen bir durumdur. Ateroskleroz bir dizi patolojik süreç sonunda aterosklerotik plak oluşumuna yol açarak klinik tablonun şekillenmesine neden olur. Aterosklerozun son basamaklarından olan aterosklerotik plak oluşumu ilk olarak endotelde disfonksiyona yol açan endotelyal hücresel hasar ile başlar. Hücresel hasar sonucu permeabilite etkilenir ve adhezyon özellikleri bozulur ve hücrelerin büyüme faktörleri ve sitokinlere cevabı değişir. Bu süreç sonucu oluşan semptomlar, oluşan lezyonlara, plak rüptürüne, plak içi kanama durumuna, emboli ve tromboz gibi komplike olaylar sonucu gelişir (22).

2.3.3. KAROTİS ARTER STENOZU İLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLARIN OLUŞUM MEKANİZMALARI

İnternal karotis arterdeki stenoz ya da oklüzyon retinal ve serebral iskemiye yol açabilir. İskemik olayların gelişmesinde iki mekanizmanın çalıştığı görülür. Bunlar intrakranial enbolizm ve düşük perfüzyondur. Aterosklerotik plak üzerindeki trombosit-fibrin trombüsleri rüptüre olarak distalde intrakranial damar oklüzyonuna neden olabilir. Bu oklüzyon sırasında oluşan düşük akım ise retina ve serebral hemisferlerde iskemi meydana getirir. Ekstrakranial karotis arterde oluşan bir stenoz ya da oklüzyonda ortaya çıkan klinik tablo çok farklı olabilir. Bazı hastalarda internal karotis arter herhangi bir semptom oluşturmadan tıkanabilir. Willis poligoni iyi çalışıyorsa, ekstrenal karotis arter ve internal karotis arter arasındaki kollateraller iyi gelişmiş ise hastada klinik bulgu ortaya çıkmaz (23).

Geçici Monooküler Körlük (Amaurosis Fugax)

Ekstrakranial internal karotis arter hastalığı ile ortaya çıkar ve ipsilateral gözde geçici monooküler körlüğe neden olur. Tek gözde, aşağı yukarı gölge ya da perde inmesi şeklinde tanımlanır ve saniyeler veya birkaç dakika sürebilir. Kalıcı belirti olmadan düzelir. Genellikle tan görme kaybı olmaz, görme bulanıklığı olarak kendini gösterir (23, 24).

Hemisferik Geçici İskemik Ataklar

Hemisfer disfonksiyonu sonucu gelişir, motor, duyusal belirtiler ve görme alanı defektleri gibi semptomlar görülebilir. Genelde 15 dakika kadar süren ataklar şeklindedir. İleri stenozu olan hastalarda atak tekrarları daha sık görülür (24, 25).

İnme

Ekstrakranial internal karotis atrer stenozu veya oklüzyonu sonucu gelişen inmenin klinik özellikleri infarktın yeri, büyüklüğü, kolleteral dolaşıma ve infarkta yol açan mekanizmaya göre değişmektedir. İnme global çapta önemli mortalite ve morbidite nedenidir (26).

İnmede düşük perüzyon akımına bağlı gelişen nörolojik bulgular daha hafif olabilir. Klinik bulgular kan basıncı değişimine duyarlıdır. Düşük perfüzyon akımı sonucu oluşan infarklarda genellikle kol tutulumları görülür. Daha az oranlarda ise yüz ve bacak tutulumları görülmektedir (27).

2.4. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz orta ve büyük artelerin intimasında erken yaşlardan itibaren lipitlerin ve daha sonra inflamatuvar hücrelerinin birikmesi ile karakterize olan ve arter duvarlarını etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Gözlemlenen ilk değişiklikler intima tabakasında lipitlerle birlikte hücreler ve ekstrasellüler matriks artışıdır. En sık tutulan arterler koroner, karotis, serebral, renal arterler ve aorta ile alt ekstremite arterleridir. Arterlerde biriken aterosklerotik plakların nekrotik yırtılmalar ile damar lümeninin daralması ve buna bağlı gelişen miyokard infarktürü, unstabil anjina, akut inme ve ani kardiyak ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir (28-30).

Ateroskleroz dolaşım sisteminde farklı arter bölgelerinde tutulum göstererek farklı klinik tablolar oluşumuna neden olur. Günümüzde, aterom plakların damar lümenini daraltan, fokal olmaya meyilli, mekanik bir engel oluşturdukları ve ilerleyiş mekanizmaları kompleks klinik durumların gelişmesine yol açtıkları bilinmektedir. Aterosklerozun başlangıç patolojisi ve lezyonların ilerlemesine yol açan patolojiler arasındaki dinamik bir denge olduğu bilinmekle birlikte aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak bilinmemektedir. Bu konu da genel kabul görmüş hipotez endotel hasarıdır. Arterde oluşan endotel hasarı, endotelin normal fonksiyonunun bozulmasına ve doğal koruyucu özelliğini kaybederek birbirine takip eden bir dizi inflamatuar, proliferatif proseslerin tetiklenmesi ve ateroskleroz gelişimine neden olur (31-33).

Aterosklerosisin erken lezyonları "köpük hücreler" olarak adlandırılan kolesterol dolu makrofajların subendotelyal alanda birikmesi ile oluşur. İnsanlarda, yağlı çizgilenme gibi lezyonlar hayatın ilk on yılında aortta, ikinci on yıllık bölümünde koroner arterlerde ve üçüncü ve dördüncü dekatında ise serebral arterlerde görülebilir. Kan akım dinamiklerindeki değişikliklerden dolayı, arterler içinde lezyon oluşumu için belirli bölgeler vardır. Yağlı çizgilenme lezyonları klinik olarak önemli değildirler ancak, bu lezyonlar düz kas hücreleri ve lipit bakımından zengin nekrotik debrislerin birikmesi ile karakterize olan daha ileri lezyonların öncülleridir (34).

2.4.1. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Aterosklerotik lezyon gelişimi ve patogenezi ile ilgili literatürde pek çok rapor bulunmaktadır. İlk olarak 1856'da patalog Rudolf Virchow aterosklerozun, lipit molekülleri ve bazı plazma komponentlerinin arter duvarlarında inflamasyona yanıtı ortaya çıktığında geliştiğini ileri sürmüştür. Daha sonra başka bir patolog aterosklerotik

lezyonun arterlerin yüzeylerinde oluşan trombüslerin organizasyonu ile oluştuğunu ortaya atmıştır. 1950' lerde ise Florey ve arkadaşları, endotel hasarı ve makrofajların arterde birikime neden oluklarını göstermişlerdir (35-37).

Günümüze kadar ateroskleroz için öne sürülen pek çok hipotez içinde, genel olarak kabul görmüş olan hipotez Ross ve arkadaşları tarafından öne sürülen hasar yanıt hipotezidir. Bu hipotezde aterosklerotik prosesin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonu olduğu belirtilmektedir. Endotel hasarında metabolik, mekanik, immünolojik ya da inflamatuar pek çok faktör suçlanmaktadır. Bu faktörlere ateroskleroz risk faktörleri olan hiperlipitemi, sigara içiciliği, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi faktörlerde dahildir (38).

Dolaşımdaki kan ve arter duvarı arasında bir engel olan endotel hücrelerinin seçici geçirgen bariyer özelliğinin olması, non-trombojenik özelliğinin bulunması, çok sayıda vazoaktif maddelerin üretilmesi ve metabolizmalarının sağlanması, büyüme faktörü salgılanması ve bağ dokusu oluşumunda rol oynaması gibi oldukça önemli görevleri vardır. Endotel hücreleri hasar görmüş bölgelerde yüzeyel alanda çoğalarak iyileşme sağlarlar, kümeleşme göstermezler bundan dolayı endotelde meydana gelen hasarın iyileştirilmesi bu hücrelerin üreme kapasitesi ile sınırlıdır (39).

Endotel dissfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde kabul edilen ilk basamaktır. Fonksiyonunu kaybetmiş endotel hücrelerinde ilk kusur hücrenin bariyer özelliğini yitirmesinden kaynaklanır ve lipoproteinlerin subendotelyal dokuya geçişi hızlanır. Vazoaktif maddeler, homeostazinin bozulmasıyla endotel hasarının olduğu bölgede daha sonra trombojenik ve aterojenik bir ortam oluştururlar. Endotel hasarının bir başka sonucu da inflamasyona eğilimin artmasıdır. Endotel disfonksiyonunun gelişmesiyle, endotel hücre permeabilitesinde değişimler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaktif ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. Endotel dengesinin bozulması ile endotel geçirgenliği, vazokonstrüksiyon, koagülasyon etkilenir böylece inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar başlatılır. Nitrik oksit (NO) aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunda en erken ve önemli indikatördür. Endotel hasarı ile lipoproteinler intima içinde birikmeye başlarlar. İntimaya geçen lipoproteinler intimanın yapısal bileşeni olan proteoglikanlara bağlanırlar. Bu bağlanma lipoproteinlerin intimada kalış süresini uzatır aynı zamanda kimyasal ve oksidatif diğer modifikasyonlara eğilimi artırılır (40-42).

Aterosklerotik lezyon gelişiminin ilk evresi endotel hasarıdır, daha sonra sürecin ilerlemesi ile görsel olarak fark edilen ilk bulgusu köpük hücre oluşumu ile gelişen yağlı çizgilenmedir. Diğer bir erken basamak ise lökositlerin intimaya toplanması ve birikimidir. Endotel hasarının başlamasıyla lökositler endotele yapışır. Endotel yüzeyinde bazı lökosit adhezyon moleküllerinin örneğin; selektinler, intrasellüler adhezyon molekülleri (ICAM), damarsal hücre adhezyon molekülleri (VCAM) ekspresyonu, monositler ve T hücrelerinin adhezyonunu düzenler. Adhezyon molekülleri yardımıyla endotele daha sıkı tutunan lokösitler, kemokinler ve çeşitli kemotaktik moleküller (monosit göçü için monosit kemoatraktan protein -1 MCP-1) aracılığıyla intimaya göç eder. İntimaya geçen monositler burada makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) etkisiyle yüzeylerinde çöpçü reseptörleri eksprese ederler. M-CSF yardımıyla intimada biriken lipdler fagosite edilir ve monositler çoğalıp farklılaşarak makrofaj köpük hücreye dönüşürler. Oluşan köpük hücreler endotel hücrelerinin altına yerleşirler ve burada T hücreleri ile birlikte aterosklerozun bilinen ve karakteristik lezyonu olan yağlı çizgileri oluştururlar. Yağlı çizgi lezyonunun içindeki T hücreleri aktive olarak damar duvarının kendi hücreleriyle birlikte tümör nekroz faktör- β (TNF) ve γ – interferon gibi sitokinleri, fibrojenik mediatörleri ve büyüme faktörlerini salgılar. Salgılanan bu maddeler düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonunun uyarır. Düz kas hücreleri bölgeye göç edip çoğalmaya başlayınca ekstrasellüler matriks oluşmasını sağlarlar. Arterin media tabakasında bulunan düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya cevap olarak elastin ve kollajeni yıkan enzim salgılarlar. Bu süreç sonunda düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşıp intimaya göç ederler (42, 43).

Aterosklerotik plağın makrofaj-lipit içeriği, T lenfositler ve düz kas hücreleri ve onların ürünü olan ekstrasellüler matriksi oluşturan fibrömüsküler içerik, subintimal alana hücrelerin göçü ve hücre çoğalması ile fibröz doku yapımı ile belirlenir. Bu faktörlerin etkisiyle intimal kalınlaşma gerçekleşir ve ara lezyonlar oluşup aterom yeniden şekillenir. Aterosklerotik lezyonun oluştuğu bölgeye kemoatraktan maddeler aracılığıyla yönelen monositler interlökin-1, IL-19 ve TNF gibi sitokinler ile endotele daha çok lökosit göçünün olmasını sağlar. Bu sürecin sonunda aterosklerotik lezyonun en ileri formu olan, lipitler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten bir fibröz başlıkla karakterize bir fibröz plak oluşur. Nekrotik çekirdek kısmı lipit içeriğini plağa boşaltan apopotoz ve nekroza uğramış makrofajlardan oluşurken, fibröz başlık kısmında mediadan intimaya göç etmiş düz kas hücreleri, kollajen fibriller, elastin, proteoglikanlar ve

glikozaminoglikanlar bulunur. Aterosklerotik plaklarda, fibröz plağın rüptüre olması sonucu komplike lezyonlar oluşur (44, 45).

2.4.2. ATEROSKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında ateroskleroz tek başına rol oynadığı için, patofizyolojisi ve aterosklerozun önlenme yöntemleri günümüzde en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Aterosklerozun sıklıkla etkilediği arterler aort, koroner ve serebral arterlerdir. Koroner aterosklerozu iskemik kalp hastalığına yol açarak miyokard enfarktüsü gelişimine neden olur. Miyokard enfarktüsü Amerika Birleşik Devletleri'nde ölümlerin %20-25'inden sorumlu tutulmaktadır. Serebral arterlerdeki aterosklerotik süreç, aterotrombotik hastalık sonucu inme gerçekleşmesi ile kendini göstermektedir. Bunlar dışında, abdominal aort anevrizması, bağırsaklar ve alt ekstremitelerin iskemik hastalıklarınında ana nedeni aterosklerozdur (46).

Aterosklerozda patolojinin başlangıç zamanı çocukluk dönemine kadar geriler ve yıllar boyunca yavaş bir progresyon gösterir. Gelişmiş ülkelerde daha yaygın olarak görülmektedir. Pek çok gelişmiş ülkede aterokleroz ve ateroskleroza bağlı görülen sekellerin epidemik boyutlarda olduğu kabul edilmektedir (47).

2.4.3. ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz gelişimine katkı sağladığı belirlenen faktörleri kendi içlerinde yapısal (değiştirilemeyen) ve kazanılmış (kontrol altına alınabilecek) faktörler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Yapısal (değiştirilemeyen) risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve ailesel predispozisyon olarak alt sınıflandırmaya sokulabilir (7).

YAŞ: Küresel anlamda yaşam süresi giderek artmaktadır. Yapılan araştırmalarda 1980 yılında ortalama yaşam süresi 61,7 iken, 2015 yılında bu ortalama 71,8' e yükselmiştir. Miyokard enfarktüsü ya da inme gibi iskemik olaylarla bağlantılı bir patoloji geliştiğinde yaşlı insanlarda mortalite oranı genç olanlara göre daha yüksek bulunmaktadır (48, 49).

Yaşlanma ile birlikte, insanlardaki fizyolojik süreçler normal fonksiyonlarını tam anlamıyla gösteremez. Metabolizma yavaşlar, nöronlar daha az çalışır ve yara iyileşmesi daha uzun zaman alır (50).

Yaşın artmasıyla endotel hücreleri daha az NO üretmeye başlarlar. Yaşlanma ile kandaki inflamatuvar aktivite azalır, anjiogenez ve aterojenez oluşumu artar. Artmış yaşla birlikte

önemli bir arter tıkanması durumunda, dolaşımdaki sitokin düzeyleri artar ve vasküler yeniden yapılanma kapasitesinde azalmaya neden olur. Bununla birlikte, arteriyel oklüzyon durumunu telafi etmek için yapılabilecek modifikasyonlar yaş artışı ile bozulmaktadır (51, 52).

CİNSİYET: Arter büyüklüğü, kadın ve erkek cinsiyet arasında farklıdır. Kadın ve erkek cinsiyet arasında ateroskleroz sürecinin etkileyen faktörlerin farklı olması ile arterlerin yapısal farklılıkları da göz önüne alınmalıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda kadın ve erkek cinsiyet arasında revaskülarizasyon fonksiyonunda da farklılıklar bulunmuştur (53, 54).

Genç erkeklerde, genç kadınlara oranla kardiovasküler hastalık sıklığı daha yüksek bulunmaktadır. Bununla birlikte daha genç popülasyonda kadınlarda dahil olmak üzere akut koroner sendrom görülme sıklığı artmıştır (55, 56).

Kadın ve erkek cinsiyet arasında önemli ve tartışmalı bir konuda hormonal tedavidir. Hayvan modellerinde, ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Testesteron eksikliğinin aterosklerotik olay riskini artırdığına dair bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (57, 58).

AİLE ÖYKÜSÜ: Ailesel bir kardiovasküler hastalık öyküsüne sahip olan çocuklar, ailelerinde böyle bir hastalık öyküsü olmayan çocuklara göre daha büyük risk grubundadırlar. Ayrıca birinci derece akrabalarda erkeklerde 55 yaş , kadınlarda 65 yaş öncesi koroner arter hastalığı (KAH) bulunması çocuklar için risk durumunu daha da artırmaktadır (59). Atroskleroz gelişimde değiştirilebilen risk faktörleri; hiperkolesterolemi ve yükselmiş düşük yoğunluklu lipoprotien (LDL) düzeyleri, sigara içiciliği, hiperglisemi ve diyabet ve son olarak da obezite olarak gruplandırılabilir.

HİPERKOLESTEROLEMİ VE YÜKSEK LDL KOLESTEROL DÜZEYLERİ: Hiperkolesterolemi, kardiovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yüksek kolesterol düzeylerinin ateroskleroz gelişimi üzerine etkisi şöyle ortaya çıkmaktadır; yüksek kolesterol varlığı koroner arter hastalarında monosit kemotaksisini bozar ve böylece erken monosit/makrofaj akışı azalır. Bununla birlikte büyüme faktörü tedavisine yanıt gecikmesi ve engellenmesine neden olur (60-62).

Endotel fonksiyonların bozulması ve endotel fonksiyonların kötüleşmesinin devamını sağlayan en önemli aterojenik lipoprotein LDL kolesteroldür. LDL partikülleri

karaciğerden aldıkları kolesterol moleküllerini periferik dokulara taşınmasını sağlarlar. Aterom plak oluşumu ve yapısının ilerlemesinde en önemli katkıyı LDL kolesterol sağlamaktadır. Plazma LDL kolesterol seviyeleri aterosklerotik sürecin izlenmesi için takip edilmesi gereken parametrelerden biridir. LDL kolesterol, pro-inflamatuvar özellikleri sayesinde lezyonların oluştuğu bölgelerde kronik inflamatuvar yanıt oluşmasını tetiklemektedir (63, 64).

HİPERTANSİYON: Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve diyabetle ilişkili mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Aterojenezi pek çok farklı şekilde etkileyebilen hipertansiyon, kan basıncının uzun süre yüksek kalması sonucu arter duvarlarının sertleşmesine ve damar duvar geriliminin artmasına neden olur (65, 66).

Hipertansiyonla birlikte yırtılma gerilimide artmaktadır. Yırtılma gerilimi arttıkça aktif endotel hücreleri endotelyal nitrik oksit sentazı (eNOS) uyarır ve NO sentezi artar. NO aterojenezin her bir basamağına etki eden ve çok önemli bir üründür. Ancak, diğer taraftan hipertansiyon vasküler disfonksiyonla ilişkilidir (67-69).

SİGARA: Kardiovasküler hastalık gelişimi için sigara içiciliği çok önemli bir faktördür. Sigara dumanı çok fazla sayıda farklı kimyasal bileşik içermektedir. Sigara dumanı solunduğu zaman bu kimyasal bileşikler, pek çok fizyolojik süreci etkilemektedir. Sigara içiciliğinin 20. ve 21. yüzyıllarda giderek artmasına bağlı olarak akciğer kanseri ve kardiovasküler hastalık kaynaklı ölümlerde sigaranın patogenezde en çok suçlanan faktör olduğu bilinmektedir (70-72).

Sigara dumanının kardiovasküler sistem üzerindeki ilk patolojik etkisi, çeşitli sinyal yolaklarında etki göstererek endotel fonksiyonlarını bozmasıdır. Bununla birlikte endotel hücre sayılarını ve fonksiyonlarını azaltmaktadır. Endotel disfonksiyonundan başka, sigara dumanına maruziyet infamatuar yanıtı değiştirmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün azalması, düz kas hücrelerinin aktivasyonunun bozulmasına yol açar (73).

Sigaradaki nikotinin pro-anjiojenik ve aterojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Nikotinin asetilkolin reseptörüleri aracılığıyla monosit, makrafajlar ve endotel hücrelerine sinyal gönderdiği düşünülmektedir. Nikotinin VEGF ve bFGF etkileşimi ile endotelyal hücre göçü bağımlı büyüme faktörünün indüklenmesi ile anjiogeneze neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, kronik sigara içiciliği, vasküler

büyüme sürecini potansiyel etkileyen bir faktör olarak, hemoglobine artan karbonmonoksit (CO) bağlanması ile kronik hipoksiye yol açabileceğide rapor edilmiştir (74-77).

HİPERGLİSEMİ VE DİYABET: Son yıllarda diyabet, kardiovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak tanımlanıp, periferik arter hastalığı ve karotis arter stenozları için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak diyabetin oluşturduğu risk diğer faktörlere göre düşük olduğu da vurgulanmıştır (78-81).

Açlık kan glukoz düzeylerinin yüksek seyretmesi ve damar duvarının yüksek glukoza sürekli maruziyeti damar duvar yapısında değişiklikler meydana getirir. Hiperglisemi durumu, endotel fonksiyonunu, vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve damar duvarıyla dolaşımdaki hücreler arasındaki ilişkiyi etkiler (82, 83).

OBEZİTE: Obezite, gelişmiş ülkelerde daha fazla olmakla birlikte dünyada büyük bir sağlık krizidir ve tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda, 2014 yılında dünyada 1,9 milyar fazla kilolu insan bulunduğu ve bunun 600 milyondan fazlasının obez olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yine 2014 yılında, 5 yaş altı 41 milyon çocuğun fazla kilolu olduğu tahmin edilmiştir. Yüksek vücut kütle indeksi olan hastalarda görülen ölümlerin üçte ikisinden fazlası kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (84-87).

İskemik kalp hastalığı olan obez hastalarda, normal koroner kalp hastalığı olanlarda koroner dolaşımın daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Bu durumun altında yatan patofizyoloji, metabolik sendromu yansıtan lipit profilleri ve muhtemelen insülin direnci gelişmiş olması olabilir (88).

Yukarıda açıklanan ateroskleroz risk faktörleri için, başka bir sınıflama olarak; değiştirilebilen risk faktörleri, farmakoterapi ve yaşam tarzı ile ilgili olan faktörler ve son başlık olarak değiştirilemeyen risk faktörleri olarak bir sınıflamada kullanılmaktadır.

Ateroskleroz için risk faktörleri

a) Değiştirilebilen risk faktörleri

- Yaşam tarzı

- Sigara içmek

- Obezite

- Fiziksel hareketsizlik

b) Farmokoterapi ve yaşam tarzı ile ilgili

- Lipit bozuklukları

- Hipertansiyon

- İnsülin direnci

c) Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş

- Erkek cinsiyet

- Genetik(89).

2.4.4. ATEROSKLEROTİK LEZYONLAR

Yağlı çizgi, yaygın intima kalınlaşması ve fibröz plaklar olarak ateroskleroz lezyonları 3 gruba ayrılır.

1- **YAĞLI ÇİZGİLENME:** Çok erken yaşlarda bile görülebilen atersklerotik lezyondur. Makroskopik inceleme yapıldığı zaman, damar lümeninde sarı alanlar olarak görülürler. Bu görünümün oluşma nedeni, endotel altında biriken ve içleri yağ damlacıkları ile dolu olan köpük hücrelerdir. Yağlı çizgi oluşma basamağında, etkilenen bölgedeki lezyona dolaşımdan giriş ve çıkışları arasında bir denge hali söz konusudur. Yağlı çizgilerin esas yapısal elemanı içi lipit damlacıkları ile dolu olan köpük hücreleridir (90). Yağlı çizgilenme otopsilerden elde edilmiş çalışma sonuçlarına göre plak gelişiminde ilk basamak olarak kabul

edilir. Bu hipotezin temelinde, çocukların koroner arterlerinde otopsi incelemeleri sonucunda yağlı çizgilenme bulgusuna rastlanılmasıdır (91).

2- **FİBRÖZ PLAKLAR:** Fibröz plaklarda, lipit molekülleri makrofajlarla birlikte, dış ortamda bulunurlar. Ekstrasellüler alanda lipit birikmesi sonucu intimada kalınlaşma oluşur. Fibröz plaklar rüptüre olmadıkları sürece klinik bulgu oluşturmazlar. Ancak artan lipit kütlesi ve endoteldeki inflamatuar süreç plakların stabilitesini azaltır (8).

   Makroskopik incelemede, fibröz plaklar beyaz renkli görünürler. Lümene doğru büyüme eğilimleri vardır. Fibröz plaklar lümeni kritik düzeyde daraltırlar ise klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Mikroskobik olarak fibröz plaklar incelendiği zaman, büyük miktarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Bu aşamada, tunika medyadaki düz kas hücreleri intimaya doğru göç etmişlerdir ve bir fibröz başlık (Fibrous cap) oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlık temel olarak, dolaşımdaki kan ile lezyonun merkezindeki lipit çekirdek arasında bir engel oluşturmaktadır. Fibröz başlıkta düz kas hücreleri, kollajen fibriller, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunmaktadır. Fibröz başlığın kalınlığı, ortaya çıkacak klinik durumların şiddeti arasında bir korelasyon bulunmaktadır (45, 92-94).

3- **KOMPLİKE PLAKLAR**: Fibröz plaklar kalsifiye olmuşsa ve trombüs ve/veya hemoraji ile birlikte ise o zaman komplike plaklardan söz edilir. Komplike lezyonlar, esas mortalite ve morbiditeden sorumludur. İntima üzerinde erozyon, ülserler ve fibröz şapka yırtılması daha fazla görülür (8).

2.4.5. ATEROSKLEROZ LEZYONLARININ EVRELERİ

Amerikan kalp birliği (American Heart Association, AHA) ateroskleroz lezyonlarının tipleri ve evreleri için sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre aterosklerotik lezyonlar ilerleme süresi temel alınarak yapılmıştır. Buna göre de aterosklerotik lezyonlar sekiz tip ve beş evreye ayrılmaktadır.

EVRE 1: Genel olarak küçük lezyonlardır. Sıklıkla 30 yaş altı olan kişilerde bu evredeki lezyonlar görülmektedir. Yıllar içinde ilerleme gösterirler. TipI-III lezyonlar bu evre içine girerler (95).

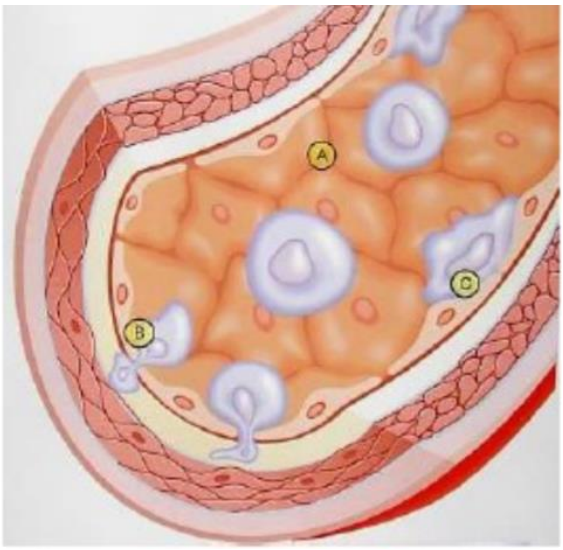
EVRE 2: Bu evrede bir aterom plak oluşumu gerçekleşmiştir. Histolojik olarak benzer özellikler gösteren bu plaklar farklı oranlarda lümeni daraltabilir. Ancak, tüm plaklar lümeni kritik oranda daraltacak diye bir ortak özellik yoktur. Genel anlamda, intimanın yapısı bozulmuştur. İntima yapısının bozulmasına yol açan ortak neden, hücre dışı birikintilerin bir araya gelerek bir lipit çekirdek oluşturma durumudur. Bu lipit çekirdek, intimadaki yerleşimi ile intimanın normal elemanlarının yerini alması ve intimanın daha dirençsiz ve yumuşak bir özellik kazanması ile gerçekleşir. Lipit içeriği yüksek olduğu için, bu tip plaklar hasar görmeye açıktır (95).

EVRE 3: Bu evrede, hasarlı plaklar üzerinde trombüs oluşur. Trombüs boyutu, lümeni tam tıkayıcı olandan çok daha küçük boyutlara göre değişiklik gösterebilir. Hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plak boyutları artar. Böylelikle daha tıkayıcı özellikte olan lezyon tipleri oluşmaktadır. (95)

EVRE 4: Bu evre içinde, akut komplike olmuş Tip VI lezyonlar görülür. Bu evre ile evre 3 lezyonlar arasındaki temel fark damar duvarında trombüs büyüklüğüdür. Tıkayıcı tipte trombüstür ve akut koroner sendromlar oluşturabilir.

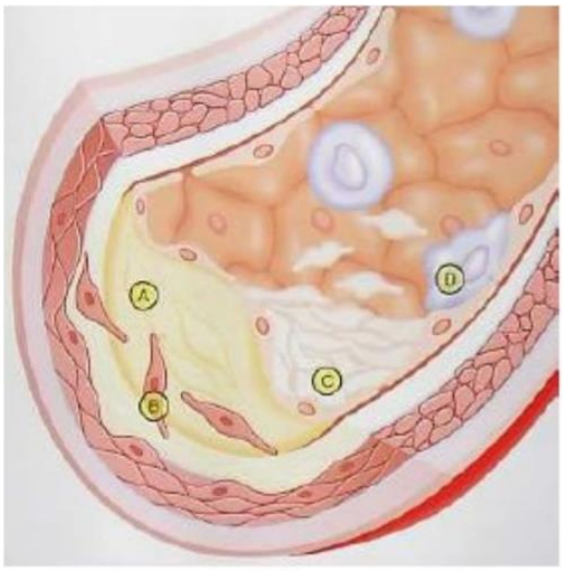
EVRE 5: Evre 3 ve evre 4 etkileri bir arada görülür. (95, 96).

Tip I LEZYON: Aterosklerotik süreçte en erken görülen lezyon tipidir. Bu tip lezyonun en karakteristik özelliği minör lipit birikimleri ve çok az görülen makrofaj köpük hücreleridir. Arterlerde bu tip lezyonlar genellikle adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte görülür. Doğumdan hemen sonra bebeklerin yaklaşık yarısında tip I lezyon gelişimi görülmektedir (97).



Şekil 2. Tip I aterosklerotik lezyon ilerlemesi (A- Endotel geçirgenliği, B- Lökosit göçü, C- Lökosit adhezyonu) (98)

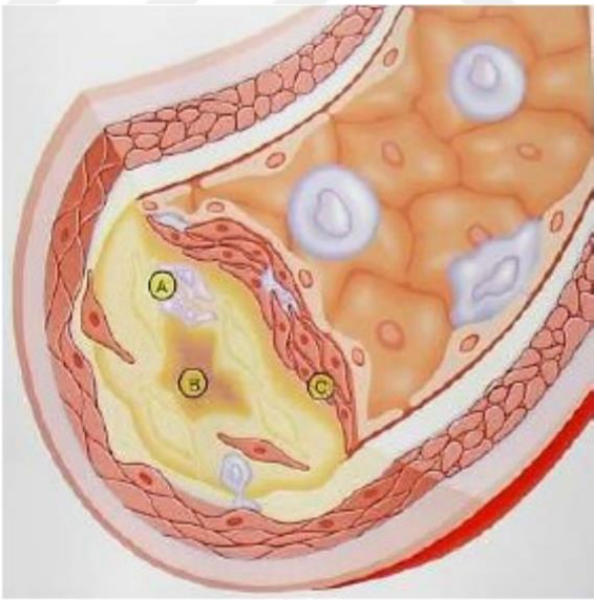
Tip II LEZYON: Makrofaj köpük hücre sayısı tip I lezyonlara göre daha fazladır. Arter duvarının iç yüzeyinde sarı renkli kabarık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler görülebilir. Bu tip lezyonda daha az miktarda T hücresi, mast hücreleri ve lipitle dolu düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar sıklıkla çocuklarda karşılaşılmaktadır. İlerlemeye eğilimli lezyonlar olup, risk faktörlerinin devamlılığı sağlandığı sürece kalıcı aterosklerotik lezyonlara doğru gelişim gösterirler (99).



Şekil 3. Tip II aterosklerotik lezyon ilerlemesi. (A- Köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi) (98)

Tip III LEZYON: Bu tip lezyonlarda ekstrasellüler lipit birikimi vardır. Lipitler makrofaj ve T hücrelerinin altında birikme eğilimi gösterirler. Lipit birikmesi, intimanın organizasyonunu bozar ve ekstraselüler matriks kompartımanı genişler. Bu lezyon zamanla giderek aterom plak haline dönüşür. Tip I-III lezyonlar klinik semptomlara yol açmazlar. Ancak, bu tip lezyonlar oluşmuşsa zamanla risk faktörlerinin devam ettirilmesiyle daha ileri aşamadaki semptomatik lezyonların öncüllerini temsil ederler (99).

Tip IV LEZYON: Bu aşamada, ekstrasellüler lipit birikimi atar ve sadece kolesterolden oluşan bir birikim havuzu oluşur. Havuzu oluşturan lipitlerin kaynakları hem bütünlüğü bozulmuş köpük hücreler hem de lipoprotein lipitlerinin direkt birikimidir. Lipit çekirdek, inflamatuar hücreler ve düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından çevrelenir. Normal bir arterin bir kısmında bir daralma ya da stenoz gelişirse yırtılmış Tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu görülebilir. Bu tip lezyonlar genellikle yarım ay şeklinde olup, arter duvar kalınlığını artırırlar. Bu aşamada bir lezyon geliştiği zaman, normal lümen çapına ulaşmak ya da bu lümen genişliğini korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur (99).



Şekil 4. Tip IV Aterosklerotik Lezyonların ilerlemesi. (A- Köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi) (98)

Tip V LEZYON: Tip V lezyonlarda, oldukça fazla bağ doku gelişimi görülür. Lezyon merkezindeki lipit çekirdeği çevreleyen bir fibröz kapsül oluşur. Lipit çekirdeği lümenden ayıran kapsül kısım plak başıdır. Bu tip lezyonlar genellikle çok büyüktürler ve damar duvarında yeniden yapılanma diğer tanımı ile remodeling gelişmediği için lümende daralma görülür (99).

Tip VI LEZYONLAR: Genellikle Tip VI lezyonları, bir önceki aşamadaki Tip V lezyonlarında gelişmiş olan plakları bir tromboz ya da kanamanın komplike ettiği lezyon tipidir. Lezyonların Tip V'ten tip IV' ya evrilmesinin nedeni plak yırtılmasıdır. Ayrıca, bu aşamada subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sık görülmektedir. Tip IV lezyonların yol açtığı klinik durumlar arasında akut miyokard enfarktüsü ve kararsız anjina sayılabilir (99).



Şekil 5. Tip VI Aterosklerotik Lezyonların ilerlemesi. (A- Plak rüptürü, B- Fibröz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması) (98)

Tip VII LEZYONLAR: Tip VII lezyon plaklarında yoğun şekilde kalsifikasyon görülmektedir (99).

Tip VIII LEZYONLAR: Bu lezyonda görülen plaklar genellikle tamamıyla kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Stabiliteleri, tip V ve tip VI lezyonlara göre daha iyidir. Bundan dolayı eğer, tip V ve tip VI lezyonlar direkt olarak tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç sağlanmış olur. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların plak stabilizasyonu üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır (99, 100).

İlerlemiş tipteki tip IV ve V plaklar klinik semptomlara yol açabilirler. Sigara, hiperlipitemi, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörlerin varlığı kişilerde plak sayısını artırabilir. Tip IV ve tip V plakların çoğu anjiografide görünmeyebilir. Çünkü, böyle bir plak varlığında arter duvarının media tabakası incelip atrofiye olur ve oluşmuş plağın dışarıya değil tam tersine iç tarafa doğru tümsekleşmesine zemin hazırlar. Bunun gibi, intimal plak varlığında da arter duvarında yeniden yapılanma görünür ve intimal plak damarın dış çapını kalınlaştırırken, lümenin iç genişliğini etkilemez. Bu tip plakların varlıklar intravasküler ultrasonografi ile saptanabilmektedir. Tip V plakların hepsinde ortak görülen bir plak karakteristiği ise, plaklarda fibromoüsküler bir başlık bulunmasıdır. Fibromüsküler başlıklar kalın ya da uniform olabilir (101).

2.5.KAROTİS ARTER STENOZUNDA TANI

Ekstrakranial karotis stenozu tanısı için invaziv olmayan yöntemler çok sık kullanılmaktadır. Her teknik, avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Karotis stenozu tanısında kullanılan invaziv yöntem serebral anjiografidir. Tanıda kullanılan invaziv olmayan teknikler karotis doppler ultrasonografi (KDU), manyetik rezonans anjiografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografik anjiografi (BTA) dir (102, 103).

Aterosklerotik plak sonografik olarak, intima ve media tabakalarının birlikle kalınlığında artış ve daha sonraki süreçte arter lümenine uzanan eksojenik materyal olarak belirir (104).

Karotis stenozu tanısı temel olarak Doppler kaynaklı dalga formlarına dayanır. Gri skala ultrasonda plak karakterizasyonu yapılırken, renkli modda akım karakterizasyonu yapılır. Stenoz değerlendirilmesinde spektral Doppler ölçümleri de kullanılır. Spektral ölçüm prestenotik, stenotik ve poststenotik segmentlerden yapılır. Dupleks incelemelerde, damar yapısal özelliği, plak karakterizasyonunu sağlayan gerçek zamanlı B-mod görüntüleyici ve modern ultrason cihazlarında bulunan damar içindeki kan akım hızı, akımın özelliklerini değerlendirebilen Doppler cihazları ile yapılır. Ekstrakranial

karotis arterlerin değerlendirilmesinde invaziv olmayan, kolay uygulanabilir olan, damarın yapısal özellikleri ile damar içindeki kan akım özelliklerinin değerlendirilebildiği karotis arter hastalığının taramasında primer tanı aracı dupleks ultrasonografidir (105).

2002 yılında proksimal İKA'in tedavi edilmemeişi aterosklerotik stenozu için ultrason incelemenin anahtar unsurlarını ve İKA stenozlarının sınıflanması için bir konsensüs geliştirildi (105).

Bu konsensüs, tüm karotis arter değerlendirmelerinin gri-skala görüntüleme, renkli Doppler ve spektral Doppler ile yapılmasını önermektedir.

Tablo 1. Gri skala ultrason ve renkli Doppler görüntüleme ile plak tahmini AKA: Ana karotis arter, İKA: İnternal karotis arter, EDV: Diyastol sonu hız, PSV: Pik sistolik hız (12).

Temel parametreler			Ek parametreler	
Stenoz dercesi	İKA PSV	Plak tahmini*	İKA/AKA PSV	İKA EDV
Normal	<125cm/sn	Yok	<2	<40cm/sn
<%50	<125cm/sn	%50'den az çap azalması	<2	<40cm/sn
%50-69	125-230cm/sn	%50'den fazla çap azalması	2-4	40-100cm/sn
>%70 ancak preoklüzyondan az	>230cm/sn	%50'den fazla çap azalması	>4	>100cm/sn
Preoklüzyon	Yüksek, düşük veya ölçülebilir değil	İzlenebilir	Değişken	Değişken
Oklüzyon	Ölçülebilir değil	İzlenebilir, ancak saptanabilir lümen yok	Uygulanamaz	Uygulanamaz

Renkli Doppler ultrasonografi, intraserebral dolaşım ve hemodinamiği değerlendiremez bundan dolayı bunlar renkli Dopplerin limitasyonları olarak belirtilmektedir. Aynı zamanda teknik özellikler ve operatör kullanımı da değerlendirmeye etki eden diğer faktörlerdir.

Renkli Dopppler, karotis arter hastalık tanısında değil aynı zamanda da tedavi sonrası takip içinde kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan bir yöntem olan renkli Doppler ultrasonografi hasta progresyonunu izlemede sıklıkla kullanılır (106).

2.6.HDL'NİN YAPISI BİLEŞİMİ VE FONKSİYONLARI

HDL ailesi hem diskoidal hem de küresel partiküller içerirler. Genel olarak HDL partikülleri yoğunluk, şekil, boyut ve elektroforetik mobilite açısından heterojenite gösterirler.

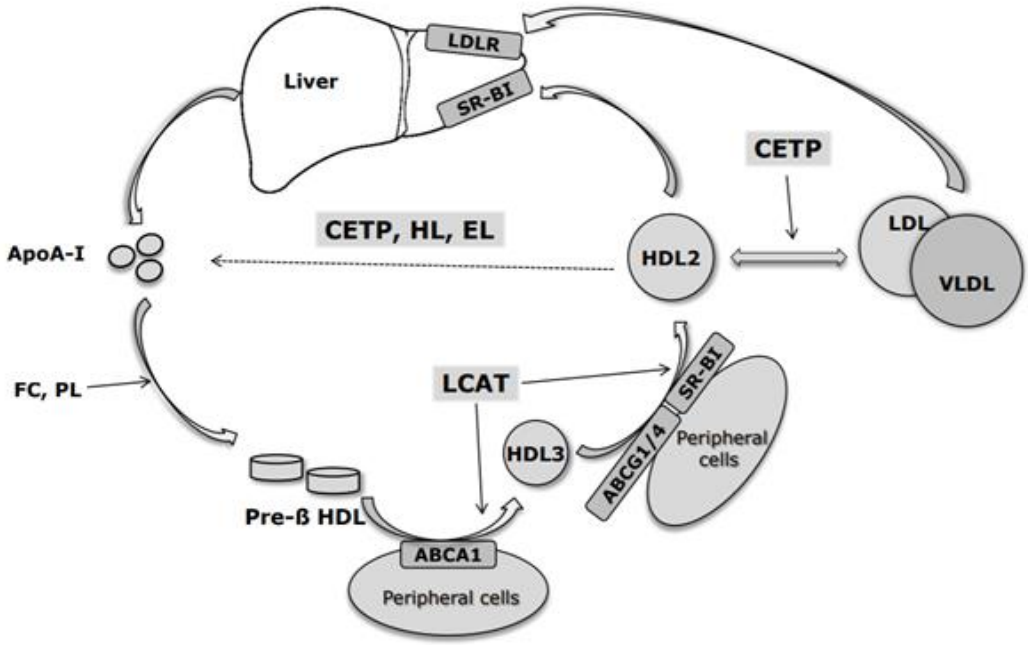
HDL'nin ana apoproteini ApoA-I dir. ApoA-I neredeyse HDL partiküllerinin %70'ini oluşturmaktadır ve yapısal ve fonksiyonel protein olarak çeşitli fonksiyonlarda rol oynar ApoA-II HDL'nin ikinci majör apolipoproteinidir ve ApoA-I'i HDL'den ayırma kapasitesine sahiptir. ApoA-II ile ilişkili HDL seviyelerinin yükselmesi, apoA-I içeren HDL partiküllerinin ters kolesterol transportu ve çöpçü reseptörler (SR-B1) bağımlı hepatik kolesterol katabolizması üzerindeki etkilerini ve aynı şekilde HDL metabolizmasına dahil olan enzimlerin aktivasyonlarının da azalmasına yol açar. Bunlar dışında, HDL apoE, apoC, apoA-IV, apoA-V, apoJ, apoF, apoM, apoL1 gibi farklı apoproteinlerde içermektedir. Lipit metabolizmasına dahil olan HDL'nin taşıdığı enzimler ise lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT) ve fosfolipit transfer protein (PLTP), antioksidan enzimler olarak paraoksonaz 1(PON1), platelet aktive edeci faktör asetil hidrolaz (PAF-AH), glutatyon selenoperoksidaz sayılabilir. Aynı zamanda serum amiloid A ve komplement bileşenlerinden de bazı akut faz proteinlerini içermektedir (107, 108).

Yüzey yükleri ve şekillerine dayalı olarak, HDL partikülleri pre-β ve α bölgesine göç edenler olarak ayrılabilirler. Pre-β bölgesine göç edenler, başlıca yeni oluşmaya başlayan diskoidal apoA-I, fosfolipit ve serbest kolesterol içeren lipoproteinlerdir. α- bölgesine göç eden HDL partikülleri ise, daha olgunlaşmış küresel şekilli hidrofobik kolesterol esterleri ve trigliserid çekirdeğe sahip olan lipoproteinleri kapsar (107).

HDL patikülleri yoğunluklarına göre de sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırmaya göre büyük ve lipitçe zengin olan HDL2 ve küçük ama yoğun partikül yapısına sahip olan HDL3 olarak tanımlanırlar. HDL2 ve HDL3 jel elektroforezdeki göç hızlarına göre 5 alt gruba ayrılırlar; HDL2a ve HDL2b, HDL3a, HDL3b ve HDL3c. Ancak bu sınıflama sistemleri daha az kullanışlı olduğu için, HDL partikülleri genel olarak yoğunluk ve boyutlarına göre sınıflandırılır (107, 109).

HDL partikülleri pek çok aterosklerotik-koruyucu fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonlar içinde en çok araştırılmış olanı ters kolesterol transportudur. Bu transportta kolesterol periferal dokulardan karaciğere taşınır. Ters kolesterol transportu iki ana basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta lipitsiz ya da çok az lipit bulunduran apoA-I

(pre-β HDL) arter duvarında lipitle dolu olan hücrelerin membranlarından kolesterolü kendi üzerine alır. Kolesterolün apoA-I' e aktarılması ATP kaskat bağlama transporter A1(ABCA1) ile gerçekleştirilir. Daha sonra döngüde bulunan LCAT aktivitesi ile serbest kolesteroller esterleştirilir ve daha olgunlaşmış olan HDL partiküllleri (α- partikülleri) üretilir. Daha sonra olgun HDL partiküllerinde taşınan kolesterol esterlerinin karaciğere taşınması ile ters kolesterol transportu tamamlanır. HDL üzerindeki kolesterol esterleri 3 mekanizma ile karaciğere iletilir; 1) direkt olarak HDL partikülleri SR-B1 etkileşimini kullanırlar 2) dolaylı olarak, HDL üzerindeki ester kolesteroller, kolesterol ester transfer protein (CEPT) aracılığıyla karaciğere aktarılabilir ya da 3) HDL üzerindeki ester kolesterolleri çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve LDL partiküllerine aktarır, bu lipoproteinlerde hepatik LDL reseptörleri aracılığıyla kolesterol esterlerini karaciğere taşır (110-112).



Şekil6. Kolesterol esterlerinin karaciğere transfer edilmesi. (113).

2.6.1. DİSFONKSİYONEL HDL

Kronik inflamasyonu ve akut faz cevabının bir sonucu olarak, HDL partiküllerinin yapısal modifikasyonu ve bileşiminin değişimine bağlı olarak HDL'nin normal biyolojik fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. HDL'nin yapısal modifikasyonlarının, enfeksiyon, diyabet, koroner arter hastalıkları, sigara içiciliği ve romatoid hastalıklar nedeniyle oluşan sistemik inflamasyonda görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş üzerinde IL-6'nın HDL kolesterol seviyelerinin düşmesine katkı sağlayan bir faktör olduğunu belirtmektedir (114, 115).

HDL'nin yapısal modifikasyonları, ters kolesterol transportunun etkinliğinin azalmasına yol açar ve hatta aterosklerotik lezyonların içindeki inflamatuar reaksiyonların kolaylaştırılmasını sağlayan okside LDL partiküllerinin oluşmasını sağlar. Koroner arter hastalarında HDL partiküllerinin lipit hidroperoksidasyon içeriği artmıştır. Bu durum, HDL partiküllerinin antioksidan fonksiyonunun etkinsizleşmesine ve arter duvarlarında monosit kemotaktan protein aktivitesinin artmasına neden olmaktadır (116-118).

Oksidan moleküllerin birikmesi, HDL ile ilişkili anti oksidan enzimlerin aktivitelerini inhibe eder, HDL'nin majör apolipoproteini olan apoA-I'in kolesterol akışını yapabilme yeteneğini bozar ve LDL oksidasyonu ve LDL türevi okside lipitlerin sayısının hızla artmasına neden olur. Okside LDL partiküllerinin sürekli olarak birikmesi ateroskleroz gelişimini hızlandırır (119).

2.6.2. DİSFONKSİYONEL HDL'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.2.1.1. TERS KOLESTEROL TRANSPORTUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ters kolesterol transportu pek çok farklı yolla incelenebilir. Genel olarak kullanılan yaygın 2 yöntem bulunmaktadır. Bunlardan biri hepatik olmayan hücrelerden karaciğere kolesterol akışının ölçülmesi (sıklıkla makrofajlar) ya da makrofajlardan feçese kolesterol akışının değerlendirilmesidir. İkinci yöntem, HDL'nin ters kolesterol transportu için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak çok kompleks bir yöntem olduğu için kullanılabilirliği yaygın değildir. Sonuç olarak makrofajlardan kolesterol akış hızı, HDL'nin ters kolesterol transportunun değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılmaktadır (120).

2.6.2.1.2. HDL ALT GRUPLARININ VE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

HDL fonksiyonlarının değerlendirilmesi için, HDL alt gruplarının ölçülmesi yararlı bir yöntem olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar koroner arter hastalarında genellikle, daha küçük, yoğun HDL partikülleri olduğunu göstermiştir. Bu tip HDL partikülleri HDL3 olarak sınıflanmaktadır. Daha büyük olan HDL partikülleri HDL1 ve HDL2 koroner arter hastalıkları ile daha az oranda ilişkilidir. Bundan dolayı, sağlıklı popülasyonda, HDL alt gruplarının ölçülmesi ile, HDL3 aracılı LDL oksidasyonu ile ilişkili olan HDL partiküllerinin (apolipoprotein L-1, PON1 ve PON3) sıklıkla bu şekilde dağılım gösterdiğini ortaya çıkarabilir.

HDL alt gruplarının ayırımını sağlayan 4 yöntem mevcuttur. Yoğunluk gradient ultrasantrifüj, çöktürme metodu, iki boyutlu elektroforez ve nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopi yöntemleridir. Bu yöntemler arasında, yoğunluk gradient ultrasantrifüj yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir (120).

2.6.2.2.LCAT AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

LCAT karaciğerde sentezlenen ve kan dolaşımına çıktıktan sonra HDL partiküllerinin üzerine eklenmektedir. LCAT, serbest kolesterolün plazmada esterleşmesinde ve ester kolesterole dönüştürülmesinde önemli bir enzimdir ve yeni oluşan düz şekilli HDL partiküllerinin küresel şeklinin kazanmasına yardım eder. İnsanlarda, ailesel LCAT eksikliği çok nadir bir durumdur ve HDL kolesterol ve apo-A-I seviyelerinin düşük olmasına neden olur (121).

LCAT enzim aktivitesi ile aterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişki net değildir (122). LCAT eksikliği olan kişilerde, hızlanmış ateroskleroz gelişimi görülmemektedir ama, azalmış LCAT enzim aktivitesinin artmış karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. LCAT enziminin aşırı ekspresyonunun olduğu fare çalışmalarında HDL kolesterol seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (123).

Ancak, LCAT aktivite yöntemlerinin hiçbiri standartize olmadığı için, disfonksiyonel HDL'nin değerlendirilmesi ve klinik kullanım için uygun değildir.

2.6.2.2.1. HDL'NİN ANTİOKSİDAN FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRLMESİ

PARAOKSONAZ -1 ENZİM AKTİVİTESİ

PON1 enziminin HDL'yi oksidasyondan koruduğu bilinmektedir. PON, kolesterol esterlerinin dönüşümünü ve HDL içinde birikmesini uyarırken, okside fosfolipitlerin ve lipit hidroperoksitlerin oluşumunu engeller ve oluşan okside ürünlerin hidrolizlerini gerçekleştirir. Bundan dolayı PON aktivitesi, HDL'nin antioksidan özelliklerinden sorumludur (124).

MYELOPEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ApoA-I hücresel kolesterol akışından sorumlu olan lipoproteindir. ApoA-1 kolesterol ester oksidasyonu ve fosfolipit hidroperoksitlerin oluşumunu azaltarak anti aterosklerotik yolakta rol alsada, okside apoA-I etkisizleşmiştir. Okside olmuş apoA-I bozulmuş ters kolesterol tarsnportunun disfonksiyonel bir komponentidir ve ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. MPO enzimi, oksidatif stresin güçlü bir kaynağıdır (125).

Aterosklerotik lezyonlardan aktive olmuş MPO enzimi izole edilmiştir. Bozulmuş ters kolesterol transpotunda, disfonksiyonel hale gelen apoA-I'in MPO enzim aktivitesi sonucu tirozin rezidülerinin nitratlanıp klorlandığı bilinmektedir. Ayrıca, MPO enzimi apoA-I'in triptofan, tirozin, lizin ve metiyonin dizilerinide modifiye etmektedir. MPO aktivitesi sonucunda, apoA-I aktivitesinde fonksiyonel değişimler meydana gelir (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Cihazlar

- Siemens Advia 1800 otomatik analizör
- Vortex (Labnet/VX100)
- Santrifüj (Nüve/NF 800-R)
- -80 ^{0}C derin dondurucu (Sanyo/MDF-U5386S)
- Çoklu otomatik pipet (Capp)
- Otomatik pipet (Socorex/Acura 825)
- pH metre
- Hassas terazi

3.2.Sarf Malzemeler

1- Paraoksonaz enzim aktivite ölçüm kiti
2- Stimule Paraoksonaz aktivite ölçüm kiti
3- Arilesteraz aktivite ölçüm kiti

3.3.Kimyasal Maddeler

3.3.1. Myeloperoksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi için Gerekli Kimyasallar

- Sodyum fosfat monobazik dihidrat (Sigma-Aldrich)
- Sodyum fosfat dibazik anhidrat (Sigma-Aldrich)
- O-dianisidine dihidroklorür (Sigma-Aldrich)
- Hidrojen peroksit (Sigma-Aldrich)
- Distile su

3.3.2. Hemoglobin Ölçümü için Gerekli Kimyasallar

- Asetik asit (Sigma-Aldrich)
- O-dianisidine dihidroklorür (Sigma-Aldrich)
- Hidrojen peroksit (Sigma-Aldrich)
- Distile su

3.3.3. Ferroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi için Gerekli Kimyasallar

- Sodyum asetat (Sigma-Aldrich)
- Asetik asit (Sigma-Aldrich)
- O-dianisidine dihidroklorür (Sigma-Aldrich)
- Sodyum klorür (Sigma-Aldrich)
- Sülfürik asit (Sigma-Aldrich),
- Distile su

3.3.4. Lipit Hidroperoksidasyon (LOOH) Düzeylerinin Belirlenmesi için Gerekli Kimyasallar

- Sodyum klorür (Sigma-Aldrich)
- Sülfürik asit (Sigma-Aldrich)
- Xsylenol orange tetrasodium (Sigma-Aldrich)
- Amonyum Demir (II) sülfate hekzahidrat (Sigma-Aldrich)
- Trifenilfosfin (Sigma-Aldrich)
- Distile su

3.4. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi etik kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına dahil edilen bireyler Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğine baş vuran kişiler arasından seçilmiştir. Seçilen kişilere önce çalışma hakkında bilgi verilmiş ve çalışmayı anlatan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu verilip okutulmuş ve imzalı onayları alınmıştır. İmzalı onamları alınmış olan

katılımcılardan bir tüp jelli biyokimya ve bir tüp hemogram için kan alınmıştır. Tüplere kan alma işlemi bittikten sonra, kontrol ve hasta grubuna ait kişilerin kanları hızlı ve uygun şartlar altında Ankara Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarına ulaştırılmıştır. Daha sonra 1500g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve hastalara ait serum ve plazma örnekleri elde edilmiştir. Serum ve plazma örnekleri porsiyonize edilerek çalışma gününe kadar -80 C^0'de muhafaza edilmiştir.

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya ve Nöroloji klinikleri ortak bir çalışma yürütmüştür. Vaka kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışma için çalışma grupları sağlıklı kontrol ve karotis arterde stenozu olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışma için oluşturulan kabul kriterleri şöyledir;

Hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasından çalışma kriterlerine uygun olanlar,

1-Nöroloji pol başvuran bilinen karotis darlığı olan hastalarda rutin kontrolde karotis arter doppler usg istenmesi gereken hastalar

2-Önceden SVO öyküsü olup karotis arter doppler usg kontrolü istenmesi gereken hastalar

3-Çeşitli nedenlerle kraniyel MR çektirilmiş olup MR da intrakraniyel ateroskleroz veya küçükdamar hastalığı saptanan hastalar rutin tarama amaçlı karotis vertebral doppler usg istenmesigereken hastalar olarak belirlenmiştir.

Nöroloji polikliniğine başvuran ve rutin karotis arter doppler usg istenen ve usg sonucunda karotis arterde anlamlı darlığı bulunmayan hastalar sağlık kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma için oluşturulan dışlama kriterleri ise aşağıdaki maddelere göre oluşturulmuştur;

1- Son 1 ay içerisinde akut koroner sendrom geçiren hastalar
2- Bilinen nörodejeneratif hastalığı olanlar
3- Periferik arter hastalığı olanlar
4- Gebeler
5- 18 yaş altı hastalar olarak belirlenmiştir.

3.5. Çalışma Numunelerinde Gerçekleştirilen Ölçümler

3.5.1. Myeloperoksidaz Enzim Aktivite Ölçümü

Myeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi Bradley ve arkadaşlarının yöntemine göre belirlendi. Bu yönteme göre MPO enzim aktivitesi modifiye edilmiş o-dianisidine yöntemiyle kinetik olarak ölçülmüştür. Ölçüm hidrojen peroksit varlığında o-dianisidine'in MPO enzimi tarafından okside edilerek sarı turuncu renkli ürün oluşturmasına dayanarak gerçekleştirilmiştir. 460 nm'de sarı turunucu renkli ürünün oluşum hızı takip edilmiştir. 25 ^{o}C'de 1 ünite MPO 1 μmol Hidrojen peroksiti parçalaması olarak tanımlanmıştır. Yöntemde kullanılan okside o-dianisidine molar absorbsiyon katsayısı $1{,}13x10^{4}$ olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda ölçülen MPO enzim aktivitesi birimi U/L dir (127).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında MPO aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: 60 mM pH 6'da fosfat tamponu içerisinde 2 mM o-dianisidine içermektedir.

R2: 60 mM pH 6'da fosfat tamponu içerisinde 10 mM hidrojen peroksit içermektedir.

Otomatik biyokimya analizöründe MPO aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 120 μL

R2: 15 μL

Numune Hacmi: 25 μL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 460 nm'de yapılmıştır.

3.5.2. Hemoglobin miktarının belirlenmesi

Hemoglobin miktarının hesaplanması için, hemoglobin pseudo-peroksidaz aktivitesi kullanılmıştır. Bu amaçla, benzidin yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır. Absorbans takibi 470 nm'de yapılarak hemoglobin miktarı hesaplanmıştır (128).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında MPO aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: %95 asetik asit içinde 2 mM o-dianisidine içermektedir.

R2: 60 mM pH 6'da fosfat tamponu içerisinde 10 mM hidrojen peroksit içermektedir

Otomatik biyokimya analizöründe MPO aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 100 µL

R2: 30 µL

Numune Hacmi: 25 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 470 nm'de yapılmıştır.

3.5.3. Net Myeloperoksidaz Aktivitesinin Hesaplanması

Myeloperoksidaz ölçümünde, hemoglobin intersefansı olduğu bilinmektedir. Hemoglobin, peroksidaz aktivites ile serumda MPO enzim aktivite ölçümünü interfere eder. Bundan dolayı, çalışmamızda kullandığımız MPO enzim aktivitesini o-dianisidine yöntemi ile ölçtükten sonra, aynı örneklerde modifiye benzidin yöntemini kullanarak hesapladığımız hemoglobin peroksidaz aktivite katkı miktarını çıkararak hemoglobin interferansı ortadan kaldırılmış NET-MPO enzim aktivitesini kullanılmıştır (129).

3.5.4. Paraoksonaz Enzim Aktivite Ölçümü

Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümü tam otomatize edilmiş sistem ile çalışılmıştır. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümü Eckerson ve arkadaşları tarafından geliştirilen yönteme göre çalışan ticari kit kullanılarak ölçülmüştür (130).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında paraoksonaz (PON) aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: Tampon çözelti içermektedir

R2: Substrat çözeltisi içermektedir.

Otomatik biyokimya analizöründe PON aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 150 µL

R2: 10 µL

Numune Hacmi: 15 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 412 nm'de yapılmıştır.

3.5.5. Stimule Paraoksonaz Enzim Aktivite Ölçümü

Stimüle paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümü tam otomatize edilmiş sistem ile çalışılmıştır (130). Stimule paraoksonaz aktivitesi ticari kit kullanılarak ölçülmüştür.

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında paraoksonaz (PON) aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: Tampon çözelti içermektedir

R2: Substrat çözeltisi içermektedir.

Otomatik biyokimya analizöründe PON aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 150 µL

R2: 10 µL

Numune Hacmi: 15 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 412 nm'de yapılmıştır.

3.5.6. Arilesteraz Enzim Aktivite Ölçümü

Arilesteraz enzim aktivite ölçümü tam otomatize edilmiş sistem ile çalışılmıştır. Arilesteraz enzim aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan yöntem Haagen ve arkadaşları tarafından geliştirilen yönteme göre çalışan ticari kit kullanılarak ölçülmüştür (131).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında arilesteraz (ARE) aplikasyonu iki reaktif ve bir dilüent kullanılarak yapılmıştır.

R1: Substrat çözeltisi içermektedir.

R2: Kromojen çözelti içermektedir.

Dilüent : Tampon çözeltisi içermektedir.

Otomatik analizörde ARE aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 200 µL

R2: 10 µL

Dilüe edilmiş örnek hacmi: 3 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans 548 nm'de takip edilmiştir.

3.5.7. Serum Ferroksidaz Enzim Aktivite Ölçümü

Ferroksidaz enzim aktivite ölçümü tam otomatize edilmiş sistem ile çalışılmıştır. Ferroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan yöntem Siotto ve arkadaşları tarafından geliştirilen yönteme göre çalışılmıştır. Bu yöntemde, numune içindeki ferroksidaz aktivitesi belirlenmesi için dışarıdan substrat olarak o-dianisidine eklenmiştir. Asit ortamda gerçekleşen reaksiyonda ferroksidaz enzim O-dianisidini oksitlemesiyle, ferroksidaz aktivitesinin ölçüldüğü bir yöntemdir. Bu yöntem iki reaktiflidir. İlk reaktif, örneğin içerisindeki ferroksidaz enziminin optimum çalışabilmesi için uygun pH ortamı oluşturan asetat tamponudur. İkinci reaktif ise, içerisinde ferroksidaz enziminin okside edeceği ve böylece enzimin aktivitesinin ölçülebileceği substrat olan o-dianisidin bulunmaktadır. Absorbanstaki artış enzim aktivitesi ile birlikte artan oksitlenmiş substratla koreledir. Absorbans takibi 445 nm'de gerçekleştirilmiştir (132).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında ferroksidaz aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: 450 nM pH 5,8 Asetat tamponu ile hazırlanmıştır

R2: Deiyonize su içerisinde 140 mM sodyum klorür, 10 mM o-dianisidine ve 25 mM sülfürik asit eklenerek hazırlanmıştır.

Otomatik biyokimya analizöründe ferroksidaz aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 200 µL

R2: 30 µL

Numune Hacmi: 10 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 445 nm'de yapılmıştır.

3.5.8. Lipit Hidroperoksidasyon (LOOH) Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum lipit hidroperoksit (LOOH) düzeylerini ölçmek için Fox2 yöntemi kullanılmıştır.

Yöntemde, aynı örnekten toplam peroksit düzeyi ve TPP (Trifenilfosfin) ile redükte edilen miktar ölçülür. Toplam peroksit düzeyinden ikinci ölçüm çıkarılır. Fark LOOH miktarını verir. Kromojen olarak xsylenol orange ve metal iyonu olarak ferröz iyon kullanılır. Oluşan ferrik iyon-kromojen kompleksi mor renkli olup absorbansı 560 nm'de ölçülür (133).

Siemens Advia 1800 biyokimya cihazında LOOH aplikasyonu iki reaktif kullanılarak yapılmıştır.

R1: 250 µM Xsylenol orange tetrasodyum tuzu fox solüsyonu içinde hazırlanmıştır.

R2: 5 mM amonyum demir (II) sülfat hekzahidrat fox solüsyonu içinde hazırlanmıştır.

Otomatik biyokimya analizöründe LOOH aplikasyonu aşağıdaki gibi yapılmıştır.

R1: 150 µL

R2: 20 µL

Numune Hacmi: 35 µL

Reaksiyon ortamı bu şekilde oluşturulduktan sonra absorbans takibi 560 nm'de yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS 22.0 versiyon kullanılarak mean (ortalama) ve SD (standart sapma) olarak verilmiştir. Grupların normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılan değerler için, kontrol ve stenoz gruplarının ve SVO geçirme zamanına göre 2 gruba ayrılan katılımcıların sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılmayan değerler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Stenoz gruplarına göre oluşturulan çalışma grupları ve plak morfolojisi için oluşturulan çalışma gruplarında ise istatistiksel analiz ANOVA analizi yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değerler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ve stenoz grubu arasında cinsiyet açısından fark olup olmadığının değerlendirilmesi ile PON enziminin polimorfizim açısından değerlendirilerek enzimin üç fenotipinin çalışma grupları arasında nasıl dağıldığının ve gruplar arasında bir fark olup olmadığını ise ki kare analizi yapılarak değerlendirilmiştir. $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MPO, PON ve LOOH düzeylerinin risk analizleri lojistik regresyon yapılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Mayıs 2019 – Ekim 2019 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran hastalar arasından çalışmamıza dahil edilen toplam katılımcı sayısı 103 olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları analiz edilirken, toplam 103 katılımcı sayısı farklı gruplar oluşturularak analiz edilmiştir. Bu gruplar,

1- Çalışmaya dahil edilen katılımcılar genel bir çerçevede kontrol ve hasta grupları olarak ele alınmış ve iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (n= 51) ve Stenoz grubu (n=52). Kontrol grubuna dahil ettiğimiz katılımcılar karotis doppler USG sonucunda sağ ve sol internal karotis artelerde anlamlı darlığı bulunmayan katılımcılar olarak belirlenmiştir. Stenoz grubuna dahil edilen katılımcılar ise yine karotis doppler USG sonucunda sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde anlamlı derecede darlık (stenoz) olan hastalardan oluşturulmuştur.

2- Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, karotis doppler USG sonuçlarına göre stenoz oranlarına göre gruplandırılmıştır. Bu gruplar, sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde anlamlı darlık bulunmayan hastalar (n=51), sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde intimal kalınlaşma ve %50 den az oranda darlık tespit edilen hastalar (n=16), sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde %50-75 oranında darlık tespit edilen hastalar (n=18) ve son olarak sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde %75 ve yukarısı oranında darlık tespit edilen hastalardan (n=18) oluşturulmuştur.

3- Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, karotis doppler USG sonuçlarına göre sağ ve/veya sol internal karotis arterlerinde tespit edilen plak morfolojilerine göre gruplandırılacaktır. Plak morfolojilerinde göre oluşturulmuş sınıflama şu şekildedir;

Tip 1-2 plak: Normal duvar kalınlığı

Tip 3 plak: Diffüz intima media kalınlığı ve kalsifikasyonsuz plaklar

Tip 4-5 plak: Lipit ya da nekrotik çekirdek yapısı fibröz doku ile çevrelenmiş kalsifikasyonlu plaklar

Tip 6 plak: Yüzey defekti, hemoraj ya da trombüs olan kompleks yapıdaki plaklar

Tip 7 plak: Kalsifik plaklar

Tip 8 plak: lipit çekirdeği olmayan fibrötik plaklar

4- Son incelenecek alt grup olarak, çalışmaya dahil edilen katılımcıların SVO (Serebro Vasküler Olay) geçirilme zamanlarına göre bir sınıflama yapılmıştır. Buna göre, katılımcılar, 1 ay içinde SVO geçirenler ve 1 aydan daha uzun süre önce SVO geçirenler olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

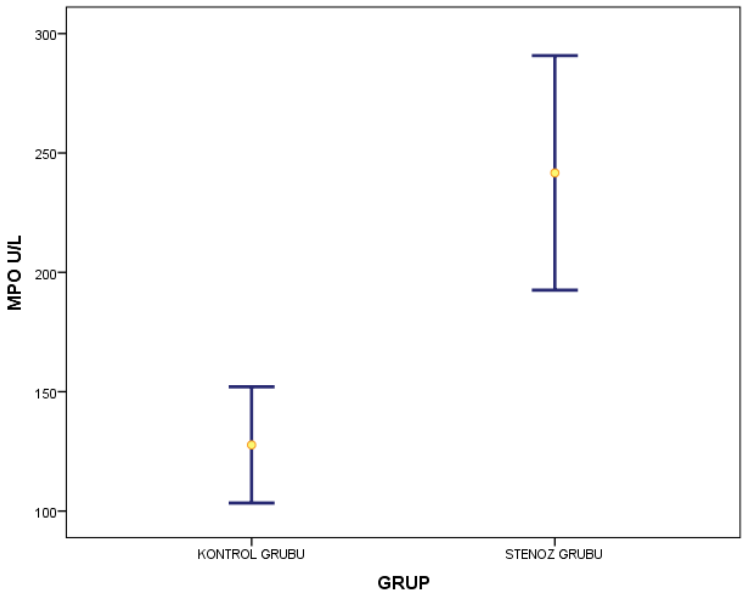
Çalışmamıza dahil edilen 103 katılımcıdan, 51 tanesi (29 Erkek ve 22 Kadın) kontrol grubunu ve 52 tanesi (20 Kadın ve 31 Erkek) stenoz grubunu oluşturmuştur. Buna göre kontrol grubunun %56,8'i erkek %43,1'i kadın katılımcılardan oluşmuştur. Stenoz grubunda ise %38,4 kadın hasta bulunurken, %61,5' i erkek hastalardan oluşmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 68,78 ±1,69 olarak bulunurken, stenoz grubunun yaş ortalaması 72,23±1,75 olarak bulunmuştur. Çalışma grupların cinsiyet açısından farklılık olup olmadığı ki kare testi yapılarak analiz edilmiş, çalışma grupları arasında katılımcıların yaşları arasındaki fark olup olmaması ise bağımsız örneklem t testi le değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre kontrol grubu ve stenoz grubu arasında yaş ve cinsiyet olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p >0,05).

Çalışmamıza dahil edilen 103 hasta hipertansiyon öykülerinin varlığına göre değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda, 51 hastadan 31 katılımcıda hipertansiyon öyküsü bulunurken, 21 hastada hipertansiyon öyküsü bulunmamaktadır. Stenoz grubunda 52 hastadan, 32 tanesinde hipertansiyon öyküsüne sahipken, 20 hastada hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır. İstatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında hipertansiyon öyküsü varlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p >0,05).

Tablo 2. Kontol ve Stenoz grupları arasında rutin biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesi

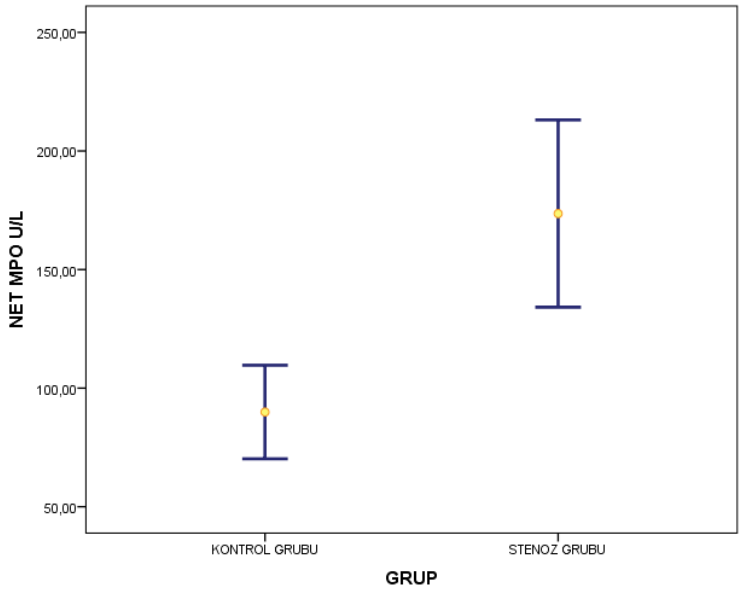
Parametreler	**KONTROL (n = 51)**	**STENOZ (n = 52)**	***p***
Glukoz mg/dL	112±38,5	115±32,9	**>0,05**
HbA1c %	7,4±1,9	6,8±1,2	**>0,05**
Albumin g/L	39,1±3,6	37,9±4,2	**>0,05**
Kreatinin mg/dL	0,94±0,29	1,06±0,59	**>0,05**
eGFR ml/dk/1.73m^2	79±25,9	72,2±23,5	**>0,05**
AST U/L	23,5±11,5	21,3±11,4	**>0,05**
ALT U/L	21,8±10,6	20±17,7	**>0,05**
GGT U/L	39,5±22,1	31,9±18,5	**>0,05**
Total Kolesterol mg/dL	168±32,5	175±44,7	**>0,05**
Trigliserid mg/dL	171±39,7	178±47,6	**>0,05**
HDL Kolesterol mg/dL	41±11,7	39,1±11,7	**>0,05**
LDL Kolesterol mg/dL	94,9±31,4	102±35,8	**>0,05**
VLDL Kolesterol mg/dL	26,5±14,5	34,4±18,9	**>0,05**

İntima media tabaka kalınlıklarına göre kontrol ve stenoz gruplar değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda, intima media kalınlığı (İMT) 1,1 ±0,09 mm olarak bulunurken, stenoz grubunda 1,33 ±0,33 mm olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında intima media tabaka kalınlık oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklı bulunmuştur (p<0,001).



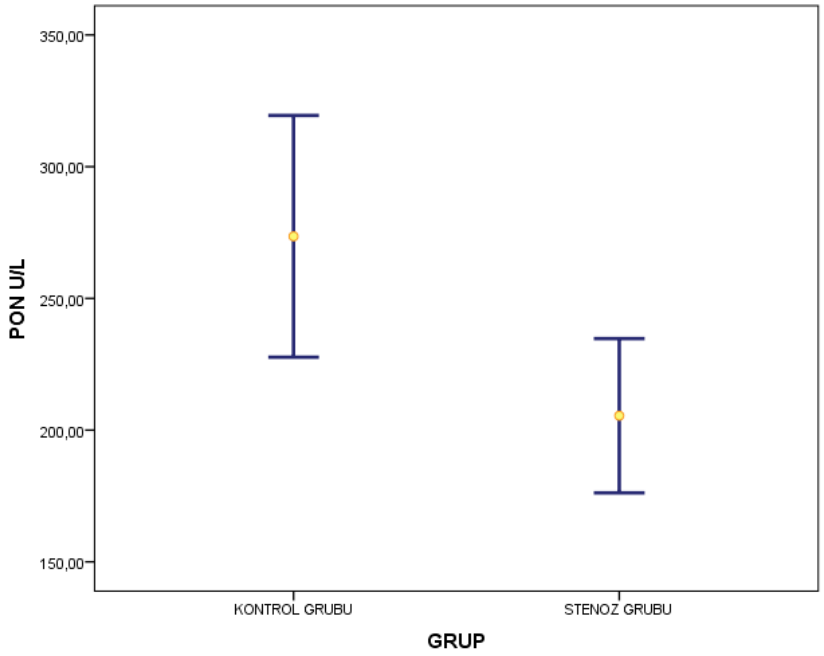
Şekil 7. Kontrol ve Stenoz grubu serum MPO enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum MPO düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum MPO enzim aktivitesi ortalaması 127 ± 62,8 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 241±174,6 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında MPO enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli seviyede farklı olarak bulunmuştur (p<0,0001).



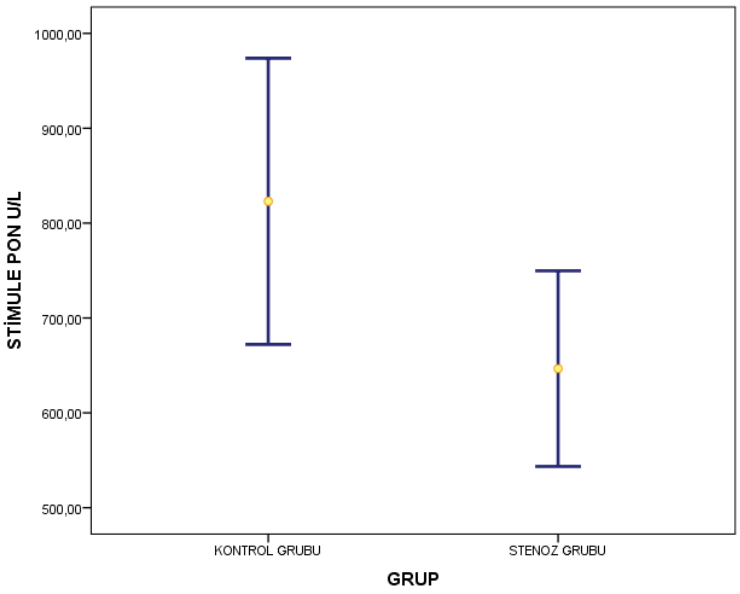
Şekil 8. Kontrol ve Stenoz grubu serum NET MPO enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum NET MPO düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum NET MPO enzim aktivitesi ortalaması 89,9 ± 67,1 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 173 ± 59,3 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında MPO enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli seviyede farklı olarak bulunmuştur (p<0,0001).



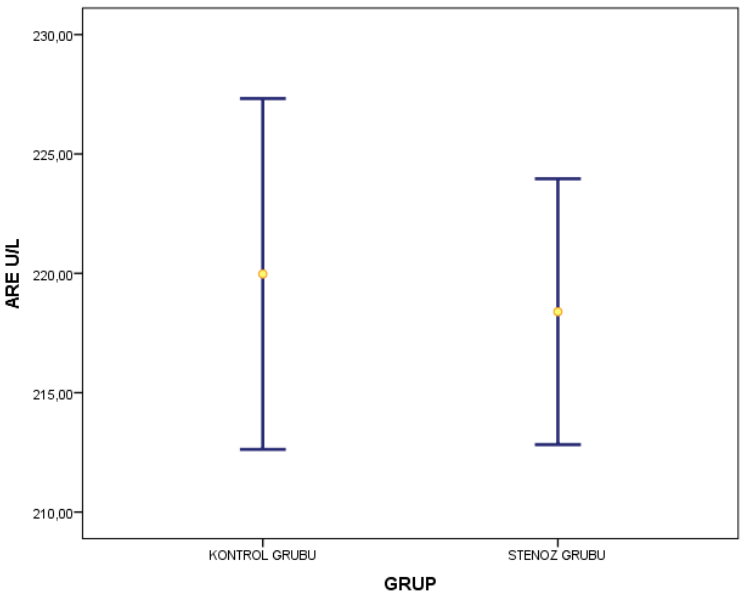
Şekil 9. Kontrol ve Stenoz grubu serum PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum PON enzim aktivite düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum PON enzim aktivitesi ortalaması 273 ± 143 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 204 ±95,1 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında PON enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,05). Stenoz grubunun serum PON aktivite düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.



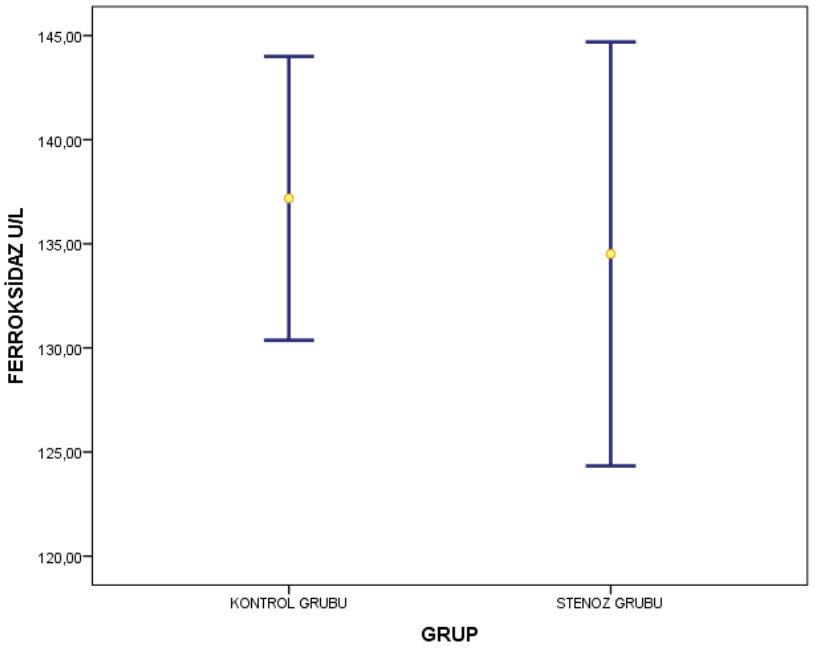
Şekil 10. Kontrol ve stenoz grubu serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum Stimule PON enzim aktivitesi ortalaması 822 ± 480 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 646 ±343 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında stimule PON enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).



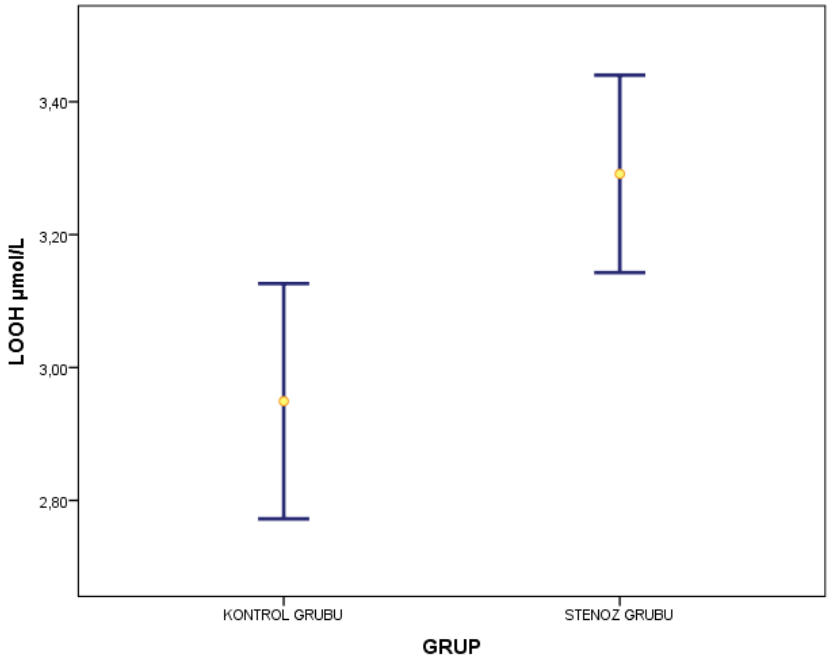
Şekil 11. Kontrol ve Stenoz grubu serum ARE enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları serum ARE enzim aktivitesi düzeyleri için değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun serum ARE enzim aktivitesinin ortalaması 219 ±22,9 U/L olarak tespit edilirken, stenoz grubu için serum ARE enzim aktivite ortalaması 218±17,1 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonrasında kontrol ve stenoz grupları arasında serum ARE enzim aktivitesi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).



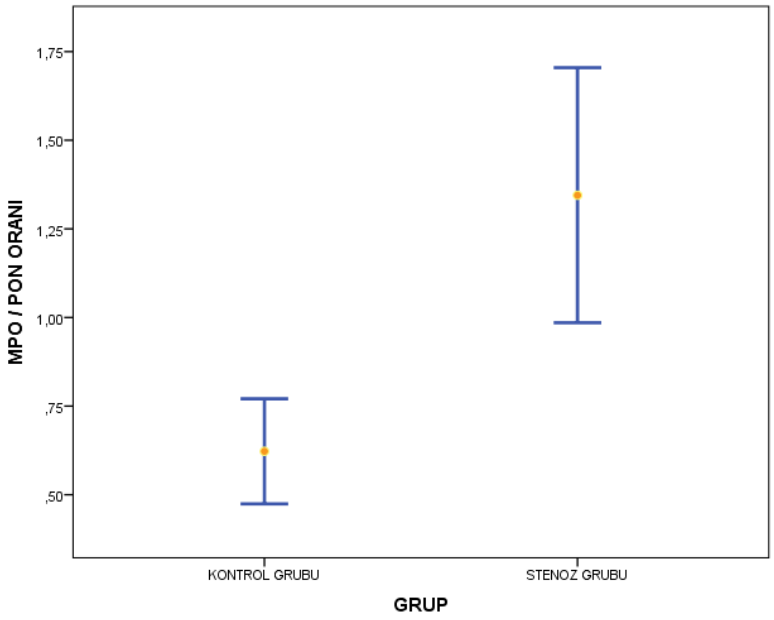
Şekil 12. Kontrol ve Stenoz grubu serum Ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Ferroksidaz enzim aktivitesinin ortalaması kontrol grubunda 137±21 U/L olarak bulunmuştur. Stenoz grubunda ise ferroksidaz enzim aktivite ortalaması 134 ±31,4 U/L olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



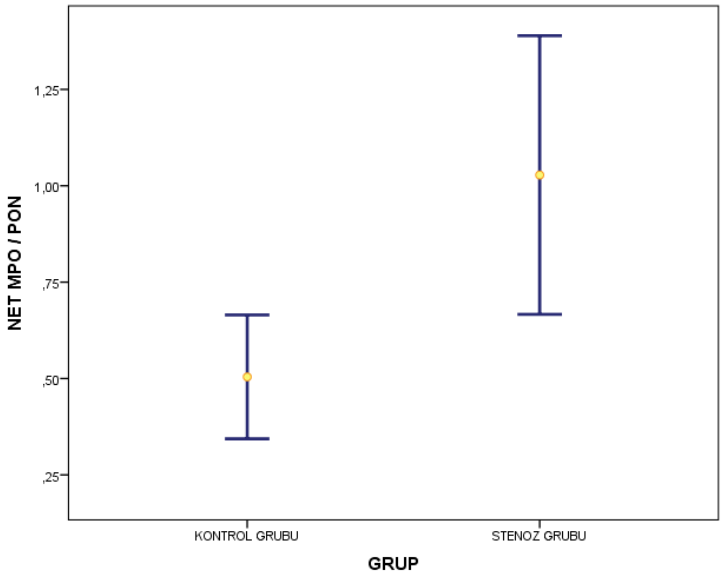
Şekil 13. Kontrol ve Serum grubu serum LOOH düzeyleri (x̄± σM)

Serum LOOH düzeyleri kontrol ve stenoz grupları için değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda LOOH ortalaması 2,94±0,6 µmol/L olarak bulunurken, stenoz grubunda bu değer 3,29±0,5 µmol/L olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında serum LOOH düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,005).



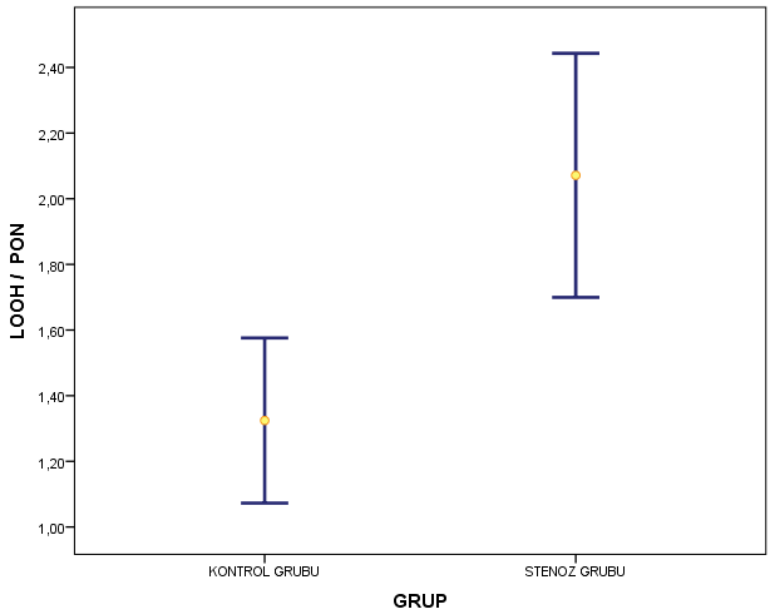
Şekil 14. Kontrol ve stenoz grubu MPO/PON oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları arasında MPO/PON oranının anlamlı bir farklılığı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda MPO/PON oranı 0,72±0,46 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 1,41±0,83 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında MPO/PON oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,0001).



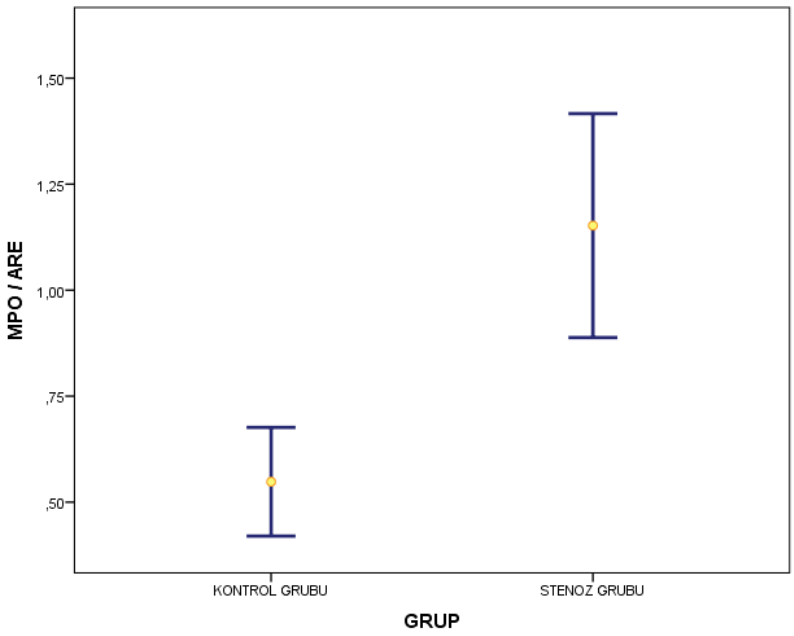
Şekil 15. Kontrol ve stenoz grubu NET MPO/PON oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları arasında NET MPO/PON oranının anlamlı bir farklılığı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda NET MPO/PON oranı 0,5±0,26 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 1,02±0,63 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında NET MPO/PON oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,005).



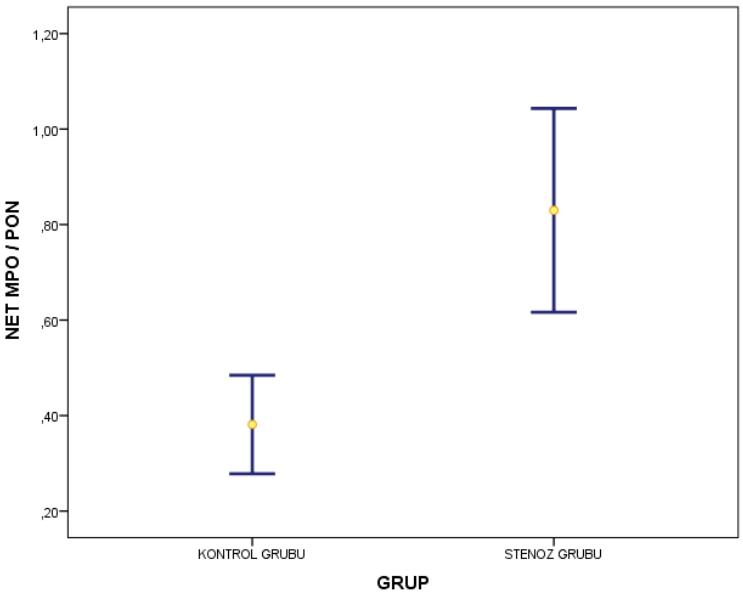
Şekil 16. Kontrol ve stenoz grubu LOOH/PON oranları (x̄± σM)

Kontrol ve Stenoz grubunda serum LOOH/PON oranları değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda LOOH/PON oranı 1,32±0,74 mmol/U olarak bulunurken, stenoz grubunda ise bu oran 2,07±1,11 mmol/U olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistik analizine göre kontrol stenoz grupları arasında serum LOOH/PON oranları için istatistiksel olarak çok önemli seviyede fark bulunmuştur (p<0,0001). Stenoz grubunun serum LOOH/PON oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.



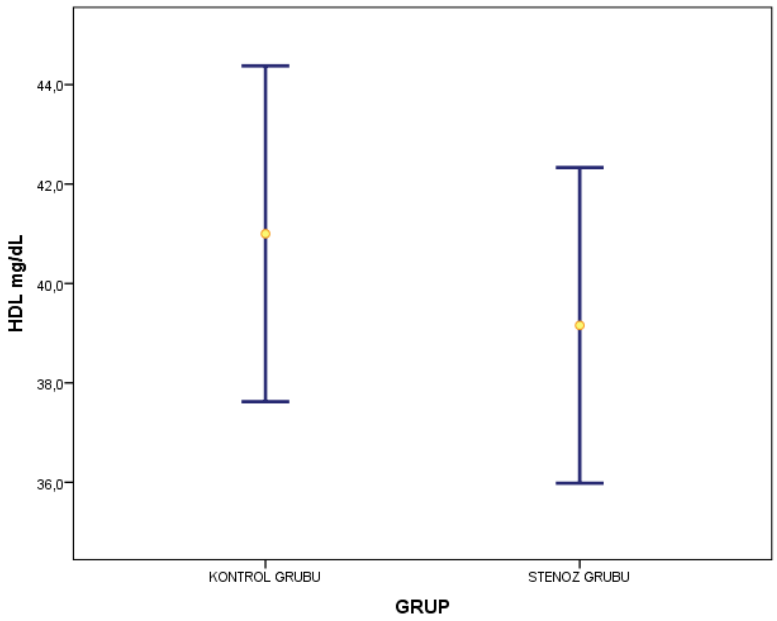
Şekil 17. Kontrol ve stenoz grubu MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları arasında MPO/ARE oranının anlamlı bir farklılığı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda MPO/ARE oranı 0,54±0,38 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 1,15±0,81 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında MPO/ARE oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,0001).



Şekil 18. Kontrol ve stenoz grubu NET MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları arasında NET MPO/ARE oranının anlamlı bir farklılığı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda NET MPO/ARE oranı 0,38±0,21 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 0,83±0,51 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında NET MPO/ARE oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,0001).

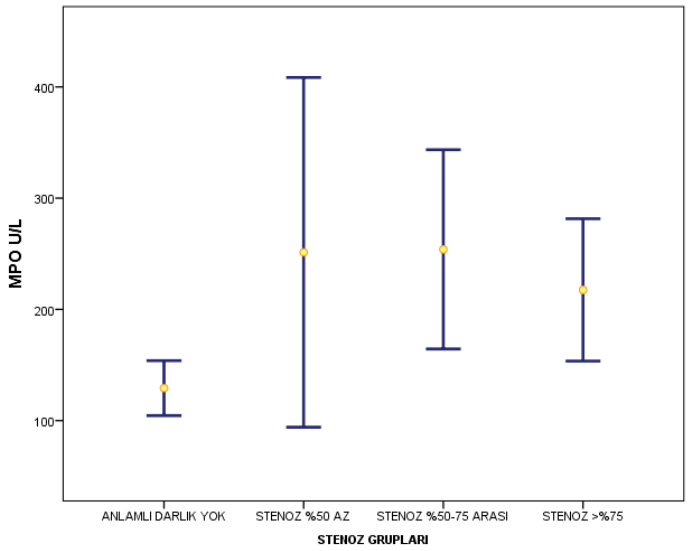


Şekil 19. Kontrol ve stenoz grubu serum HDL seviyeleri (x̄± σM)

Yapılan çalışmada, kontrol ve stenoz grupları için serum HDL seviyeleri değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda serum HDL konsantrasyonu 41±11,7 mg/dL olarak belirlenirken, stenoz grubunda 39,1±11,2 mg/dL olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında serum HDL konsantrasyonları için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

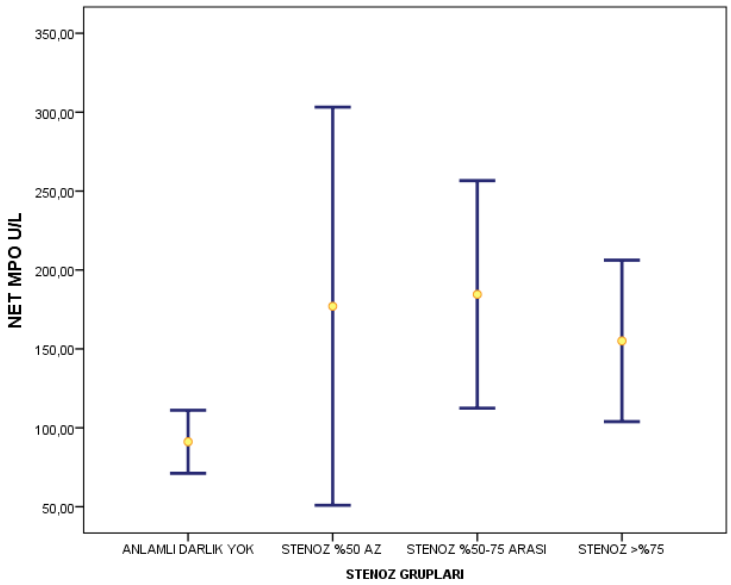
Analizler sonucu elde ettiğimiz verileri stenoz oranlarında göre de değerlendirdik. Bu kapsamda, çalışmaya dahil olan hastalar dört gruba ayrıldı. Bu gruplar sırasıyla., anlamlı darlığı olmayan hastalar (n=46), sağ ve/veya sol internal karotis arterde intima medya kalınlığı ve %50'den daha az darlığı olanlar (n=13), sağ ve/veya sol internal karotis arterde %50-75 arası darlığı olanlar (n=22) ve son olarak sağ ve/veya sol internal karotis arterde %75 ve daha fazla darlığı olan grup (n=22) olarak belirlenmiştir.

Serum MPO enzim aktivitesi, stenoz grubuna göre değerlendirildi. Anlamlı darlığı olmayan grupta MPO enzim aktivitesinin ortalaması 129±83,16 U/L, intime mediaa tabaka kalınlığı ve %50'den daha az oranda darlık bulunan grupta MPO enzim aktivitesi 251±188 U/L, %50-75 arasında darlığı olan grupta MPO enzim aktivitesi 253±202 U/L ve son olarak %75 ve daha büyük oranda darlığı olan grupta MPO enzim aktivitesi 217±144 olarak bulunmuştur.



Şekil 20. Stenoz gruplarına göre MPO enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizine göre stenoz oranlarına göre ayrılmış gruplar arasında MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p<0,002). Gruplar arası farka baktığımızda ise, anlamlı darlığı olmayan grup ile intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz oranı olan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05), stenoz oranı %50-75 arasında olan grup ile arasında da önemli derecede anlamlı fark çıkmıştır (p<0,001) son grup olan %75 ve üzerindeki stenoz grubu ile arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ancak stenoz olan gruplar arasında MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

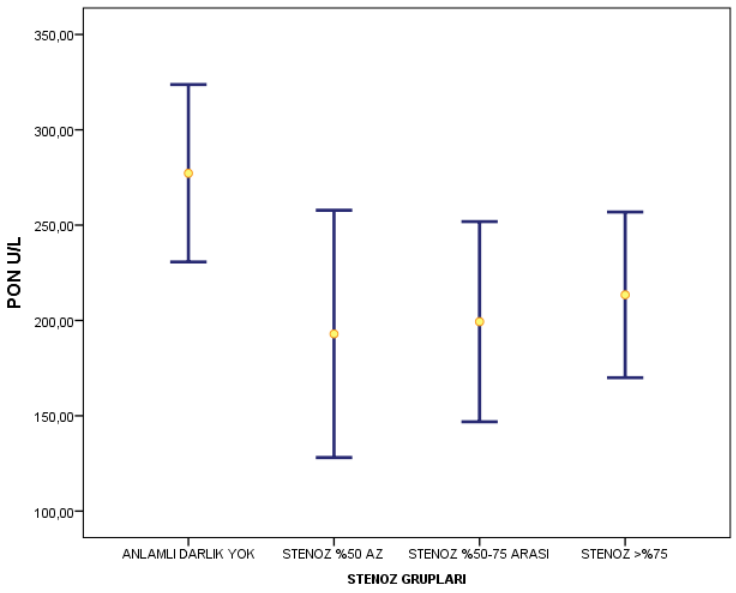


Şekil 21. Stenoz gruplarına göre NET MPO enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Stenoz grupları arasında NET MPO enzim aktivitelerinin grup içi ortalamaları şu şekilde elde edilmiştir. Anlamlı darlık olmayan grup ortalaması 91,1±67,3 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz olan grupta 177±150U/L, %50-75 arası stenoz bulunan grup ortalaması 184±162 U/L ve son grup olan %75 ve daha yüksek stenoz oranı bulunan grup ortaması 155±115 U/L olarak bulunmuştur.

Yapılan ANOVA analizine göre stenoz oranlarına göre ayrılmış gruplar arasında NET MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p<0,005). Gruplar arası farka baktığımızda ise, anlamlı darlığı olmayan grup ile intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz oranı olan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05), stenoz oranı %50-75 arasında olan grup ile arasında da önemli derecede anlamlı fark çıkmıştır (p<0,002) son grup olan %75 ve üzerindeki stenoz grubu ile arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ancak stenoz olan gruplar arasında MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

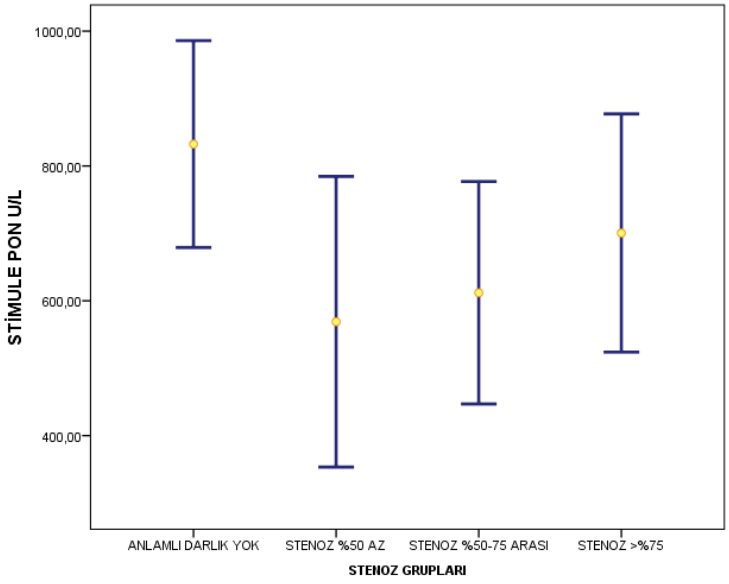
Stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları PON enzim aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta PON enzim aktivite ortalaması 277±143 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta ise 192±70U/L, %50-75 arası stenozu olan grupta 199±112 U/L ve son grup olan %75 ve üzerinde stenoz olan grupta ise 213±84,5 U/L olarak belirlenmiştir.



Şekil 22. Stenoz gruplarına göre PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizi sonucunda stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında serum PON enzim aktivitesi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Anlamalı darlığı olmayan grup le %50-75 arası stenozu olan grup arasında serum PON enzim aktivitesi için istatistiksel olarak önemli seviyede fark bulunmuştur ($p<0,005$). Diğer stenoz grupları arasında PON enzim aktivitesi için farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

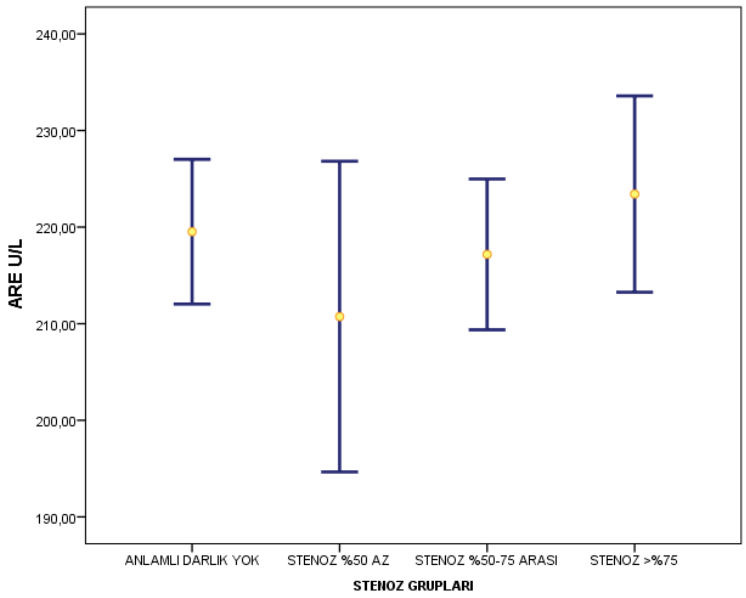
Stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları Stimule PON enzim aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta Stimule PON enzim aktivite ortalaması 832±484 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta ise 568±233 U/L, %50-75 arası stenozu olan grupta 611±352 U/L ve son grup olan %75 ve üzerinde stenoz olan grupta ise 700±366 U/L olarak belirlenmiştir.



Şekil 23. Stenoz gruplarına göre Stimule PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizi sonucunda stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında serum Stimule PON enzim aktivitesi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

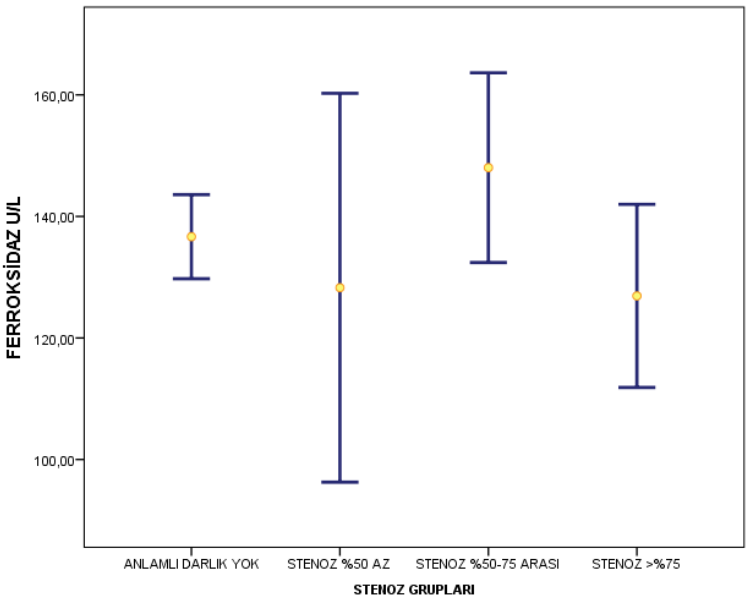
Stenoz gruplarına göre oluşturulan çalışma grupları arası ARE enzim aktivitesi düzeyleri değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta ARE enzim aktivitesi ortalaması 219±23,1 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta 210±12,9 U/L, %50-75 arası stenozu olan grupta 217±16,1 U/L ve son grup %75 ve üzerindeki oranlarda stenozu olan grupta 223±19,1 U/L olarak belirlenmiştir.



Şekil 24. Stenoz gruplarına göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizine göre stenoz grupları göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında serum ARE enzim aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

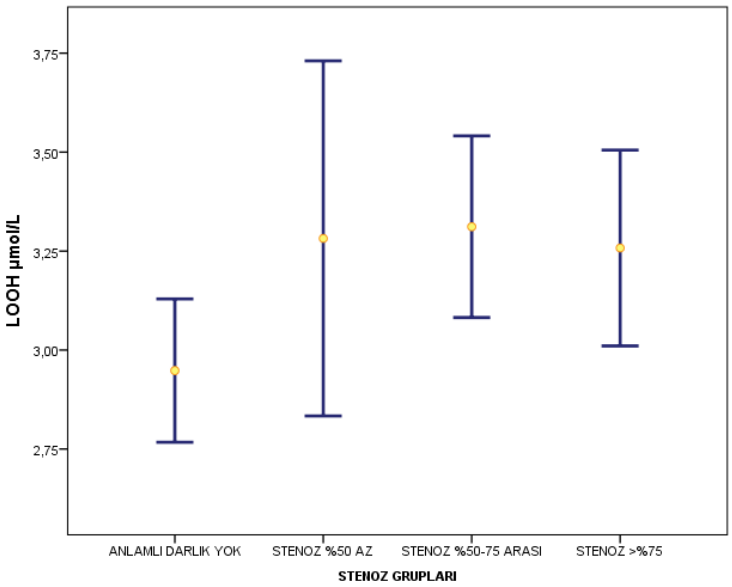
Serum ferroksidaz enzim aktivitesi stenoz oranlarına göre oluşturulan çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta 136±21,1 U/L, intime media kalınlığı olanlar ve %50 den az stenozu olan grupta 128±34,6 U/L olarak, %50-75 oranında stenozu olan grupta ise 148±28,2 U/L ve %75 ve daha fazla stenoz oranı olan grupta ise 126±30,3 U/L olarak belirlenmiştir.



Şekil 25. Stenoz gruplarına göre serum ferroksidaz enzim düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizi sonrasında çalışma grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı incelenmiştir. Serum ferroksidaz enzim aktivitesi için sadece %50-75 arası stenoz olan grup ile %75 ve daha fazla stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05).

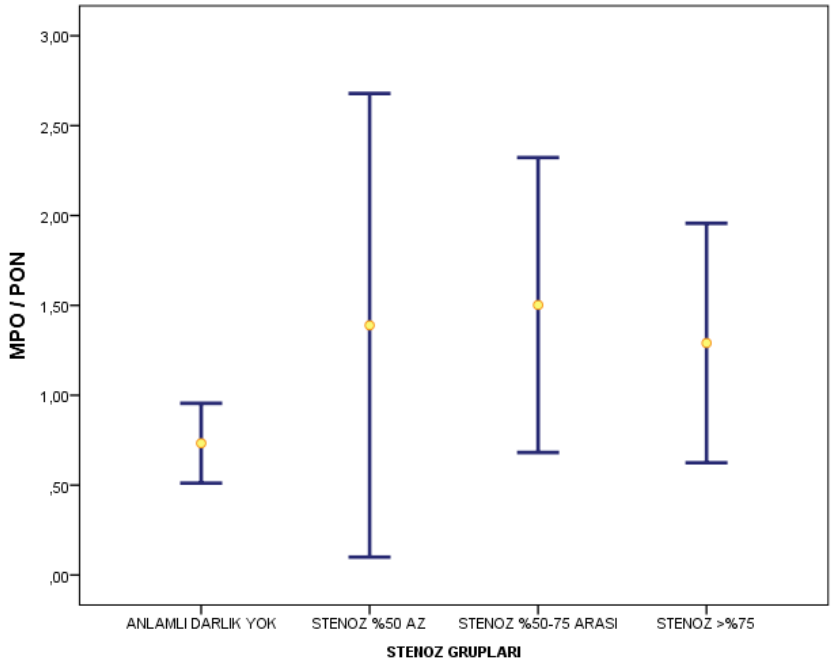
Serum LOOH düzeyleri stenoz oranlarına göre belirlenmiş çalışma gruplarında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum LOOH düzeylerinin ortalaması 2,94±0,6 µmol/L, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta serum LOOH düzeyleri 3,28±0,5 µmol/L, %50-75 arasında stenoz olan grupta 3,31±0,5µmol/L ve son grup olan %75 ve daha fazla stenozu olan grupta 3,21±0,5 µmol/L olarak bulunmuştur.



Şekil 26. Stenoz gruplarına göre serum LOOH düzeyleri (x̄± σM)

Stenoz grupları arasında serum LOOH düzeyleri arasındaki farkı değerlendirmek için ANOVA analizi yapılmıştır. Bu analiz sonuçlarına göre, anlamlı darlığı olmayan grup ile %50-75 arasında stenozu olan grup arasında LOOH düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca yine anlamlı darlığı olmayan grup ile %75 ve daha fazla stenoz oranı olan son grup arasında serum LOOH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).

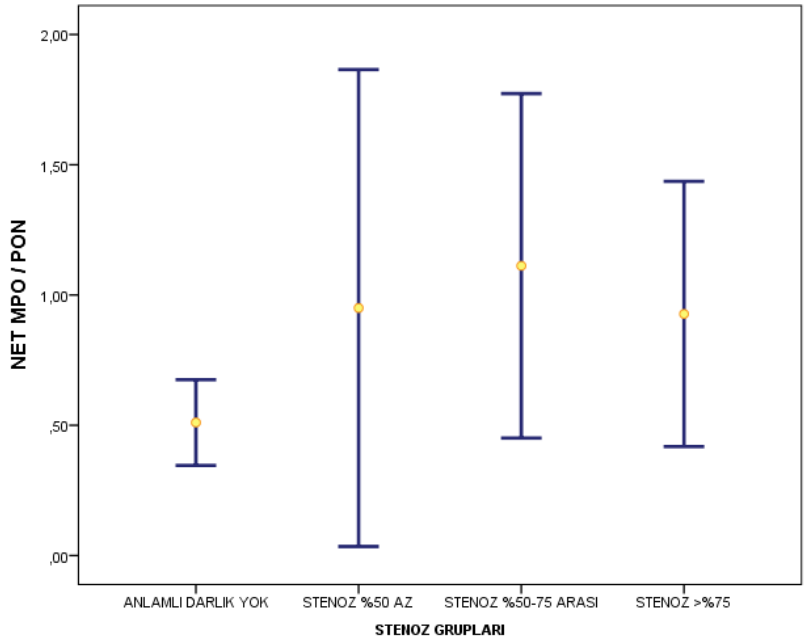
MPO/PON oranları, stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum MPO/PON oranı 0,73±0,68, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 1,38±0,89 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 1,50±0,79 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 1,30±0,82 olarak belirlenmiştir.



Şekil 30. Stenoz gruplarına göre serum MPO/PON oranları (x̄± σM)

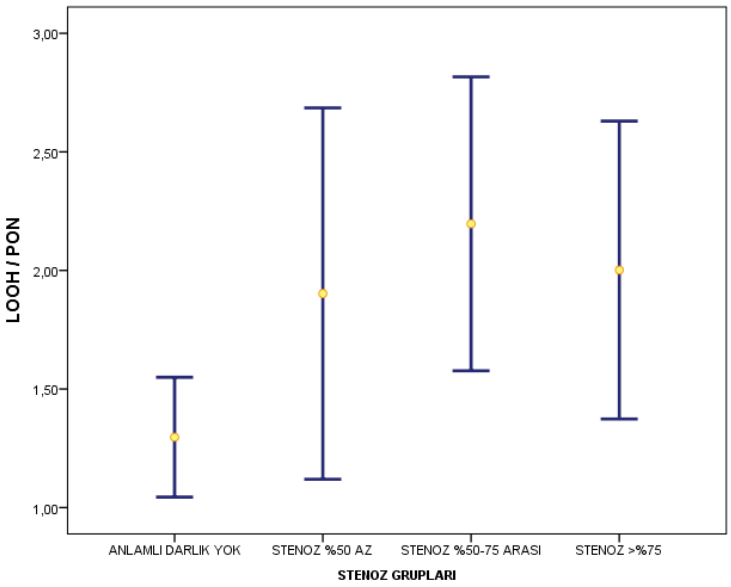
Stenoz gruplarına göre belirlenen çalışma grupları arasında serum MPO/PON oranları arasında yapılan ANOVA analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,005). Gruplar arasındaki farklara bakıldığı zaman, anlamlı darlığı olmayan grup ile, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grup arası istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05), %50-75 arası stenozu olan grup ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p<0,05) ve son grup olan %75 ve daha fazla stenozu olan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Çalışmamızda, NET MPO/PON oranları, stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum NET MPO/PON oranı 0,51±0,38, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 0,95±0,54 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 1,11±0,79 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 0,92 ±0,0,52 olarak belirlenmiştir



Şekil 31. Stenoz gruplarına göre serum NET MPO/PON oranları (x̄± σM)

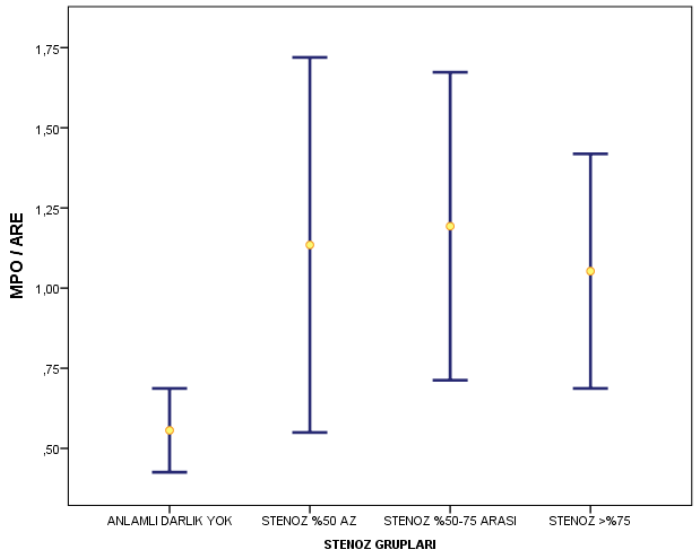
Stenoz gruplarına göre belirlenen çalışma grupları arasında serum NET MPO/PON oranları arasında yapılan ANOVA analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,05). Gruplar arasındaki farklara bakıldığı zaman, anlamlı darlığı olmayan grup ile, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grup arası istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05), %50-75 arası stenozu olan grup ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p<0,05) ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05).



Şekil 32. Stenoz gruplarına göre serum LOOH/PON oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda, LOOH/PON oranları, stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum LOOH/PON oranı 1,29±0,73, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 1,90±0,84 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 2,2±1,08 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 2 ±1,38olarak belirlenmiştir

Gruplar arasındaki farklara bakıldığı zaman, anlamlı darlığı olmayan grup ile, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grup arası istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05), %50-75 arası stenozu olan grup ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p<0,005) ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05).

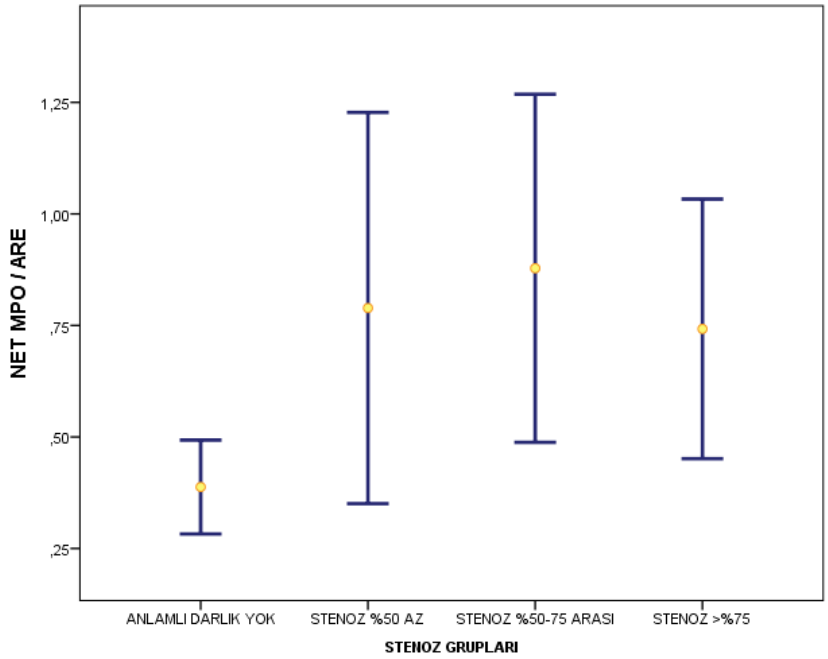


Şekil 33. Stenoz gruplarına göre serum MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda, serum MPO/ARE oranlarının stenoz grupları arasındaki fark gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Bu kapsamda yapılan analiz sonucu, anlamlı darlığı olmayan grupta serum MPO/ARE oranı 0,55±0,39 olarak, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta 1,13±0,47, %50-75 arasında stenozu olan grupta 1,19±0,87 olarak ve son grup olan %75 ve daha fazla stenozu olan grupta 1,05±0,68 olarak tespit edilmiştir.

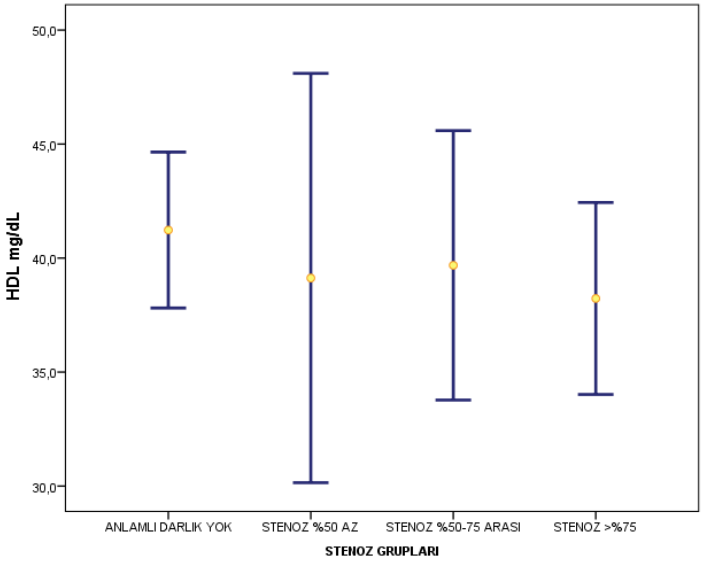
Serum MPO/ARE oranları stenoz grupları arasında farklılıklarının olup olmamasına göre değerlendirilmiş ve yapılan ANOVA analizi sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Grupların kendi aralarındaki analize baktığımızda, anlamlı darlığı olmayan grup ile, intima media kalınlaşması olan ve %50'den az stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p<0,05$), %50-75 arasında stenozu olan grup arasında çok önemli seviyede anlamlı farklılık ($p<0,001$) ve son grup %75 ve daha fazla stenozu olan grup arasında çok önemli düzeyde farklılık bulunmuştur ($p<0,005$).

Çalışmamızda, NET MPO/ARE oranları, stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum NET MPO/ARE oranı 0,38±0,31, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 0,79±0,34 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 0,88±0,69 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 0,75 ±0,52 olarak belirlenmiştir.



Şekil 34. Stenoz gruplarına göre serum NET MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Grupların kendi aralarındaki analize baktığımızda, serum NET MPO/ARE oranları için anlamlı darlığı olmayan grup ile, intima media kalınlaşması olan ve %50'den az stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde (p<0,05), %50-75 arasında stenozu olan grup arasında çok önemli seviyede anlamlı farklılık (p<0,001) ve son grup %75 ve daha fazla stenozu olan grup arasında çok önemli düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,005).

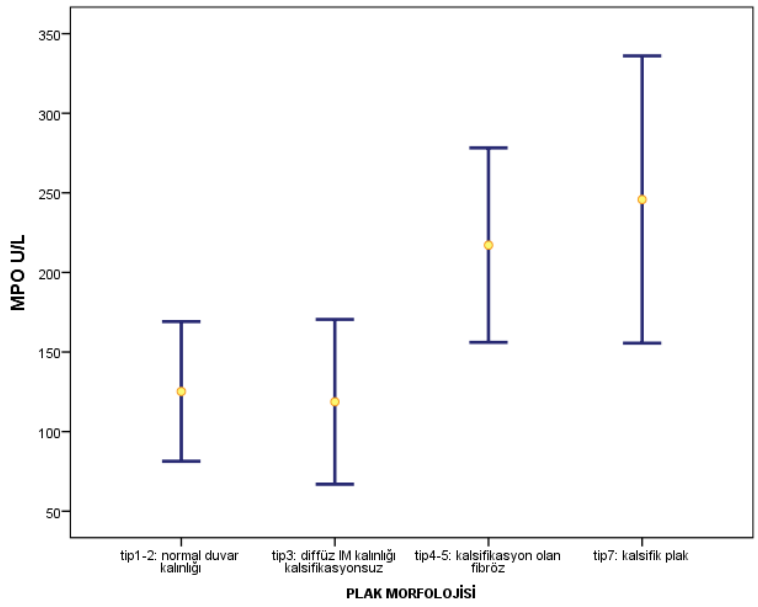


Şekil 35. Stenoz gruplarına göre serum HDL seviyeleri (x̄± σM)

Stenoz gruplarına göre serum HDL seviyeleri incelenmiştir. Buna göre, anlamlı darlığı olmayan grupta HDL seviyeleri 41,2±11,7 mg/dL, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz olan grupta 39,1±10,7 mg/dL, %50-75 arası stenoz bulunan grup ortalaması 39,6 ±13,3 mg/dL ve son grup olan %75 ve daha yüksek stenoz oranı bulunan grup ortalaması 38,2 ± 9,5 mg/dL olarak bulunmuştur. Yapılan ANOVA analizi sonucunda stenoz grupları arasında serum HDL konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya dahil edilen hastalar, karotis doppler USG sonuçlarına göre plak morfolojilerine göre de değerlendirilmiştir. Bu kapsamda toplam katılımcılar, karotis doppler USG raporlarında belirtilen plak morfolojilerine şu şekilde dağılım göstermişlerdir; Tip 1-2: normal duvar kalınlığı olanlar (n=16), Tip 3: kalsifikasyonsuz diffüz intima media kalınlığı olanlar (n=9), Tip 4-5: Kalsifikasyon görülen fibröz plak (n=32) ve Tip 7: kalsifik plak (n=17).

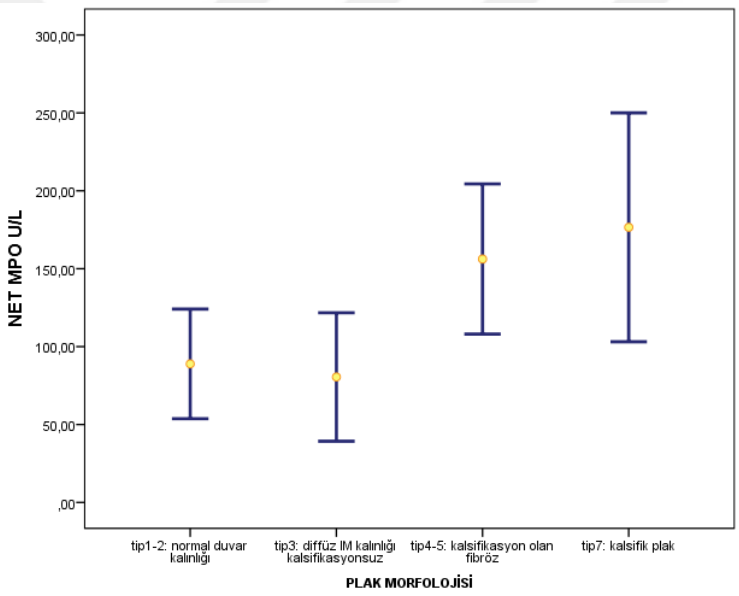
Plak morfolojilerine göre kategorize edilen gruplar arasında farklılık olup olmadığı ANOVA analizine göre yapılmıştır. Serum MPO enzim aktivite düzeyleri tip 1-2 plak grubunda 125±82,3 U/L, Tip 3 plak grubunda 118±67,3 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 217±169 U/L ve Tip 7 plak grubunda 245±175 U/L olarak bulunmuştur.



Şekil 36. Plak morfolojisine göre serum MPO aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum MPO enzim aktiviteleri ANOVA analizine göre, Tip 1-2 plak grubunda serum MPO düzeyleri, Tip 4-5 plak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece de düşük bulunmuştur (p<0,05). Yine Tip 1-2 plak grubundaki serum MPO aktivite düzeyleri Tip 7 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,05). Tip 3 plak grubunun serum MPO enzim aktivitesi, Tip 7 plak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05).

Plak morfolojilerine göre kategorize edilen gruplar arasında farklılık olup olmadığı ANOVA analizine göre yapılmıştır. Serum NET MPO enzim aktivite düzeyleri tip 1-2 plak grubunda 88,9±66 U/L, Tip 3 plak grubunda 80,5±53,3 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 156,2±133,6 U/L ve Tip 7 plak grubunda 198,2±72,3 U/L olarak bulunmuştur.

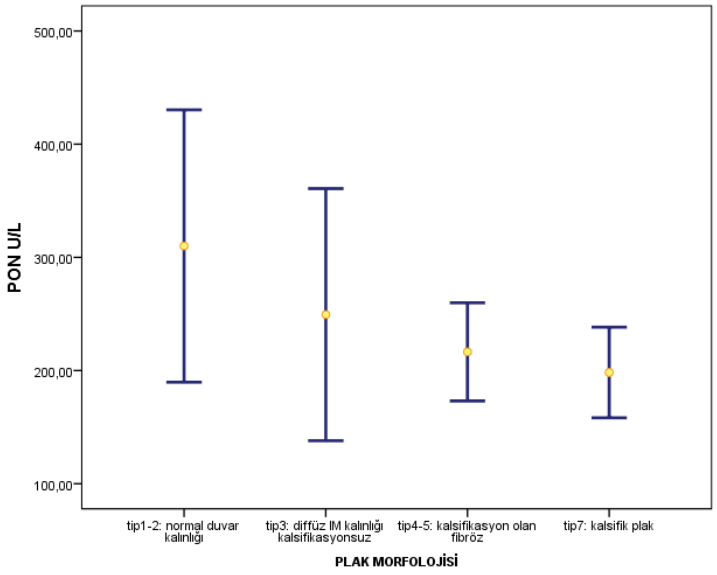


Şekil 37. Plak morfolojisine göre serum NET MPO aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum NET MPO enzim aktiviteleri ANOVA analizine göre, Tip 1-2 plak grubunda serum NET MPO düzeyleri, Tip 4-5 plak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece de düşük bulunmuştur (p<0,05). Yine Tip 1-2 plak grubundaki serum NET MPO aktivite düzeyleri Tip 7 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,05). Tip 3 plak grubunun serum NET MPO enzim aktivitesi, Tip 7 plak grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05).

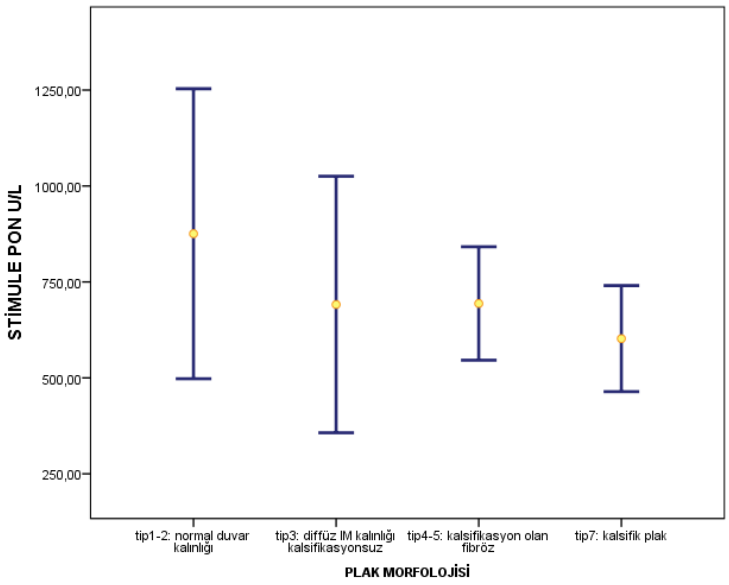
Plak morfolojisine göre gruplandırılan katılımcıların serum PON aktivite düzeyleri şu şekilde elde edilmiştir. Tip 1-2 plak grubunda 310,1±160,4U/L, Tip3 plak grubunda 249,4±133,5 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 216,3,5±105,2 U/L ve Tip 7 plak grubunda 198,3±72,2 U/L olarak bulunmuştur.

Yapılan ANOVA analizi sonucunda serum PON enzim aktivite düzeylerine için plak morfolojisine göre düzenlenmiş çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanması için analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, Tip 1-2 plak grubunun PON aktivitesi, tip 4-5 ve tip-7 plak gruplarının PON aktivitelerinde istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer plak morfolojileri arasında herhangi bir farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 38. Plak morfolojisine göre serum PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

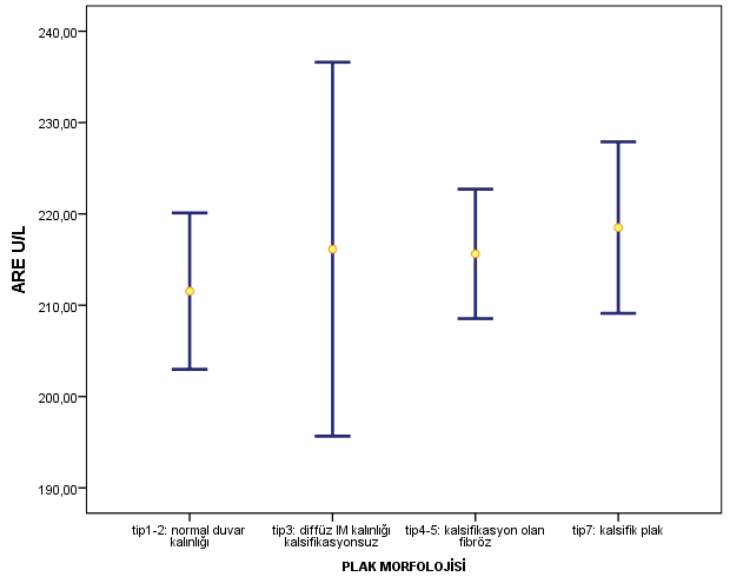
Plak morfolojisine göre gruplandırılan katılımcıların serum stimule PON aktivite düzeyleri şu şekilde elde edilmiştir. Tip 1-2 plak grubunda 875±654 4U/L, Tip3 plak grubunda 691±434 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 693±388 U/L ve Tip 7 plak grubunda 602±249 U/L olarak bulunmuştur.



Şekil 39. Plak morfolojisine göre serum Stimule PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Yapılan ANOVA analizi sonucunda serum stimule PON enzim aktivite düzeylerine için plak morfolojisine göre düzenlenmiş çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

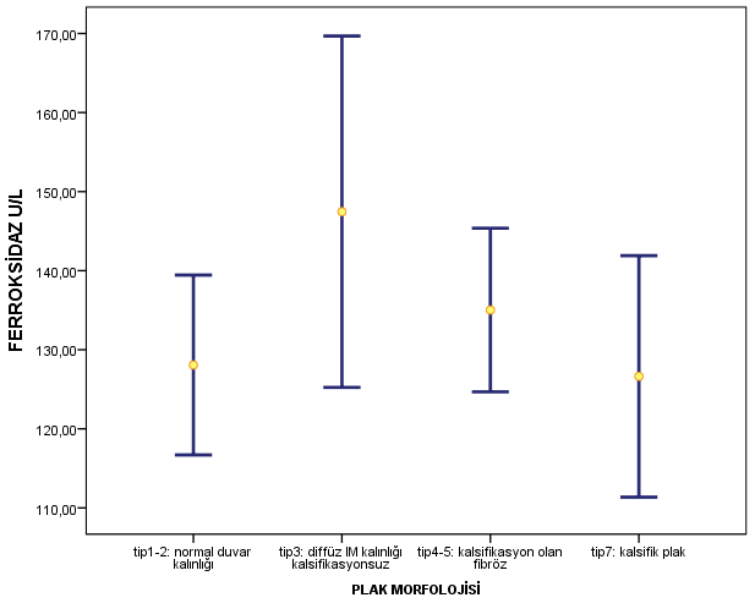
Plak morfolojisine göre yapılan sınıflamada serum ARE enzim aktivite düzeyleri, grup içi ortalamaları şöyledir; Tip 1-2 plak grubunda 211±13,5 U/L, Tip 3 plak grubunda 216±24,5 U/L, tip 4-5 plak grubunda 215±18,4 U/L ve son grup Tip 7 plak grubunda 218±14,7 U/L olarak bulunmuştur.



Şekil 40. Plak morfolojisine göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

ANOVA analizi ile serum ARE aktivite düzeyleri ile plak morfolojisi arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan analizi sonucunda serum stimule PON enzim aktivite düzeylerine için plak morfolojisine göre düzenlenmiş çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

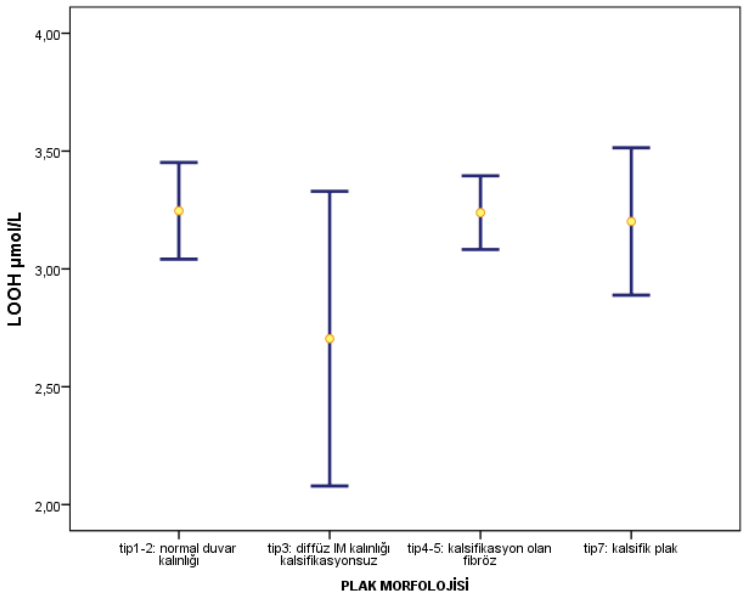
Serum ferroksidaz aktivitesinin plak morfolojisine göre oluşturulmuş çalışma gruplarındaki ortalama dağılımı şu şekildedir; Tip 1-2 plak grubunda 128±18,8 U/L, Tip 3 plak grubunda 147±28,9 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 135±24,5 U/L ve Tip 7 plak grubunda 126±26,4 U/L.



Şekil 41. Plak morfolojisine göre serum ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum ferroksidaz aktivitesinin plak morfolojisine göre oluşturulan gruplar arasında değerlendirilmesi için ANOVA analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucuna, serum ferroksidaz enzim aktivitesi için plak morfolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Plak morfolojisi ve LOOH düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Serum LOOH düzeylerinin Tip 1-2 plak grubundaki ortalaması 3,24±0,38 µmol/L, Tip 3 plak grubunda 2,70±0,8 µmol/L, Tip 4-5 plak grubunda 3,23±0,43 µmol/L ve son grup olarak Tip 7 plak grubunda 3,20±0,58 µmol/L olarak bulunmuştur.

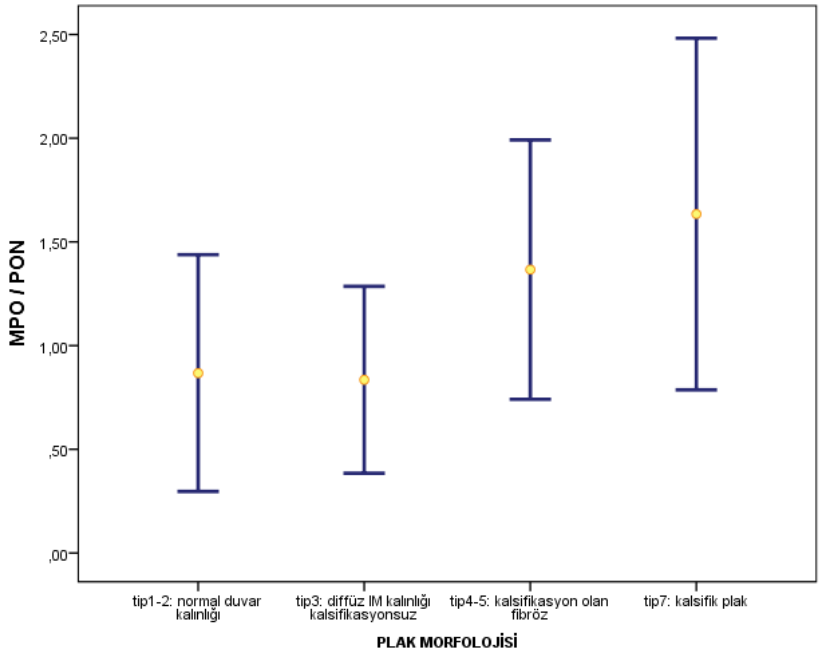


Şekil 42. Plak morfolojisine göre serum LOOH düzeyleri (x̄± σM)

Serum LOOH düzeyleri ile plak morofolojisi arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan ANOVA analizi sonucunda, Tip 1-2 plak grubu ile Tip 3 plak grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Tip 3 plak grubu, Tip 1-2 plak grubuna göre daha düşük serum LOOH düzeylerine sahiptir. Ayrıca, Tip 3 plak grubu ile Tip 4-5 plak grubu arasında (p<0,005) ve Tip 7 plak grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,05). Tip 3 plak grubunun serum LOOH düzeyleri, Tip 4-5 plak grubu ve Tip 7 plak grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak gözlemlenmiştir.

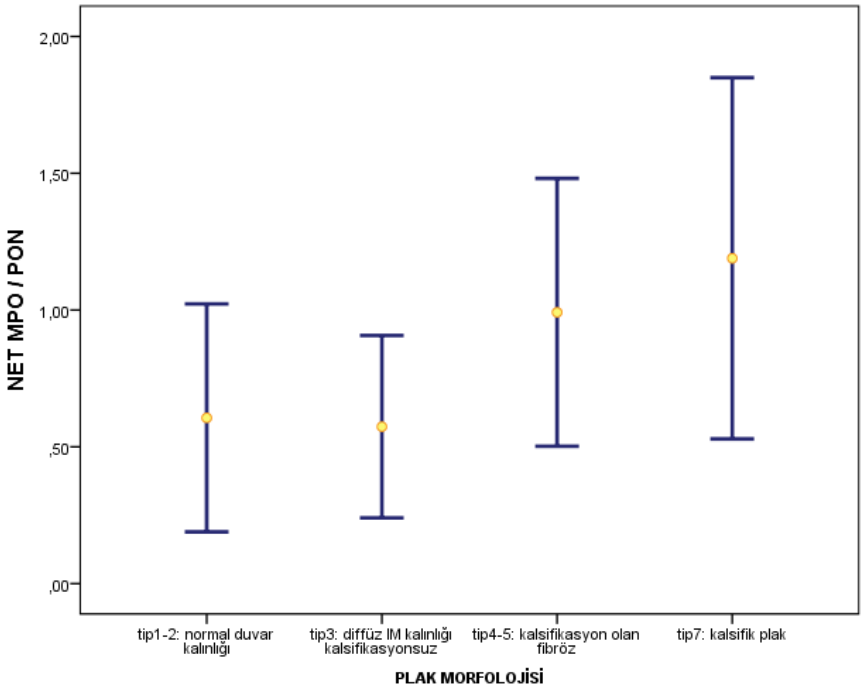
MPO/PON oranı, plak morfolojisi açısından incelenmiştir. Plak morfolojilerine göre yapılan sınıflamaya göre, Tip 1-2 plak grubunda serum MPO/PON oranı 0,87±0,64 olarak, Tip 3 plak grubu 0,83±0,59, Tip 4-5 plak grubunda 1,36±1,49 ve Tip 7 plak grubunda 1,63±1,48 olarak belirlenmiştir.

Serum MPO/PON oranlarının plak morfolojisine göre değişip değişmediğinin değerlendirilmesi için yapılan ANOVA analizi sonucunda plak morfolojisine göre düzenlenen çalışma grupları arasında serum MPO/PON oranları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



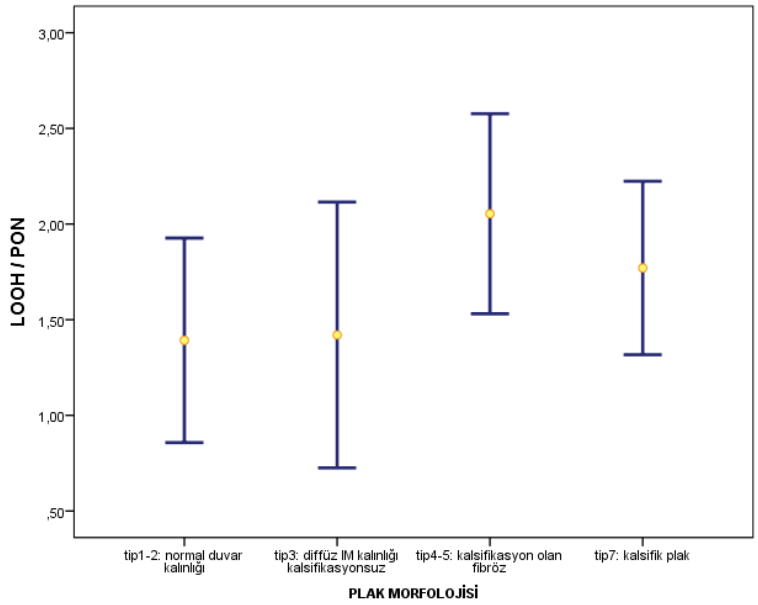
Şekil 43. Plak morfolojilerine göre serum MPO/PON oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda, serum NET MPO/PON oranı, plak morfolojisi açısından incelenmiştir. Plak morfolojilerine göre yapılan sınıflamaya göre, Tip 1-2 plak grubunda serum NET MPO/PON oranı 0,60±0,58 olarak, Tip 3 plak grubu 0,57±0,49, Tip 4-5 plak grubunda 0,99±1,26 ve Tip 7 plak grubunda 1,18±1,08 olarak belirlenmiştir.



Şekil 44. Plak morfolojilerine göre serum NET MPO/PON oranları (x̄± σM)

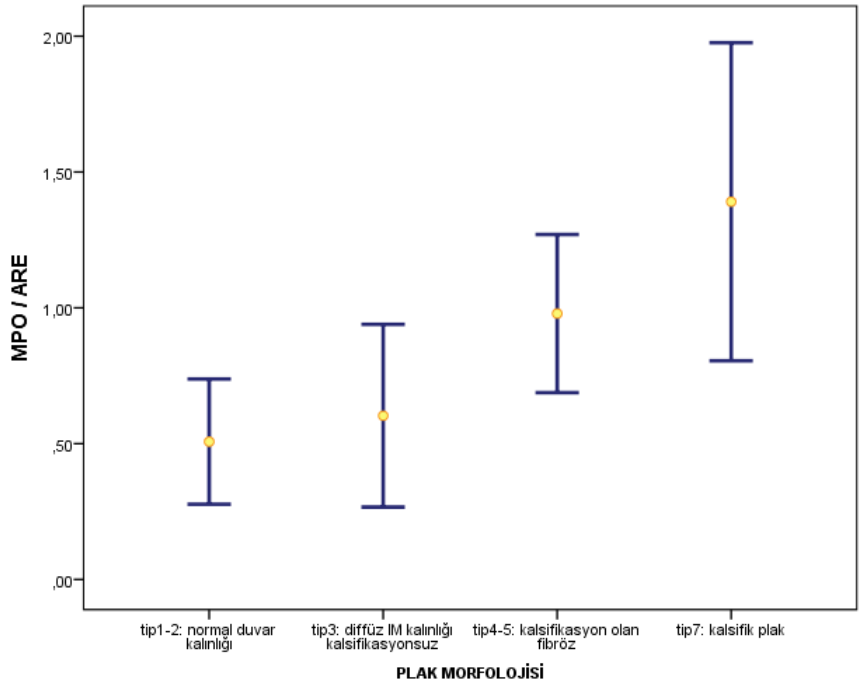
Serum NET MPO/PON oranlarının plak morfolojisine göre değişip değişmediğinin değerlendirilmesi için yapılan ANOVA analizi sonucunda plak morfolojisine göre düzenlenen çalışma grupları arasında serum NET MPO/PON oranları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 45. Plak morfolojilerine göre serum LOOH/PON oranları (x̄± σM)

Serum LOOH/PON oranı ortalaması, Tip 1-2 plak grubunda 1,4±079, Tip 3 plak grubunda 1,42±0,83, Tip 4-5 plak grubunda 2,05±1,3 ve son olarak Tip 7 plak grubunda 1,8±1,06 olarak bulunmuştur. Serum LOOH/PON oranları için yapılan istatistiksel analiz sonucunda plak morfolojileri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

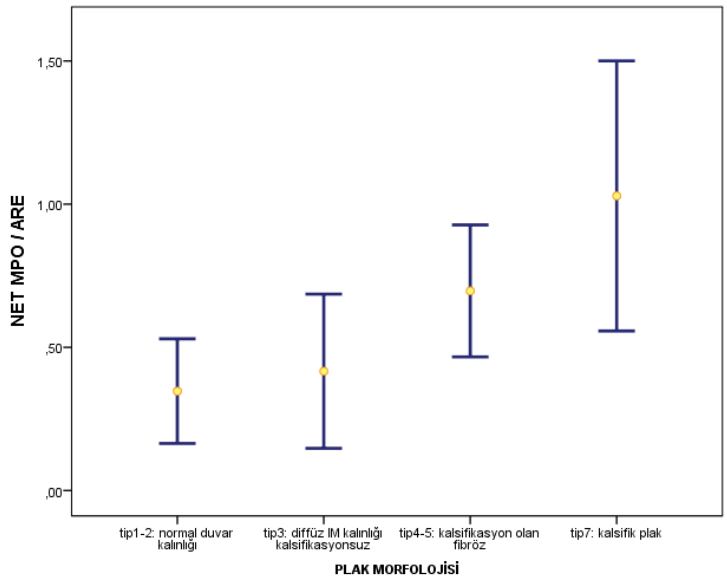
Serum MPO/ARE oranı ortalaması, Tip 1-2 plak grubunda 0,51±0,34, Tip 3 plak grubunda 0,60±0,40, Tip 4-5 plak grubunda 0,98±0,73 ve son olarak Tip 7 plak grubunda 1,4±0,95 olarak bulunmuştur.



Şekil 46. Plak morfolojisine göre serum MPO/ARE oranları (x̄± σM)

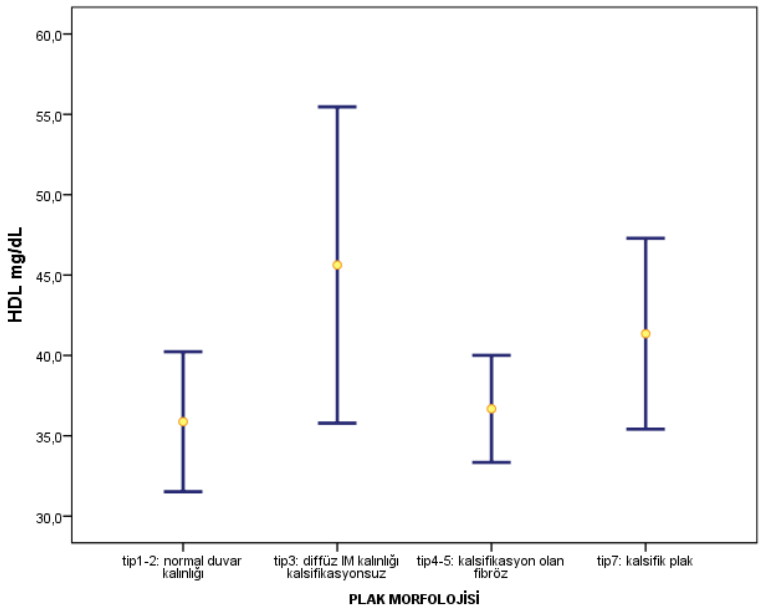
Serum MPO/ARE oranlarının plak morfolojisi ile ilişkisini değerlendirildiği ANOVA analizinde, Tip 3 grubunun Tip 7 (p<0,05) plak grubu arasında anlamlı derecede düşük serum MPO/ARE oranına sahip olduğu görülmüştür. Bunlardan başka, Tip 7 plak grubunun, Tip 1-2 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek serum MPO/ARE oranlarına sahip olduğu görülmüştür (p<0,005).

Çalışmamızda serum NET MPO/ARE oranı ortalaması, Tip 1-2 plak grubunda 0,34±0,27, Tip 3 plak grubunda 0,42±0,32, Tip 4-5 plak grubunda 0,70±0,58 ve son olarak Tip 7 plak grubunda 1,03±0,74 olarak bulunmuştur.



Şekil 47. Plak morfolojisine göre serum NET MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Serum NET MPO/ARE oranlarının plak morfolojisi ile ilişkisini değerlendirildiği ANOVA analizinde, Tip 3 grubunun Tip 7 (p<0,05) plak grubu arasında anlamlı derecede düşük serum NET MPO/ARE oranına sahip olduğu görülmüştür. Bunlardan başka, Tip 7 plak grubunun, Tip 1-2 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek serum NET MPO/ARE oranlarına sahip olduğu görülmüştür (p<0,005).



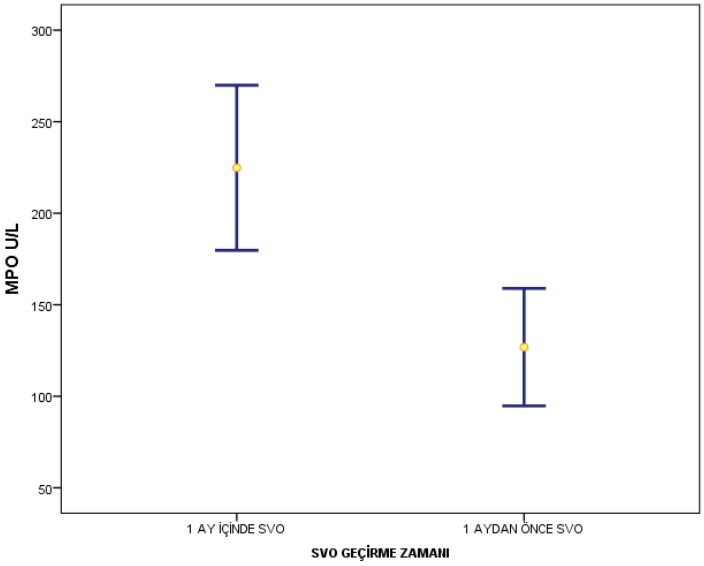
Şekil 48. Plak morfolojisine göre serum HDL seviyeleri (x̄± σM)

Serum HDL konsantrasyonları plak morfolojisine göre oluşturulan gruplarda değerlendirilmiştir. Tip 1-2 plak grubunda 35,8±8,1 mg/dL, Tip 3 plak grubunda 45,6±11,7 mg/dL, Tip 4-5 plak grubunda 36,6 ± 9,5mg/dL ve son olarak Tip 7 plak grubunda 41,3±11,5 mg/dL olarak bulunmuştur. Yapılan ANOVA analizi sonucunda tip1-2 plak grubunda serum HDL konsantrasyonu, tip 3 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede düşük bulunmuştur (p<0,05). Diğer plak morfolojileri arasında serum HDL konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar SVO geçirme zamanlarına göre de değerlendirilmiştir. Bu kapsamada, katılımcılar 1 ay içinde SVO geçirenler ve SVO geçirme öyküleri 1 aydan daha fazla olan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır.

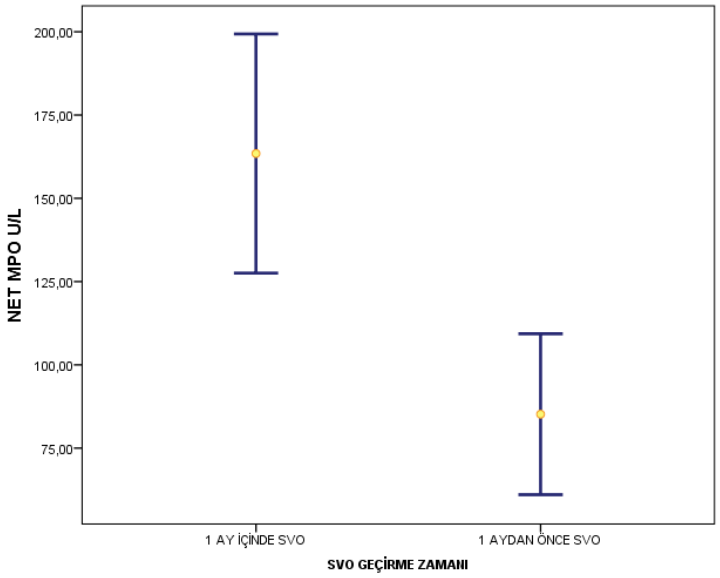
Serum MPO enzim aktiviteleri SVO geçirme zamanına göre incelenmiştir. 1 aydan daha kısa içinde SVO öyküsü olan grubunun serum MPO enzim aktivitesi ortalaması 224±171,5 U/L olarak, SVO geçirme öyküsü 1 aydan daha önce grubun serum MPO enzim aktivite ortalaması ise 126±79,4 U/L olarak bulunmuştur.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda SVO geçirme zamanına göre serum MPO enzim aktivitesi iki grup arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklı bulunmuştur (p<0,001). 1 aydan kısa zamanda SVO geçirenlerde serum MPO enzim aktivitesi daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 49. SVO geçirme zamanına göre serum MPO enzim aktivitesi (x̄± σM)

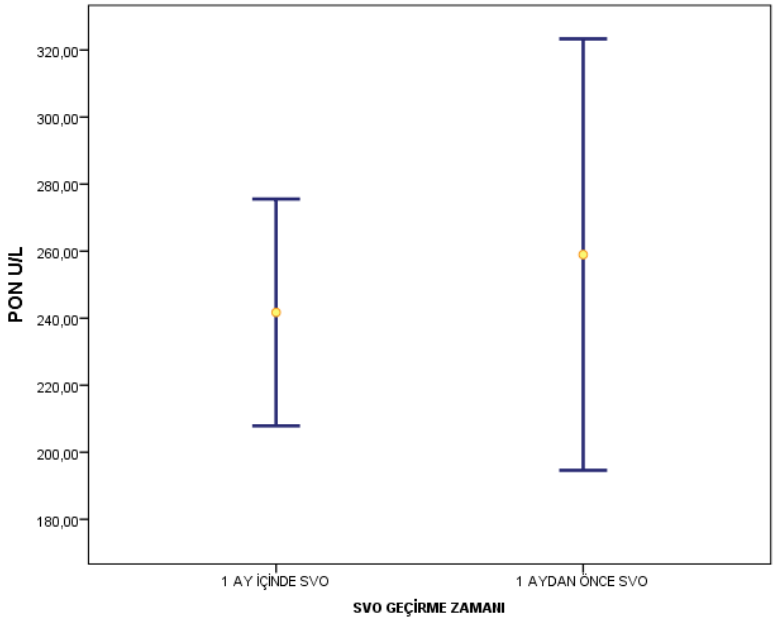
1 aydan daha kısa içinde SVO öyküsü olan grubunun serum NET MPO enzim aktivitesi ortalaması 163±136 U/L olarak, SVO geçirme öyküsü 1 aydan daha önce grubun serum NET MPO enzim aktivite ortalaması ise 85,1±59,8 U/L olarak bulunmuştur.



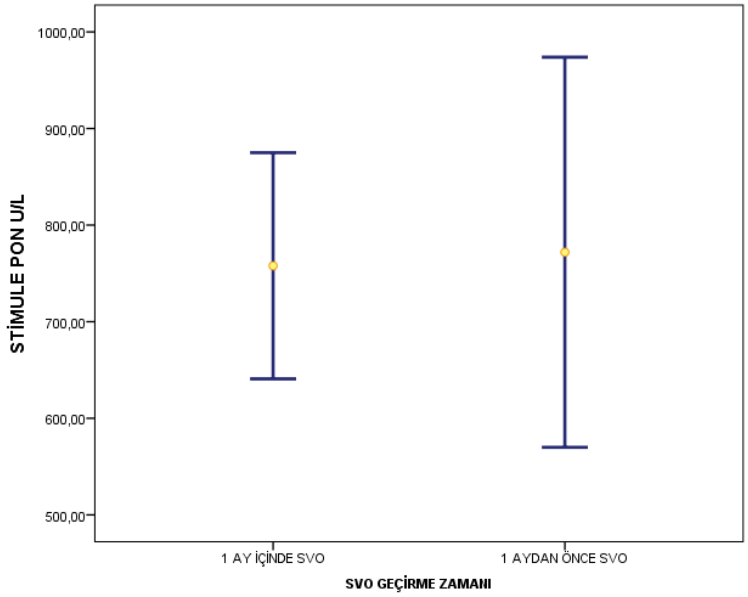
Şekil 50. SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO enzim aktivitesi (x̄± σM)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO enzim aktivitesi iki grup arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklı bulunmuştur (p<0,001). 1 aydan kısa zamanda SVO geçirenlerde serum NET MPO enzim aktivitesi daha yüksek bulunmuştur.

Serum PON enzim aktivitesi 1 aydan kısa zamanda SVO geçiren hasta grubunda 241±119 U/L olarak bulunurken, 1 aydan çok daha önce SVO geçiren hasta grubunda 258±141 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan analiz sonrasında SVO zamanına göre serum PON enzim aktiviteleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).



Şekil 51. SVO geçirme zamanına göre serum PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

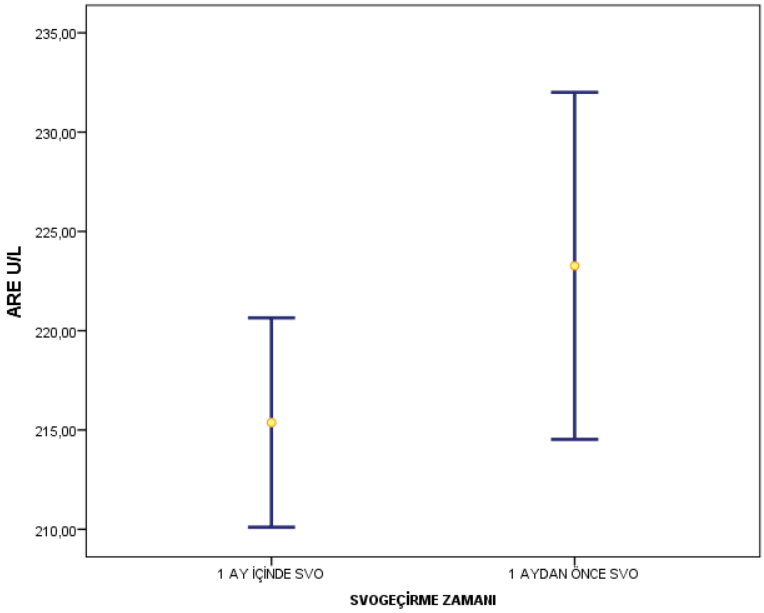


Şekil 52. SVO geçirme zamanına göre Stimule PON enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

Serum stimule PON enzim aktivitesi 1 aydan kısa zamanda SVO geçiren hasta grubunda 688±333 U/L olarak bulunurken, 1 aydan çok daha önce SVO geçiren hasta grubunda 818±462 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan analiz sonrasında SVO zamanına göre serum PON enzim aktiviteleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

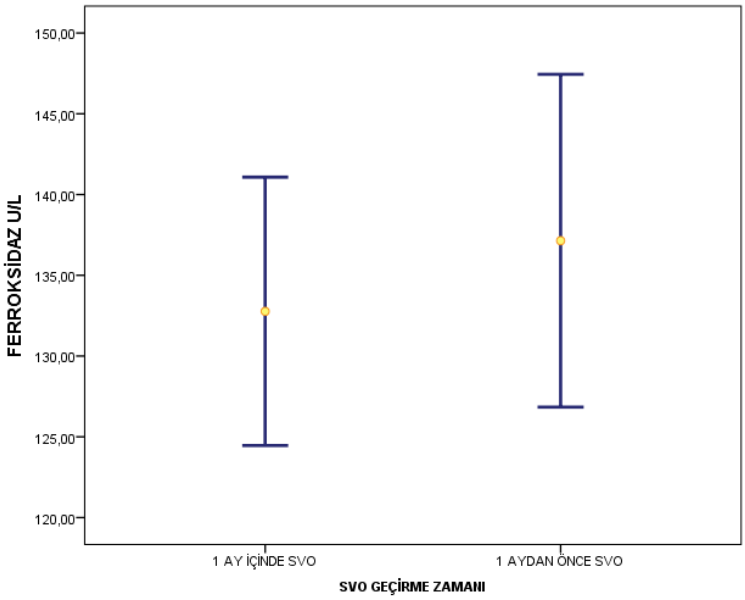
Serum ARE enzim aktivite düzeyleri 1 aydan kısa zamanda SVO geçiren hasta grubunda 215 ±17,7 U/L olarak bulunurken, SVO geçirmek zamanı 1 aydan çok daha

uzun olan hasta grubunda 223±19,1 U/L olarak bulunmuştur. Serum ARE enzim aktivite düzeyleri ile SVO geçirme zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 53. SVO geçirme zamanına göre serum ARE enzim aktivite düzeyleri (x̄± σM)

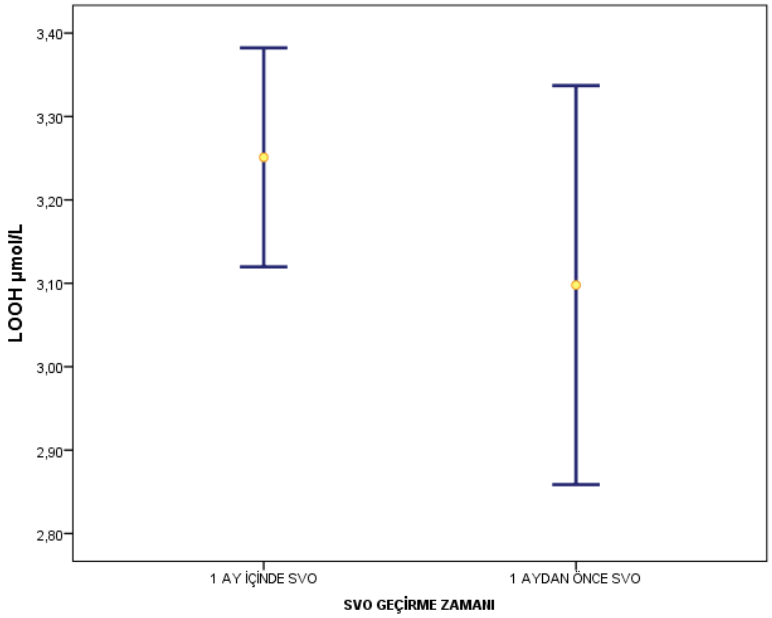
SVO geçirme zamanına göre, serum ferroksidaz aktivitesi 1 aydan daha kısa süre önce SVO geçiren hasta grubunda132±26,9 U/L olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 137±24,3 U/L olarak bulunmuştur.



Şekil 54. SVO geçirme zamanına göre ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri (x̄± Σm)

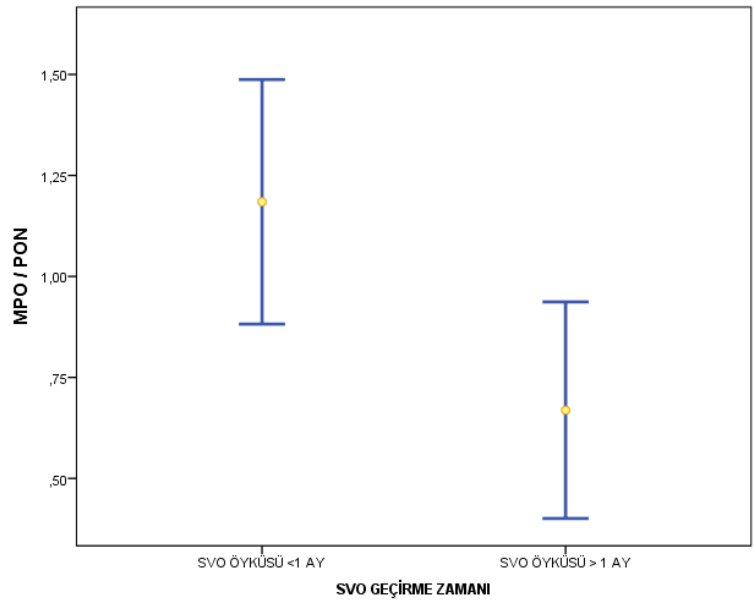
Yapılan istatistiksel analize göre, SVO geçirme zamanlarına göre serum ferroksidaz enzim aktivite düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (p>0,05).

Serum LOOH seviyeleri, SVO geçirme zamanına göre değerlendirilmiştir. 1 aydan kısa süre önce SVO geçiren hasta grubunda LOOH düzeyleri 3,25 ± 0,49 µmol/L olarak bulunurken, 1 aydan daha önce SVO geçirmiş hastalarda 3,11 ± 0,5 µmol/L olarak bulunmuştur. Serum LOOH düzeyleri için, SVO geçirme zamanına göre anlamlı bir farklılık olup olmadığının anlaşılması için yapılan istatistiksel analiz sonucunda, iki grup arasında fark bulunamamıştır (p>0,05).



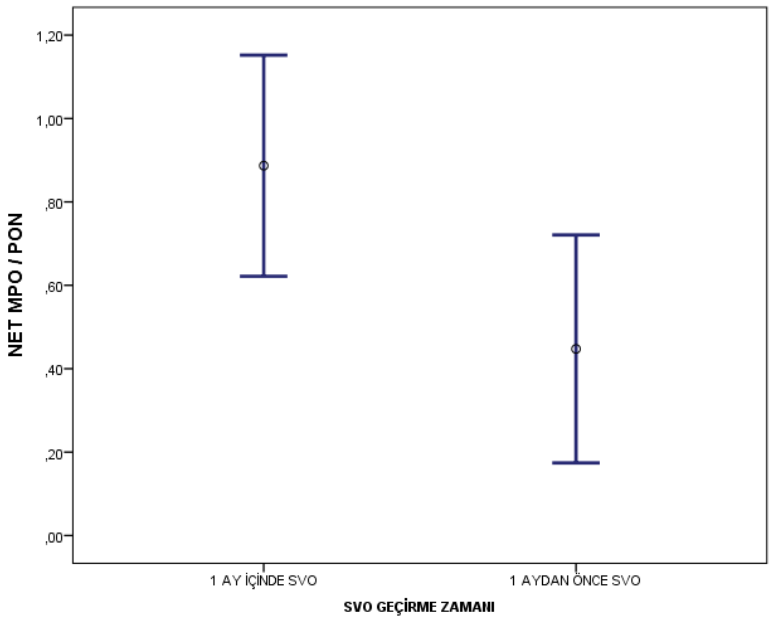
Şekil 55. SVO geçirme zamanına göre serum LOOH düzeyleri (x̄± σM)

Serum MPO/PON oranı 1 aydan önce SVO geçiren hasta grubunda 1,22±0,87 olarak bulunurken, 1 aydan daha önce SVO geçiren hasta grubunda 0,67±0,58 olarak bulunmuştur. Serum MPO/PON oranı, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren gruba göre istatistiksel olarak çok önemli seviyede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).

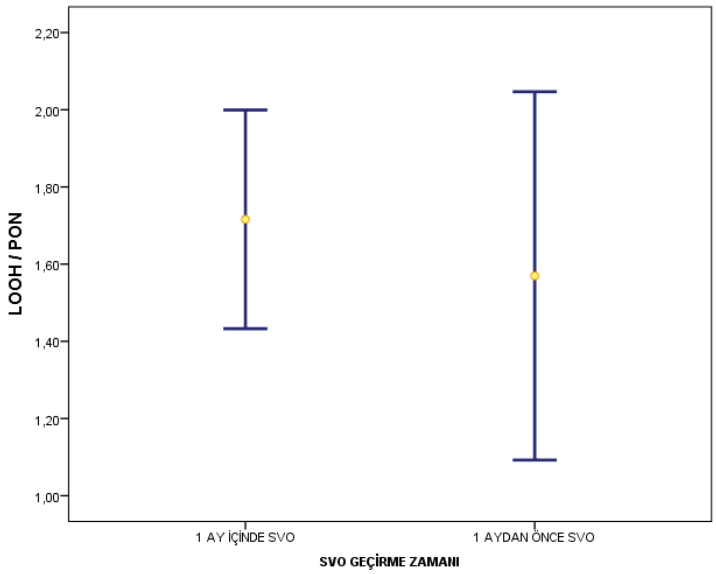


Şekil 56. SVO geçirme zamanına göre serum MPO/PON oranları (x̄± σM)

Serum MPO/PON oranı 1 aydan önce SVO geçiren hasta grubunda 0,88±0,77 olarak bulunurken, 1 aydan daha önce SVO geçiren hasta grubunda 0,44±0,50 olarak bulunmuştur. Serum MPO/PON oranı, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren gruba göre istatistiksel olarak çok önemli seviyede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).



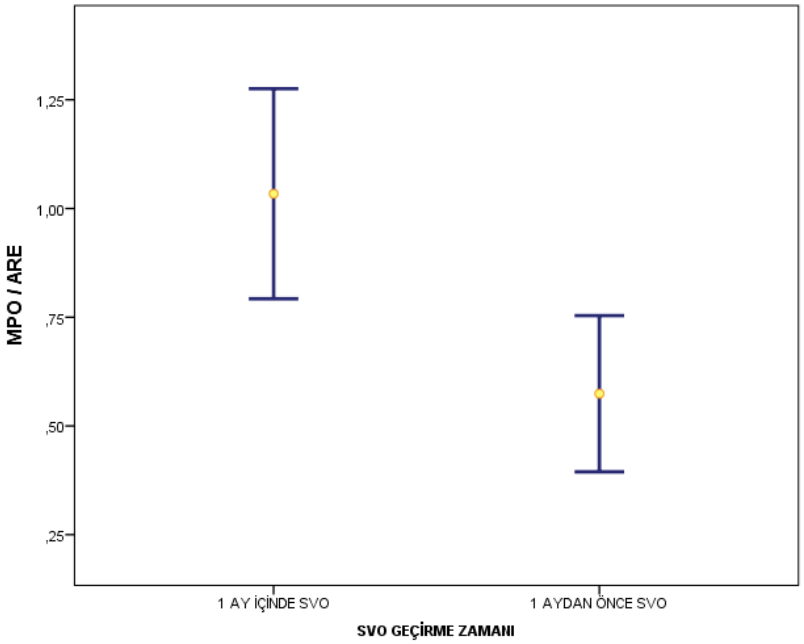
Şekil 57. SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO/PON oranları (x̄± σM)



Şekil 58. SVO geçirme zamanına göre serum LOOH/PON oranları (x̄± σM)

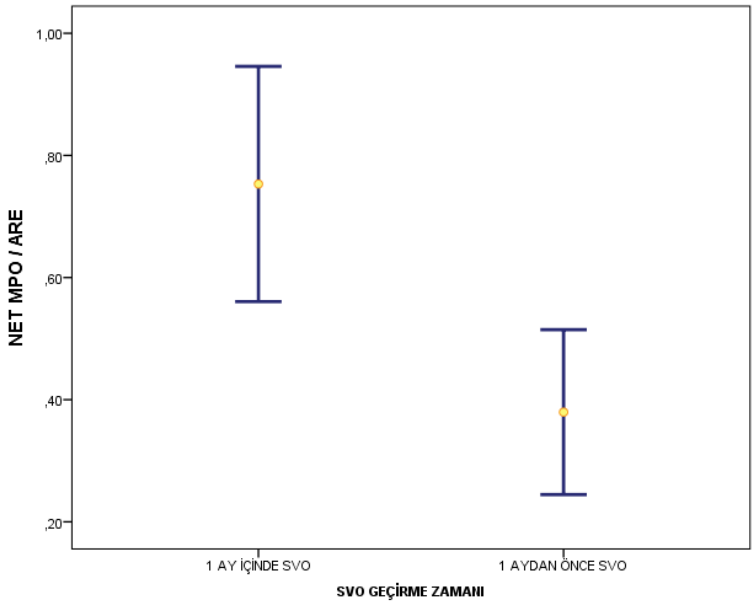
Çalışmamızda, SVO geçirme zamanına göre serum LOOH/PON oranları incelenmiştir. Buna göre, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum LOOH/PON oranı 1,71±0,94 olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 1,56±0,99 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda SVO geçirme zamanına göre serum LOOH/PON oranları için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Çalışmamızda, SVO geçirme zamanına göre serum MPO/ARE oranları incelenmiştir. Buna göre, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum MPO/ARE oranı 1,03±0,80 olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 0,57±0,39 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, serum MPO/ARE oranı 1 aydan kısa zaman içinde SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek olarak bulunmuştur (p<0,005).



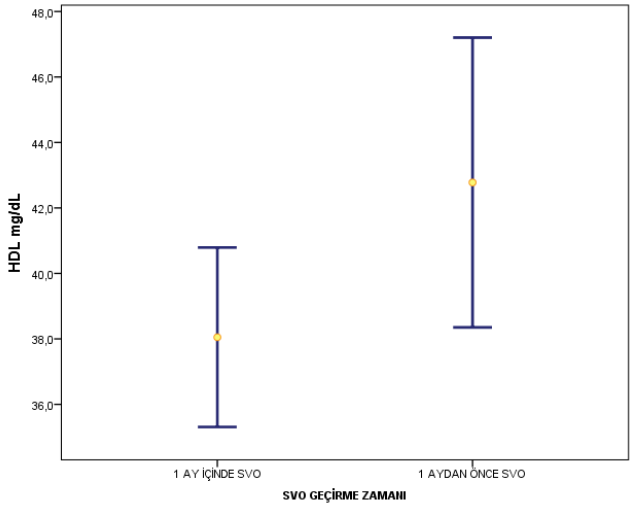
Şekil 59. SVO geçirme zamanlarına göre serum MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Çalışmamızda, SVO geçirme zamanına göre serum NET MPO/ARE oranları incelenmiştir. Buna göre, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum MPO/ARE oranı 0,75±0,57 olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 0,37±0,19 olarak bulunmuştur.



Şekil 60. SVO geçirme zamanlarına göre serum NET MPO/ARE oranları (x̄± σM)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, serum NET MPO/ARE oranı 1 aydan kısa zaman içinde SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek olarak bulunmuştur (p<0,05). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, serum NET MPO/ARE oranı 1 aydan kısa zaman içinde SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 61. SVO geçirme zamanlarına göre serum HDL seviyeleri (x̄± σM)

Çalışmamızda, SVO geçirme zamanına göre serum HDL konsantrasyon seviyeleri incelenmiştir. Buna göre, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum HDL konsantrasyonu 38±10,6 mg/dL olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 42,7±11,1 mg/dL olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda, kontrol ve stenoz grupların PON enziminin polimorfizim tipi için değerlendirme yapılmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılarda (n=40) %32,5 (n=13) QQ fenotipine, %42,5 QR fenotipine ve %25 ise RR fenotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Stenoz grubunda ki hastaların (n=39), %46,2 si QQ fenotipine %46,2 si QR fenotipine ve %7,6 si ise RR fenotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan Ki kare analizi sonucunda gruplar arası fenotipler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 3. Kontrol ve Stenoz grubu arasında PON enzimi fenotip dağılımı

	KONTROL GRUBU (n=40)	**STENOZ GRUBU (n=39)**	***p***
QQ FENOTİPİ	%32,5	%46,2	**0,111**
QR FENOTİPİ	%42,5	%46,2	
RR FENOTİPİ	%25	%7,6	

Yapılan lojistik regresyon analizi ile MPO'nun stenoz varlığını tahmin etmede HT ve HbA1c değerlerinden etkilenmediği gözlendi. Hipertansiyon ve HbA1c MPO değerlerini etkilememektedir. MPO düzeylerinde HT için, Odds Ratio (OR) 0,472 (%95 CI0,158-1,406) p>0,05. HbA1c için OR 0,973(%95 CI 0,648-1,460) p>0,05.

LOOH düzeylerinin stenoz varlığını tahmin etmede yine HT ve HbA1C değerlerinden etkilenmediği görüldü. Katılımcılarda HT ve HbA1c değerlerinin stenoz grubunda bulunan LOOH değerlerine katkısı olmadığı gösterilmiştir. LOOH düzeylerinde, HT OR 1,663 (%95 CI 0,575-4,839) p>0,05 ve HbA1c için OR 0,837(%95 CI 0,555-1,262) p>0,05.

PON düzeylerinin stenoz varlığını tahmin etmede HT ve HbA1C değerlerinden etkilenmediği görüldü. Katılımcılarda HT ve HbA1c değerlerinin stenoz grubunda bulunan LOOH değerlerine katkısı olmadığı gösterilmiştir. PON düzeylerinde HT için OR 0,513 (%95CI 0,165-1,594) p>0,05 ve HbA1c için OR 1,159 (%95 CI 0,749-1,794) p>0,05.

MPO/PON düzeylerinin stenoz varlığını tahmin etmede HT ve HbA1C değerlerinden etkilenmediği görüldü. Katılımcılarda HT ve HbA1c değerlerinin stenoz grubunda bulunan LOOH değerlerine katkısı olmadığı gösterilmiştir. MPO/PON oranında HT için OR 0,667 (%95CI 0,216-2,058) p>0,05 ve HbA1c için OR 1,072 (%95 CI 0,672-1,710) p>0,05.

LOOH/PON düzeylerinin stenoz varlığını tahmin etmede HT ve HbA1C değerlerinden etkilenmediği görüldü. Katılımcılarda HT ve HbA1c değerlerinin stenoz grubunda bulunan LOOH değerlerine katkısı olmadığı gösterilmiştir. LOOH/PON

oranında, HT için OR 0,840 (%95CI 0,268-2,638) p>0,05 ve HbA1c için OR 0,918 (%95 CI 0,594-1,418) p>0,05.

5. TARTIŞMA

Myeloperoksidaz (MPO; EC 1.11.1.7) enzimi, hem peroksidaz süper ailesinin bir üyesidir. İnsan MPO enzimi homodimerik bir protein olup her biri 73 kDa olan toplamda 176 kDa ağırlığında bir proteindir. MPO enziminin yüzeyinde fazla sayıda bulunan lizin ve arjinin kalıntıları MPO'nun oldukça katyonik (PI~10) bir enzim olmasına yol açar. MPO'nun bu oldukça yüksek katyonik yükü enzimi, apolipoprotein B-100, seruloplazmin, albümin, endotel hücreleri, ekstrasellüler matriks bileşenleri ve bakteriyel hücreler gibi yüzeyi negatif yüklü hücre ve bileşikler için elektrostatik etkileşim yaparak etkileyebileceği zemini hazırlar (134).

MPO, hipoklorit ve klorlanmış moleküller oluşturan bir HEM peroksidazdır. MPO, aktive edilmiş nötrofiller, monositler ve makrofajlardan sekrete edilmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin bilinen kaynaklarından biridir. Ayrıca, anti-bakteriyal etkinliği gösterilmiş bir enzimdir. MPO döngüdeki lipoproteinlerin kimyasal ve oksidatif modifikasyonlarına sebep olur. İn vivo deneysel kanıtlar, damar duvarı hasarında çeşitli mekanizmalar yer alsa da insanlarda ateroskleroz gelişiminde MPO'nun potansiyel rolünü desteklemektedir. İnflmasyon aterosklerozun tüm evrelerinde önemli katkı sağlayan bir faktördür ve MPO tarafından üretilen ROS endotel inflamasyonunu uyarır (135, 136).

Literatüre bakıldığında MPO enzim aktivitesi ile vasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan pek çok yayın mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları deneysel hayvan çalışmalarından elde edilmiş kanıtlardır. Yapılan bir hayvan çalışmasında iskemi sonrası 3-21 gün aralığında MPO aktivitesnin yüksek izlendiği ancak, geri dönüşümsüz MPO inhibitörü verilmesi ile enzim aktivitesinin %30-40 oranında azaltıldığı bildirilmiştir (137).

Bir başka hayvan çalışmasında ise serebral arterin iskemisi sonrasında 24 saat reperfüzyonunu takiben beyin dokusunda ve serumda MPO enzim aktivitesinin oldukça yükseldiği ve bu yüksek aktivite ile nötrofil sayısının korele olduğunu gösteren bir rapor yayımlanmıştır (138).

Yapılan deneysel araştırmalar göstermiştir ki, iskemik inme modellerinde MPO enzim aktivitesinin inhibe edilmesi enfarkt boyutunu azaltmakta ve nörolojik sonuçları iyileştirmektedir. MPO'nun iskemik inmede bu olumsuz etkilerinin inhibitörler yardımı

ile durdurulması ya da konjenital MPO eksikliği olan hastalarda alınan olumlu sonuçlar iskemik inme için MPO'nun terapötik bir hedef olabileceğini göstermiştir (139, 140).

İnsan çalışmalarında da beyin iskemisini takiben oluşan beyin hasarına MPO'nun dahil olduğu belirtilmiştir. Yapılan vaka-kontrol çalışmalarında hemorajik ve iskemik inme olan hastalarda yüksek MPO seviyeleri olduğunu ve ayrıca, MPO seviyeleri ile inme şiddetinin, hematom volümünün ve 6 aylık mortalite ile korelasyon gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (141, 142).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, SVO geçirme zamanına göre hastalar serum MPO enzim aktivitesi açısından incelendiğinde 1 aydan kısa süre içinde SVO geçiren grupta serum MPO aktivitesi, 1 aydan çok daha uzun zaman önce geçiren hastalara göre istatistiksel olarak anlamalı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmadan elde ettiğimiz bu sonuçların yukarıda açıklandığı gibi literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

MPO hem içeren dimerik bir peroksidazdır. Lökositlerin azurofilik granüllerinde depolanır. Diğer peroksidazlar gibi, MPO enzimi güçlü oksidan moleküller oluşmasını katalizler. Bu güçlü oksidan moleküller kişilerin kendi molekülleri üzerinde bazı modifikasyonlar yapabilirler. MPO aktivitesi ile halojenitler ve pseudohalojenitler hidrojen peroksit ile reaksiyona girer ve oldukça reaktif olan hipohalojenitler oluşur (143, 144) .

Son yapılan çalışmalar, önceden var olan aterosklerozun MPO enzim aktivitesi ile ilerletildiğini göstermiştir. Bundan dolayı MPO aktivitesinin akut vasküler olayların ortaya çıkmasını tetiklediği düşünülmektedir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, koroner arter hastalarında hem serum hem de lökositlerde MPO enzim seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (145, 146).

MPO aktivitesi sonucu oluşan oksidatif ürünler, diğer molekülleri oksidatif olarak modifikasyon geçirmelerine neden olur. Literatürdeki pek çok çalışma, kandaki lipoproteinlerin özellikle de LDL partiküllerinin oksidatif hasara uğratıldığını raporlamıştır. Aterosklerotik plak yapılarında aktif MPO enzimi bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (147).

Aktive olmuş monositlerden sektrete edilen MPO aktivitesi ile oluşturulan reaktif nitrojen türleri ile lipit peroksidasyon ve protein nitrasyonu kolaylaştırılmaktadır. MPO

aynı zamanda LDL'nin karbomilasyonunu da katalizlemektedir. Sistemik dolaşımda yüksek miktarda MPO seviyelerinin, akut iskemik sendrom başlangıcı olan kişilerde olumsuz kardiovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Tüm bu bilgiler bir araya getirildiğinde MPO'nun in vivo koşullarda LDL partiküllerinin oksidatif modifikasyonunda tek başına önemli roller üstlendiğini ortaya çıkarmaktadır (148).

İnsanlarda, oksidatif pro-aterojenik faktörler ile anti-aterojenik faktörler arasındaki dengenin bozulması aterosklerotik mekanizmaların çalışması ve aterosklerozun gelişmesi açısından önemli bir noktadır (149, 150).

MPO enzimi insan aterosklerotik lezyonlarında tespit edilmiştir. MPO enziminin vazodilüsyonu sağlayarak damarda rahatlama sağlayan nitrik oksiti katalitik olarak tükettiği ve bu nedenle endotel bağımlı vazodilatasyon mekanizmasını bozarak damar duvarında ateroskleroz için uygun bir zemin hazırladığı bilinmektedir (151, 152).

Kutter ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada, MPO eksikliğinin koroner arter hastalıkları üzerinde önemli olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. MPO'nun potansiyel bir serum koroner aterosklerozis biyobelirteci olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü serum seviyelerindeki artışlar ateroskleroz prosesi ile pozitif korelasyon göstermektedir (153).

Yapılan bir çalışmada, intima media tabaka kalınlığı ve intimal plak içeriği üzerine MPO inhibitörlerinin etkisi araştırılmış ve beklenmedik şekilde, MPO inhibitörlerinin süperoksit salınımını arttığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan bir başka çalışmada ise, steroidlerin MPO salınımını artırdığı, böylelikle de postmenopozal kadınlarda plazma seviyelerinin önemli derecede düşük olduğu raporlanmıştır. MPO'nun bir başka aterojenik özelliğinin nedeni, NO kullanılabilirliğini azaltması ve böylece endotel disfonksiyonunu ilerletmesidir (154).

Serum MPO düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirdiğimiz istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum MPO enzim aktivitesi ortalaması 127 ± 62,8 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 241±174,6 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında MPO enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli seviyede farklı olarak bulunmuştur (p<0,0001). Serum NET MPO düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu serum NET MPO enzim aktivitesi ortalaması 89,9 ± 67,1 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 173 ±59,3 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz

grubu arasında NET MPO enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli seviyede farklı olarak bulunmuştur (p<0,0001).

Yapılan çalışmada, kontrol grubu ile stenoz grubu arasında serum MPO enzim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak çok önemli derecede anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Stenoz grubunda serum MPO enzim düzeyleri kontrol grubunun ortalamasından daha yüksektir. Bu sonuçlar, MPO'nun aterosklerotik süreçlere dahil olup hem serumda yükselmiş MPO düzeyleri hem de atersklerotik lezyonda eksprese olarak lezyonların ileri oksidasyonuna katkı sağlaması düşünülen mekanizma ile uyumlu sonuçlardır.

Stenoz grupları arasında MPO enzim aktivitelerinin grup içi ortalamaları şu şekilde elde edilmiştir. Anlamlı darlık olmayan grup ortalaması 129±83,1 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz olan grupta 251±188 U/L, %50-75 arası stenoz bulunan grup ortalaması 253±202 U/L ve son grup olan %75 ve daha yüksek stenoz oranı bulunan grup ortaması 217±144 U/L olarak bulunmuştur. ANOVA analizine göre stenoz oranlarına göre ayrılmış gruplar arasında MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p<0,002). Gruplar arası farka baktığımızda ise, anlamlı darlığı olmayan grup ile intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz oranı olan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05), stenoz oranı %50-75 arasında olan grup ile arasında da önemli derecede anlamlı fark çıkmıştır (p<0,001) son grup olan %75 ve üzerindeki stenoz grubu ile arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Stenoz grupları arasında NET MPO enzim aktivitelerinin grup içi ortalamaları şu şekilde elde edilmiştir. Anlamlı darlık olmayan grup ortalaması 91,1±67,3 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz olan grupta 177±150 U/L, %50-75 arası stenoz bulunan grup ortalaması 184±162 U/L ve son grup olan %75 ve daha yüksek stenoz oranı bulunan grup ortaması 133±118 U/L olarak bulunmuştur. ANOVA analizine göre stenoz oranlarına göre ayrılmış gruplar arasında MPO enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p<0,005). Gruplar arası farka baktığımızda ise, anlamlı darlığı olmayan grup ile intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenoz oranı olan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05), stenoz oranı %50-75 arasında olan grup ile arasında da önemli derecede anlamlı fark çıkmıştır (p<0,002) son

grup olan %75 ve üzerindeki stenoz grubu ile arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Serum MPO enzim aktiviteleri, kontrol ve stenoz grupları arasında değerlendirildiğinde stenoz grubunda beklenildiği gibi yüksek bulunmuştur. MPO enziminin oksidan aktivitesi hem endotel disfonksiyonu oluşturarak hem de hasarlı endotelde lezyon gelişimini destekleyecek LDL ve HDL oksidasyonunu oluşturarak aterosklerotik sürecin hızla ilerlemesini sağlamaktadır. Sonuçlarımız literatürde pek çok çalışmada gösterildiği gibi artmış MPO aktivitesine sahip stenoz grubu için literatürdeki klinik çalışmalar ile uygunluk göstermektedir. Stenoz grupları arasında MPO aktivitesi incelendiğinde anlamlı darlığı olmayan grup ile karşılaştırıldığında lezyon yapısı kompleksleştikçe artan MPO aktivitesi görülmektedir. Ancak gruplar arasında beklenilen korelasyonun stenoz oranı en yüksek grupta beklenilenin tersine daha düşük saptanması, stenoz gruplarındaki hasta sayılarından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Paraoksonaz (PON) ailesinin üç üyesi bulunmaktadır. PON1, PON2 ve PON3. PON1 ve PON3 plazmada bulunurlar ve LDL ve HDL oksidasyonlarını engellemek için HDL'ye bağlı bulunurlar. PON 1 glikoprotein yapıda olup 354 amino asitten meydana gelir ve paraoksonaz aktivitesinden daha çok arilesteraz aktivitesine sahiptir. Ayrıca, HDL'nin antioksidan fonksiyonlarında temel bileşenini meydana getirdiği düşünülmektedir. Serum PON1 enzimi, temel olarak karaciğerde üretilir ama, aterosklerotik lezyonların vasküler düz kas hücreleri gibi lokal olarak tüm dokulardan salınabilir (155, 156).

Serumdaki çoğu PON1, HDL yüzeyinde lokalizedir ve HDL'nin temel apolipoproteini olan apoA-I PON1 aktivitesini stabilize eder. Diyabet ve hiperkolesterolemi gibi patolojik durumlarda, düşük plazma apoA-I seviyeleri ile total PON1 aktivitesi düşer. Yapılan pek çok araştırma sonuçları inflamasyonun PON1 aktivitesini düzenlediğini göstermektedir. Akut inflamasyon durumunda, yükselmiş pro-inflamatuvar belirteçler ve sitokinler, C-reaktif protein, serum amiloid protein, MCP-1, IL-1β, IL-6 ve TNFα seviyelerine karşılık PON1 aktivitesi azalmaktadır. Ayrıca, PON1, damar duvarında makrofajları uyaran pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesini ve salınımını inhibe eder (157).

LDL üzerinde okside olmuş lipitlerin hidroliz edilmesi ve böylelikle MCP-1 üretiminin inhibe etmesi nedeniyle, PON1 enzimi monosit kemotaksisini engeller. PON1

aktivitesinin ve ABCA1 artması ile, lesitin kolesterol açiltransferaz (LCAT) ters kolesterol transportunun artması ve küpük hücre oluşumunun inhibe edilmesine yol açar. LCAT oksidatif strese karşı PON1 aktivitesi ile korunur (158, 159).

Yaşam şeklinin PON1 aktivitesi üzerinde etkisi önemlidir. Sigara içiciliği oksidatif stresi artırarak PON1 aktivitesinin düşmesi ile korelasyon gösterir. Ancak diğer taraftan, fenolik bileşiklerin tüketilmesi ile PON1 aktivitesinin artışı arasında pozitif bir korelasyon vardır (160, 161).

Aterosklerozun temel hücresel elemanlarından olan makrofajlar normalde PON1 enzim ekspresyonu göstermezler. Deneysel hayvan çalışmalarında, PON1 aktivitesi olmayan farelere dışarıdan PON1 verilmesi ile peroksit seviyelerinde azalma ve indirgenmiş glutatyon seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu durum, PON1'in monositlerin makrofaja doğru farklılaşmasındaki polarizasyonu etkilediğini göstermektedir (159, 162).

PON1 enziminin katalitik aktivitesinin ve enzim seviyelerinin düzenlenmesini sağlayan PON geninin promotor bölgesinde çok fazla polimorfizim tespit edilmiştir. Bu genlerdeki polimorfizim aterosklerozu, koroner arter hastalıklarını ve diyabet gibi patolojilerin oluşumu ile ilişkilidir. Najafi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada promotor bölgedeki polimorfizim PON1'in arilesteraz aktivitesini düşürürken artmış stenoz şiddeti ile korelasyon göstermiştir (163-165)

Aterosklerozis ve inme gibi vasküler hastalıkların başlaması ile inflamasyon oluşumunun ana nedeni LDL'nin okside olmuş lipitleridir. PON1 aktivitesi, okside olmuş lipitleri ortadan kaldırabilme yeteneğinden dolayı, aterosklerozis gelişmesine karşı koruyucu bir fonksiyon gösterir. Yapılan hayvan çalışmalarında, sadece apoE eksikliği olan farelere göre hem apoE hem de PON1 eksikliği olan fare gruplarında aterosklerozis gelişimi daha fazla görülmüş olduğu rapor edilmiştir. PON1 seviyelerinin, korener hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (166).

Serum PON enzim aktivite düzeyleri kontrol ve stenoz grubu için değerlendirildiğinde, kontrol grubu serum PON enzim aktivitesi ortalaması 273± 143 U/L olarak bulunurken, stenoz grubunda ise 204 ±95,1 U/L olarak bulunmuştur. Kontrol ve stenoz grubu arasında PON enzim aktivitesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,05). Stenoz grubunun serum PON aktivite düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Stenoz gruplarına göre serum PON

enzim aktivitesi değerlendirildiğinde, anlamlı darlığı olmayan grupta PON enzim aktivite ortalaması 277±143 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta ise 192±70,1U/L, %50-75 arası stenozu olan grupta 199±112,1 U/L ve son grup olan %75 ve üzerinde stenoz olan grupta ise 213±84,51 U/L olarak belirlenmiştir.

PON enzimi HDL ve LDL lipoprtoteinlerden okside olmuş lipitleri hidroliz ederek uzaklaştıran antioksidan özellikler gösteren bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi bulunan PON enziminin, en iyi bilinen izoenzimi PON1 olarak bilinmektedir. Karaciğer çıkışlı bir enzim olan PON1, dolaşımda HDL partiküllerinin üzerinde bulunur. PON1 enziminin sentezlenmesi ve enzimatik aktivitesini göstererek okside lipitlerin hidrolizini yapabilme yeteneği genetik ve epigenetik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Bu faktöreler hem enzimin substratına karşı ilgisini hem de sentezlenme oranını değiştirebilmektedirler. PON 1 geni, 7. Kromozomun uzun kolunda yer alır (7q21-22). Kodlayıcı bölümünün 55. pozisyonda lösin (L) – methionin (M) varyasyonu ve 192. pozisyonda glutamin (Q) – arjinin (R) değişimi genin ifadesini ve enzimin düzeyini belirlediği bilinen iki varyasyondur. Ayrıca L55M polimorfizmi enzimin N-terminalinin yapısını değiştirerek HDL molekülüne tutunma derecesini etkiler Q192R varyasyonuna göre R izoformu paraoksonu, Q izoformu ise diazoxon, somon ve sarini daha iyi hidrolizler. Diğer bir ifadeyle Q192R polimorfizmi substrata spesifik varyasyonlara neden olabilir. R alloenzimi LDL üzerinde perokside lipitleri Q alloenzimine göre daha güçlü biçimde metabolize eder. Paraoksonaz enzim kompleksinin homosistein tiyolaktonaz aktivitesi de Q192R polimorfizmine göre belirlenmektedir (167).

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grubunda PON enzimi için polimorfizim analizi yapılmıştır. Bu analize göre kontrol grubu hastalarının %32,5'i QQ fenotipine, %42,5'i QR fenotipine ve %25'i RR fenotipine sahip bulunmuştur. Stenoz grubundaki hastalarda ise QQ fenotipinin oranı %46,2, QR fenotipinin oranı %46,2 ve RR fenotipinin oranı ise %7,6 olarak belirlenmiştir. Yapılan ki kare analizine göre gruplar arasında PON1 enzim polimorfizmi açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Elde ettiğimiz sonuçlarımız stenoz grubunun daha düşük serum PON aktivitesine karşılık kontrol grubunda yüksek görülen PON aktivitesi ile stenoz gruplarına göre değerlendirme yapıldığında anlamlı darlık olmayana hastalarda daha yüksek PON aktivitesinin gözlenmesi ve lezyon kompleksliğinin artışı ile PON aktivitelerinin azalması

literatür ile uyumlu sonuçlardır. Stenoz grubunda yüksek MPO düzeylerine karşılık azalmış PON aktiviteleri aterosklerotik sürecin ilerlemesini destekleyen bir bulgudur.

Esteraz aktivitesine sahip PON1, kolesterol ve linoleik asit hidroperoksit arasındaki ester bağını hidroliz eder. Bundan dolayı, aterosklerotik lezyonlardaki aktif lipitleri ve okside LDL'leri uzaklaştırır. PON1 enzimi ortadan kaldırılmış hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek yağlı diyetle beslenmenin aterosklerotik lezyonlara hassasiyeti artırdığı gösterilmiştir. Bu hassasiyetin oluşmasının sebeplerinden biri, damar duvarında süperoksit üretimiyle birlikte P-selektin ve ICAM bir gibi adhezyon moleküllerinde önemli derece artış olmasıdır (166).

Arilesteraz enzimi, antioksidan özellikleri olan ve hidroloz grubu enzim ailesinin bir üyesidir. Kardiovasküler, nörolojik, ürolojik patolojiler ve malignitelerde serum düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (168, 169).

PON Sınıf A kalsiyum bağımlı esteraz sınıfı bir enzimdir. Oksidasyona karşı LDL partikülleri korumaktadır. Arilesteraz (ARE), PON enziminin bir izoenzimidir ve yağ asitlerinin aromatik esterlerinin ayrılmasını katalizleyen bir karboksilesterazdır. ARE sadece fenil asetata karşı spesifik bir aktivite göstermektedir. PON ve ARE enzimleri plazmanın enzimatik anti-oksidan sisteminin bileşenleridir. Plazma lipitlerinin peroksidasyonuna karşı önemli bir savunma yaparlar. PON ve ARE enzim aktiviteleri birbirlerinden farklıdır. PON paraokson hidrolizi ile ilişkilidir ve enzimatik bir aktiviteyi ifade eder. ARE ise enzim protein kütlesidir. Lizofosfilipitler PON ve ARE aktivitelerini farklı etkilerler. Palmitoil-lizofosfotidilgliserol ve lizofosfotidil inositol PON enzimini down- regüle ederken, ARE enzimini up-regüle etmektedir (170).

Paraoksonaz ve arilesteraz HDL partiküllerinin üzerinde lokalize olan antioksidan özellikteki kalsiyum bağımlı esteraz enzimleridir. Aynı gen tarafından kodlanan bu esteraz aktivitesine sahip enzimlerin aktif merkezleri de benzer özellikler göstermektedir. PON1 enzimi, polimorfik değişimler gösterirken, ARE enziminde polimorfik genetik değişimler görülmemektedir. Bu iki enzimin doğal substratları farklı olsa da PON enzimi, ARE'nin doğal substartı olan fenilasetatı hidroliz edebilir. PON ve ARE enzim aktiviteleri lipit peroksidasyon ürünlerini de ortadan kaldırmaktadırlar (171).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, kontrol grubu ile stenoz grubunu karşılaştırdığımızda serum ARE enzim aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubunun serum ARE enzim aktivitesinin

ortalaması 219 ±22,9 U/L olarak tespit edilirken, stenoz grubu için serum ARE enzim aktivite ortalaması 218±17,1 U/L olarak bulunmuştur. Stenoz gruplarına göre serum ARE aktiviteleri incelendiğinde, anlamlı darlığı olmayan grupta ARE enzim aktivitesi ortalaması 219±23,1 U/L, intima media kalınlaşması ve %50'den az stenozu olan grupta 210±12,9 U/L, %50-75 arası stenozu olan grupta 217±16,1 U/L ve son grup %75 ve üzerindeki oranlarda stenozu olan grupta 223±19,1 U/L olarak belirlenmiştir. Stenoz grupları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

HDL ateroprotektif bir lipoproteindir ve düşük HDL seviyeleri vasküler hastalıklar için risk faktörüdür gibi genel bir kabul olsa da son yapılan çalışmalarda HDL'nin kompleks yapısı nedeniyle HDL kolesterol konsantrasyonları tek başına HDL fonksiyonları yansıtmamaktadır. HDL konsantrasyonları ölçmektense, HDL'nin yapısal enzimlerini ölçmek klinik olarak daha yararlı olabilir. Yapılan çalışmalar HDL'nin proteomunda meydana gelen değişimler, HDL fonksiyonunun direkt olarak etkilemektedir ve arter hastalıkları için artmış risk nedenidir. Paraoksonaz 1 (PON1), temel olarak karaciğerden sentezlenip kana verilen bir enzimdir. HDL partiküllerine bağlı şekilde dolaşımda bulunur. Multifonksiyonel PON enzimi, okside olmuş fosfolipitleri degrede edip, lipoproteinlerden laktonları koparmaktadır. HDL partikülllerinin anti-oksidan özellilkleri özellikle LDL olmak üzere lipoproteinlerin oksidayonunu engeller ve bunu yapan enzim, HDL ile ilişkili tüm proteinler için çoğunlukla PON'dur. Aterosklerotik lezyonlarda PON aktivitesinin önemli düzeyde azaldığı ve HDL partiküllerinin LDL'yi oksidasyondan koruma kapasitesini önemli derecede kaybettiği bilinmektedir (172).

PON enzim aktivitesinin aksine, MPO lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonlarında önemli rol oynar. MPO enzimi aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda eksprese edilmektedir ve bu lezyonlarda ki MPO aktivitesi oksidatif kapasitesi ile HDL ve LDL gibi lipoproteinleri okside ederken ve vasküler inflamasyona katkı sağlarken damar duvarında plak oluşumu için zemin hazırlamaktadır (172).

PON ve MPO enzimlerinin aktiviteleri sonucu oluşan modifikasyonlar HDL partiküllerinin fonksiyonlarında değişim oluşturmaktadır. HDL'nin bozulmuş fonksiyonları başlıca koroner arter hastalıkları olmak üzere vasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak rol oynar. Oksidatif modifikasyon sonucu değişen HDL partikülleri artık, disfonksiyonel HDL olarak isimlendirilir. Disfonsiyonel HDL

partikülleri, normal HDL partikülleri gibi anti-oksidan özelliklere sahip değildir ve sahip olduğu fonksiyonları tam olarak yerine getirememektedir (172).

PON enzimi hem MPO hem de HDL üzerindeki lipit yüzeye bağlanır. Bu bağlanma ile PON MPO tarafından yürütülen lipit peroksidasyonunu engellemektedir (172).

PON ve MPO arasındaki bağlantı birbirlerinin etkilerini zıt şekilde regüle etmektir. PON enzimi, MPO aktivitesini inhibe ederken, MPO enzimi bölge-spesifik oksidatif modifikasyonlar yaparak PON aktivitesinin ve bunula ilişkili olarak apo-AI fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. HDL partikülleri üzerinde azalmış PON aktivitesine karşılık artmış MPO aktivitesi disfonksiyonel HDL için alternatif bir biyo belirteç olarak düşünülmektedir. HDL disfonksiyonu koroner hastalıklar için terapötik bir hedeftir ve önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. HDL'nin disfonksiyonelliğinin belirlenmesinde düşük PON ve yüksek MPO aktiviteleri önemli bir belirleyici olarak görülmektedir.

Çalışmamızda, disfonksiyonel HDL düzeylerinin belirlenmesi için MPO/PON oranını kullandık. Literatürde de ifade edildiği gibi HDL'nin disfonksiyonelliğinin bir göstergesi olarak MPO/PON oranı kullanılmaktadır. Artmış MPO aktvitesine karşı, azalmış ya da azalmaya başlamış olan PON enzim aktiviteleri sonucu oluşan yüksek MPO/PON oranları hastalarda HDL partiküllerinde fonksiyon bozukluğu olduğunu ve böylece disfonksiyonel HDL partiküllerinin oluştuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kontrol ve stenoz grupları arasında MPO/PON oranının anlamlı bir farklılığı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda MPO/PON oranı 0,72±0,46 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 1,41±0,83 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında MPO/PON oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,0001).

Hemoglobin interferansının ortadan kaldırıldığı NET MPO aktivitesine göre kontrol grubunda NET MPO/PON oranı 0,5±0,26 olarak bulunurken, stenoz grubunda bu oran 1,02±0,63 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz gruplarının arasında MPO/PON oranı için istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,005).

MPO/PON oranları, stenoz gruplarına göre sınıflandırılmış çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta serum MPO/PON oranı

0,73±0,68, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 1,38±0,89 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 1,50±0,79 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 1,30±0,0,82 olarak belirlenmiştir. NET MPO/PON oranları ise, anlamlı darlığı olmayan grupta 0,51±0,38, intima media kalınlaşması ve %50'den daha az stenozu olan grupta 0,95±0,54 olarak, %50-75 arası stenozu olan grupta 1,11±0,79 ve son grup olan %75 ve daha fazla stenoz oranın olan grupta 0,92 ±0,0,52 olarak belirlenmiştir. Her iki parametre için anlamlı darlığı olmayan grup ile stenoz oranı %50-75 arası olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup, anlamlı darlığı olmayan grubun oranı daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Varifi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, MPO enzim aktivitesinin tek başına koroner arter hastalıklarının belirlenmesindeki tanısal gücü çok yüksek bulunamamıştır (172). Literatürdeki bu konudaki çalışmalarda bazıları MPO seviyeleri ile koroner arter hastalıkları arasında güçlü korelasyon bulurken, bazı çalışmalarda MPO ve arter hastalıkları arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır. MPO'nun aksine, PON enzimi koroner arter hastalıkları ve çok varyasyonlu analizler sonucunda PON değerlerinin koroner arter hastalık riski için önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği değerlendirilmiştir (173, 174).

Szentpéteri ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada, PON aktivitesi vasküler komplikasyonları olan hastalarda bağımsız ve MPO konsantrasyonları ile negatif korelasyonu olan bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (175).

PON enzim aktivitesin vasküler hastalıklarda prognotik gücünün daha iyi olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Wysocka ve arkadaşları, yayımladıkları raporlarında aterosklerotik vasküler komplikasyon nedeniyle koroner arter bypass geçiren hastalarda, operasyon sonrasında serum PON enzim aktivitesinin hastaların iyi prognozları ile pozitif korelasyon gösterdiklerini belirtmişlerdir (176).

Varifi ve arkadaşları, tek arter ve çoklu arterde hastalığı olan gruplarda bu grupların ayırımı için PON ve MPO/PON oranlarının tanısal gücünü araştırmışlardır. Hem PON hem de MPO/PON oranı non-koroner arter hastalığının tespit edilmesinde başarılı bulunmuş. Tek damar hastalığının çoklu damar hastalığından ayrılmasında ise PON daha güçlü bir diskriminasyon göstermiştir. Analizler sonucunda koroner arter

hastalığının tahmininde tek başına MPO ya da PON düzeylerinin kullanılmasından, bu iki enzimin kombine kullanımı daha güçlü bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (172).

Sun ve arkadaşları MPO/PON oranının aterosklerotik lezyon boyutu ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca, bu oranın HDL partikül boyutu ile negatif korelasyon gösterdiğini, bu durumunda HDL'nin anti oksidatif ve anti aterojenik özelliklerinin değiştiğini vurguladığını rapor etmişlerdir (177).

HDL antioksidatif ve antiaterojenik mekanizmalar ile ateroskleroza karşı koruyucu fonksiyona sahiptir. PON1 enzimi, HDL partiküllerinde bulunan ve yine antioksidan ve antiaterojenik özelliklere sahip olan enzimdir. HDL'nin antiaterojenik kapasitesinin PON1 enzim aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (178, 179).

MPO'nun HDL disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. MPO, HDL'nin hücrelerden kolesterolü uzaklaştırma ve çöpçü reseptörlere (SR-B1) bağlanma kapasitesini yok etmektedir. HDL'nin endotel üzerindeki olumlu etkisi ise LDL üzerinde okside olmuş fosfolipitleri uzaklaştırarak LDL'yi oksidasyona karşı koruması ile ilgilidir. PON1 enzimi, HDL ve LDL partikülleri üzerinde okside olmuş fosfolipitleri hidroliz eder böylelikle, vasküler hastalıkların riskini azaltır. Son yapılan çalışmalar, PON aktivitesinin, MPO'nun enzimatik aktivitesinin oluşturduğu oksidasyon durumuna oldukça duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (180, 181).

MPO enzimi, LDL partikülleri ile birlikte aynı zamanda HDL partiküllerini de modifiye etmektedir. Disfonksiyonel HDL oluşmasında MPO'nun rolü, kişilerde yüksek HDL kolesterol konsantrasyonları olsa dahi iskemik olayların gelişmesinde çok önemlidir.

MPO tarafından modifiye edilen apoA-I'nin HDL'nin ters kolesterol transportu üzerindeki etkisi özellikle yeni sentezlenmiş HDL partiküllerine LCAT enziminin bağlanması basamağının interfere edilmesi ve bu enzim aktivitesinin azaltılması şeklindedir. MPO'nun muhtemel bir mekanizması da kolesterolün periferal dokulardan karaciğere transferi üzerine olduğu ileri sürülmüştür. Nicholls ve Hazen yayınladıkları raporlarında, MPO, hidrojen peroksit ve klorür iyonları bulunduran HDL partiküllerinin, doğal yani oksidatif modifikasyona uğramamış HDL partikülleri ile SRB1 reseptörleri ile yarıştığını belirtmişlerdir (148).

Böylece, MPO LDL'nin aterojenitesini artıran ve HDL'nin fonksiyonelliğini bozan oksidatif modifikasyonlara sebep olmaktadır.

Lipoprotein partikülleri negatif yüklü olduğu için, multi-katyonik MPO enzimi ile etkileşimleri oldukça yüksek seviyede olması muhtemeldir. LDL eklendiği zaman, MPO'nun elektroforetik mobilitesinin değiştiğini gösterilmiştir. Aynı çalışmada, yazarlar, MPO ve apoB-100 apolipoproteinin aynı anda bulunduğu ortamda çökme eğilimine girdiği belirtmişlerdir (119, 182).

Artmış HDL partikül boyutları, HDL'nin disfonksiyonel olmasına yol açmaktadır. Elde edilen bazı kanıtlar, HDL'nin küçük ve yoğun alt gruplarının LDL'yi oksidasyona karşı korumada daha büyük bir kapasiteye sahip olduğunu göstermiştir. HDL oksidasyonunun partiküllerin boyut ve bileşimini etkilediği in vitro çalışmalarla da gösterilmiştir. Hem partikül boyutu hem de konsantrasyonu koroner arter hastalığı gelişimi için bağımsız risk faktörleridir.

PON1 aktivitesinin HDL3 partikülü ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, HDL2 partiküllerinin, HDL3 partiküllerine göre daha fazla oksidasyona eğimli oldukları açıktır. HDL fonksiyonunun belirlenmesi için, MPO ve PON1 enzim aktiviteleri oldukça önemlidir.

Razavi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, akut koroner sendrom hastalarında, HDL partikül boyutları ile serumda MPO ve PON1 aktiviteleri karşılaştırılmış. MPO/PON oranı ile HDL partikül boyutları ve hastaların yaş, BMI, hs-CRP gibi parametrelerinin korelasyonları araştırılmış. MPO/PON oranı ile hs-CRP, yaş, BMI ve HDL ortalama boyutu arasında korelasyon bulunmuş. Yapılan bu çalışmada, PON ve HDL arasında anlamlı bir korelasyon bulunamazken, MPO/PON oranı ile HDL partikül boyutu arasında istatistiksel olarak önemli negatif korelasyon gösterilmiştir (183).

Yapılan başka bir çalışmada da HDL partikül boyutu ile PON1 seviyeleri arasında herhangi güçlü bir ilişki bulamamışlardır (184).

PON aktivitesi ile HDL partikül boyutu arasında önemli bir korelasyonun bulunamamasını, MPO enziminin HDL üzerinde çok daha büyük bir etkiye sahip olmasından kaynaklanabileceğini belirtilmiştir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, Norfolk (UK) da yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmada, PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı riskini tahmin etmede çok iyi

olmadığı gösterilmiştir (185). Çalışmada elde edilen MPO ya da MPO/PON ile HDL arasındaki güçlü korelasyonda bu hipotezi desteklemektedir.

Çalışmamızda karotis arter stenozu olan hastalarda HDL disfonksiyonelliğinin araştırılması için, serum MPO, PON ve MPO/PON oranları değerlendirdik. Bununla birlikte bu hasta grubunda serum HDL kolesterol düzeyleri de çalışıldı. Elde ettiğimiz sonuçlarda stenoz grubu hastalarda yüksek MPO düzeylerine azalmış PON aktivitesinin eşlik etmesi ve buna bağlı olarak da disfonksiyonel HDL'nin bir göstergesi olarak yüksek MPO/PON oranları literatürdeki çalışmalar ile uygunluk göstermektedir. Aterosklerotik sürecin gelişmesi için uygun oksidatif ortam MPO tarafından sağlanırken, HDL'nin anti-aterosklerotik özelliklerini oluşturan PON aktivitesi MPO tarafından inhibe edilerek azaltılmıştır. Stenoz grubu hastalarda HDL'nin disfonksiyonel olduğu gösterilmişken, stenoz grubu hastalarında serum HDL kolesterol konsantrasyonları açısından farklılık bulunmamıştır. Kontrol ve stenoz grupları HDL konsantrasyonları açısından neredeyse birebir benzer durumda iken, aslında stenoz grubunda sayısal olarak var olan HDL partikülleri fonksiyonel olarak işlevsiz hale gelmiştir. Literatürdeki diğer yayınlarında altını çizdiği gibi HDL partiküllerinin kantitasyonundan çok fonksiyonelliğinin incelenmesi klinik açıdan daha doğru bir yol olarak görülmektedir. Stenoz grupları içinde benzer şekilde HDL'nin nicelliği ile aterosklerotik lezyonlar arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir.

Literatürdeki çalışmalar çok yoğun şekilde koroner arter hastalıklarında disfonksiyonel HDL ya da MPO/PON oranlarının araştırılmasını kapsamaktadır. Koroner kalp hastalıkları dünya genelinde mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda olması bu durum kaynağı olabilir. Ancak aterosklerotik süreç koroner arterler yanında büyük ve orta çaplı arterleri de etkilemektedir (186, 187).

Aterosklerozun yol açtığı diğer ciddi bir vasküler patolojide, karotis arter stenozudur. Karotis arter dallarında meydana gelen aterom plaklar emboli, genişleme ya da iskemik inmeye neden olabilir (188).

HDL kolesterolün düşük seviyeleri, serebral iskemik olayların nüks riski ve koroner hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Pek çok çalışma, HDL partiküllerinin sayısal değerinden çok içerik özelliklerinin akut ve kronik patofizyolojik durumlarda çok daha önemli olduğunu vurgulamıştır. HDL'nin iyi tanımlanmış ters kolesterol transportu sağlamasından başka, anti-oksidan, anti- inflamatuvat ve anti-proteaz özellikleri de

bulunmaktadır. HDL'nin bu çeşitli özelliklerinden yapısında bulunan farklı proteinler sorumludur. Örneğin, iskemik inmede HDL'nin düşük PON1 aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (189).

Akut inme hastalarında düşük plazma seviyeleri dışında, HDL fonksiyonelliği üzerine MPO etkileri konusunda çok az bilgi bulunmaktadır.

Ortiz-Munoz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, inme hastaları ve sağlıklı kontroller belirlendikten sonra kanlarından HDL kolesterol izolasyonu yapılmıştır. Kontrol grubuna göre, PON seviyeleri inme grubunda düşük bulunurken, MPO düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile karılaştırıldığında, inme hastalarındaki HDL partiküllerinde anormallikler tespit edilmiştir. Kontrol ve hasta gruplarında HDL'nin sayısal olarak miktarı arasında fark bulunmamışken, inme grubundaki hastalarda daha düşük PON1 ve apoA-I tespit edilmiştir. Ayrıca inme grubu hastalarında daha yüksek miktarda MPO bulunmuştur.

HDL kolesterol seviyeleri iskemik inme nüks riski ile ters korelasyon gösterse de farklı çalışmalar döngüdeki HDL kolesterol konsantrasyonunun kardiovasküler risk için iyi bir belirteç olmadığını ve HDL partiküllerinin fonksiyonelliğini yansıtmadığını göstermişlerdir. Literatürdeki daha önce yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi hem serum hem de HDL partiküllerinde iskemik inme koroner arter hastalıklarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (190, 191).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar serum MPO aktivitesinin yüksek bulunması literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Aynı şekilde, serum PON seviyeleri hem iskemik inme hastalarında hem de koroner arter hastalarında düşük bulunmuşken bizim çalışmamızda stenoz grubu ve kontrol hastaları arasında PON seviyeleri için anlamlı bir farklılık bulunmuş ve stenoz grubu hastalarına PON aktivitesi daha düşük izlenmiştir.

Vasküler hastalıkların primer nedeninin atreskleroz olduğu iyi bilinen bir durumdur. Aterosklerozda hasarlı bölgeye lipitlerin giderek daha fazla birikmesi kronik inflamatuvar bir durum sonucu gelişir. Normal koşullar altında hücrelere kolesterol gelişi ve çıkışı arasında bir denge hali vardır. Ateroskleroz prosesi çalışmaya başladığında bu denge bozulur ve endotelde okside LDL partikülleri birikerek, aterosklerozun gözle görülebilen en erken belirteçlerinden olan yağlı çizgilenmenin temelini oluştururlar.

Okside olmuş LDL'ler inflamatuvar süreci tetiklerler ve aterosklerozun ileri evrelerinin gelişimini kolaylaştırırlar (192).

Arter duvarı içinde aterosklerotik değişimler ile birlikte arterial ateroskleroz koroner arter hastalığı ve periferal arter hastalıklarının başlıca patolojik nedenidir. Tek sıralı endotel hücre hattından oluşan vasküler endoteldeki fonksiyonel değişimler morfolojik aterosklerotik değişimlerin gelişmesini hızlandırır ve klinik komplikasyonlara yol açacak lezyonların gelişmesine katkı sağlar (193, 194).

Lipit peroksidasyonu, lipitlerin oksidatif yıkımını gerçekleştiren endojen zincir reaksiyonudur. Serbest radikaller ve non-radikal türler karbon ya da oksijenden bir H atomu çıkararak lipit moleküllerine atak yaparlar ve lipit peroksil radikalleri ve hidroperoksitler oluşur. Lipit hidroperoksitlerin oluşumu hem enzimatik hem de non-enzimatik yollarla gerçekleştirilir. Lipitlerin oksidasyonunu gerçekleştiren enzimler, siklooksijenazlar, lipooksijenazlar ve sitokromp450 gibi enzimlerdir. Diğer taraftan, lipitlerin non-enzimatik oksidasyonu genellikle reaktif oksijen türleri (ROS), hidroksil radikalleri, hidroperoksil ve peroksinitril gibi oksidatif türlerle gerçekleşir. Endotel disfonksiyonu, endotel bağımlı vazorelaksasyonnun bozulmasından kaynaklanır. Vazorelaksasyonun bozulması, kardiovasküler hastalığı olan kişilerde prognoz için bağımsız bir faktör olarak düşünülen nitrik oksitin (NO) azalması nedeniyle olur. Endotel hasarı gelişmesi ile, LDL kolesteroller damar duvarına infiltre olmaya başlar, burada aterosklerozun gelişmesi için gerekli basmak olan, LDL partiküllerinde bulunan lipitlerin oksidasyonunun gerçekleşmesidir. Kolesterol oksidasyon ürünleri, aterosklerotik lezyon içinde birikmeye başlar. Bir süre sonra okside LDL partikülleri makrofajlar tarafından alınır ve köpük hücreler meydana gelir (195).

Lipoproteinlerin oksidasyonuna, geçiş metalleri, lipooksijenazlar, hemoglobin, ROS gibi pek çok proses dahil olmaktadır. MPO enzim aktivite ürünü olan hipoklorik asit (HOCl) lipitleri ve proteinleri hem in vivo hem de in vitro modifiye etmektedir (195).

Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA, LDL içindeki apolipoprotein apoB-100'ün lizil gruplarının pozitif yüklü ε amino gruplar ile reaksiyona girerek, makrojaflar tarafından okside LDL partiküllerinin fagosite edilmesini kolaylaştırır. HDL'nin majör apolipoproteini olan Apo-AI de oksidatif modifikasyona uğrayarak fonksiyonlarını gerçekleştiremez hale gelir. Bu durumda disfonksiyonel HDL den söz edilir.

Disfonsiyonel HDL'nin oluşması kişilerde vasküler hastalık risklerinin artması anlamına gelir (195).

Çalışma gruplarımız arasında serum LOOH seviyeleri için elde ettiğimiz sonuçlar; kontrol grubunda LOOH ortalaması 2,94±0,6 µmol/L olarak bulunurken, stenoz grubunda bu değer 3,29±0,5 µmol/L olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında serum LOOH düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (p<0,005). Stenoz grupları arasında anlamlı darlığı olmayan grup ile %50-75 arasında stenozu olan grup arasında LOOH düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). Ayrıca yine anlamlı darlığı olmayan grup ile %75 ve daha fazla stenoz oranı olan son grup arasında serum LOOH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).

Döngüdeki lipoproteinlerin ya da aterosklerotik lezyonlarda olan lipoproteinlerin özellikle LDL partiküllerinin okside edilerek modifiye edilmesi ateroskleroza bağlı vasküler patolojilerin altında yatan mekanizmadır. Literatürde okside LDL partiküllerinin atersklerozu ilerletip vasküler hastalıklara yol açtığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (196-199).

Düşük HDL kolesterol seviyeleri, koroner hastalıklar için majör risk faktörüdür. Okside olarak modifiye olmuş LDLler yani okisde-LDL'ler makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve artık bu makrofaj hücreleri farklılaşarak lipit yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Köpük hücreler damar duvarının intima tabakasında birikerek ateroskleroz prosesini başlatırlar. HDL partiküller ve özellikle apoA-I lipit yüklü olan makrofajlarla etkileşime geçer ve ATP bağımlı spesifik transport mekanizmalar sayesinde makrofajlardan kolesterol akışını sağlarlar. HDL'nin bu etkisi ile makrofajların köpük hücrelerine dönüşü engellenir. Ancak çeşitli oksidatif mekanizmalarda fonksiyonelliğini yitirmiş olan HDL partikülleri, damarlar üzerindeki koruyucu etkisini gösteremez. Oksidasyonun artışı ile disfonksiyonel hale gelen HDL, aterosklerotik lezyonlardaki okside olan lipoprotein ve LDL leri temizleyemez. Bu lezyonlarda lipit peroksdasyonu hızla devam etmektedir (200-202)

Lipit hidroperoksitler (LOOH), çoklu doymamış yağ asitlerinden türerler ve lipit peroksidasyon kaskadının son ve temel ürünlerini temsil ederler. Döngüdeki LOOH

seviyelerinin miyokard iskemisi ile ilişkili olduğu ve bir kardiovasküler risk faktörü olduğu belirtilmiştir (203, 204).

Kummerow ve arkadaşları yaptıkları1200 kişilik bir klinik çalışmada, koroner arter aterosklerozu olan ve olmayan hasta gruplarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmadan elde ettikleri sonuçlara göre, koroner arter aterosklerozu olan gruplar serum LOOH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (205).

Disfonksiyonel HDL partiküllerinin oluşmasının olası bir mekanizması da HDL partikülleri üzerindeki lipitlerin hidroperoksidasyonunun artması olabileceği ileri sürülmektedir. İto ve arkadaşları, diyabetik hastalarla yaptıkları bir çalışmada, endotel disfonksiyonunun HDL'nin lipit peroksidasyonu sonucu oluşabileceğini rapor etmişlerdir (206, 207).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki kaynakların özetlediği çerçeveye uymaktadır. Stenoz grubunda yüksek oranda LOOH seviyelerinin gözlenmesi ve buna karşılık okside LDL'lerin temizlenmesini yapan PON enzimin kontrol grubuna göre, stenoz grubunda daha düşük aktivite göstermesi, ilerlemiş oksidasyon duruma katkı yapan yüksek MPO enzim aktivitesi ve LOOH seviyelerine karşılık bu oksidan etkiyi ortadan kaldıracak PON ve ARE enzim aktivitelerinin düşük ve normal seyretmesi nedeniyle yükselmiş disfonksiyonel HDL yani MPO/PON oranlarına görülmesi patofizyolojik süreç açısından beklenilen bir durumdur.

Çalışmamızda, serum LOOH/PON oranlarının hesaplanması ile, stenoz grubunda ve artan stenoz oranlarına sahip olan gruplarda LOOH/PON oranının yüksek olması, yukarıda açıklanan yüksek MPO aktivitesi sonucu ilerletilmiş lipit hidroperoksidasyonu ve azalmış PON enzim aktivitesinin bir göstergesidir. Serumdaki lipit hidroperoksitler yani LOOH, PON enziminin substratlarıdır. PON enzim aktivitesi baskın MPO enzimi tarafından baskılandığı ve enzim aktivitesinin azalmasının sonucu olarak, enzim substratı olan LOOH seviyeleri yüksek kalmıştır. Sonuç olarak, MPO/PON oranı disfonksiyonel HDL'nin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. MPO aktivitesi sonucu LDL ve HDL partikülleri üzerindeki lipitlerin oksidasyonu ile oluşan LOOH'ler yine MPO aktivitesi sonucu baskılanmış PON enziminin hidroliz kapasitesi azaldığı için serumda artmaktadır. LOOH/PON oranlarının kullanılması disfonksiyonel HDL'nin oluşum mekanizmalarının bir başka göstergesi olarak kullanılabilir. Artmış LOOH/PON oranı, HDL partiküllerinin

fonksiyon kaybının giderek artacağını ve disfonksiyonel HDL partiküllerinin dolaşımda çoğalacağını öngörmektedir.

Seruloplazmin plazmada bulunan ve total dolaşımdaki bakırın %95'ini taşıyan bir proteindir. Seruloplazminin, ferroksidaz aktivitesi nedeniyle antioksidan aktivitesi bulunmaktadır. Akut faz proteini olarak bakteriyal fonksiyonu da bulunmaktadır (208).

Seruloplazminin primer fonksiyonu moleküler oksijeni indirgeyerek su oluşturmak ve ferröz demiri ferrik demire okside etmektir. Bu enzimatik aktivite seruloplazmine, antioksidan bir güç kazandırır ve demir homeostazında çok önemli bir rol oynar. Çünkü ferröz demir fenton reaksiyonuna girerek oksidatif stres kaskadının bir parçasında yer alır (209).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar seruloplazminin kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (210-212).

Seruloplazminin, LDL partikülleri okside etmektedir. Yüksek seruloplazmin seviyeleri miyokard enfarktüsü ve inme ile ilişkili bulunmuştur (213, 214).

Akut inme patolojisinde, benzer şekilde akut faz proteinlerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda, seruloplazminin LDL oksidasyonu ve oluşan klinik durumla ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Çünkü, seruloplazmin akut faz reaktantıdır ve vasküler hastalıklara katlısı LDL partikülleri okside etme gücünden mi yoksa inflamatuar belirteç olarak oynadığı rolden mi kaynaklandığı net değildir (209).

Seruloplazmin, karaciğerde sentezlenen bir enzimdir ve LDL partiküllerinin oksidasyonlarını kolaylaştırır ve NO oksidaz aktivitesi aracılığıyla NO miktarını azalmasına yol açar (215, 216).

Okside olmuş lipoproteinler damar duvarında proaterojenik patolojinin merkezinde rol oynarlar, seruloplazmin bir taraftan LDL partiküllerin oksidasyonunun katalizlerken, diğer tarafta da NO miktarının azalmasını sağlayarak endotel disfonksiyonun oluşmasına katkı sağlar (213).

Seruloplazmin bir akut faz proteinidir ve seruloplazmin seviyeleri, kardiovasküler hastalıklarla ilişkili olan hs-CRP, lökosit sayısı, diğer non-spesifik inflamatuvar belirteçleri ile korelasyon göstermektedir (217).

Dadu ve arkadaşlarının yaptıkları 15792 kişilik bir kohort çalışmasında, seruloplazmin düzeylerinin ateroskleroz için bir risk faktörü olup olamayacağı ve koroner kalp hastalıkları ya da inme patogeneziyle korelasyon gösterip göstermediği incelenmiş. Yapılan bu çalışmada tüm popülasyon genelinde seruloplazmin seviyeleri ile koroner kalp hastalıklar ve inme arasında herhangi bir ilişki saptanmamışken, beyaz ırkta yüksek seruloplazmin seviyeleri ile koroner kalp hastalıkları arasında bir korelasyon bulunmuş. 15792 kişilik bir kohort çalışmasında seruloplazmin düzeylerinin ateroskleroz için bir risk faktörü olup olamayacağı ve koroner kalp hastalıkları ya da inme patogeneziyle korelasyon gösterip göstermediği incelenmiş. Yapılan bu çalışmada tüm popülasyon genelinde seruloplazmin seviyeleri ile koroner kalp hastalıklar ve inme arasında herhangi bir ilişki saptanmamışken, beyaz ırkta yüksek seruloplazmin seviyeleri ile koroner kalp hastalıkları arasında bir korelasyon bulunmuş (218, 219) .

Çalışmamızda, ferroksidaz enzim aktivitesinin ortalaması kontrol grubunda 137±21 U/L olarak bulunmuştur. Stenoz grubunda ise ferroksidaz enzim aktivite ortalaması 134±31,4 U/L olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol ve stenoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Serum ferroksidaz enzim aktivitesi stenoz oranlarına göre oluşturulan çalışma grupları arasında değerlendirilmiştir. Anlamlı darlığı olmayan grupta 136±21,1 U/L, intime media kalınlığı olanlar ve %50 den az stenozu olan grupta 128±34,6 U/L olarak, %50-75 oranında stenozu olan grupta ise 148±28,2 U/L ve %75 ve daha fazla stenoz oranı olan grupta ise 126±30,3 U/L olarak belirlenmiştir. Serum feeroksidaz enzim aktivitesi için sadece %50-75 arası stenoz olan grup ile %75 ve daha fazla stenozu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05).

Akut faz reaktantı olan ve aynı zamanda bakır içeren bir protein olan seruloplazminin, MPO'nun fizyolojik inhibitörü olduğu düşünülmektedir. Seruloplazmin, MPO'nun peroksidaz aktivitesini baskıladığı düşünülmektedir. Seruloplazminin MPO peroksidasyon ya da klorinasyon reaksiyonunu baskılama mekanizmasının, MPO aktif bölgesinde, substrat bağlanma bölesini çok sıkı şekilde sınırladığı ya da sterik bir bariyer oluşturarak etki ettiği ileri sürülmektedir.

MPO plazma düzeylerinin, MI hastalarında bağımsız prediktif bir faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan bu çalışmada, Sokolov ve arkadaşları, MPO ve lipoproteinler tarafından oluşturulan komplekslerin ateroskleroz gelişimini belirleyebilecek bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (220).

Çalışma sonuçlarımıza göre kontrol ve stenoz grupları arasında ferroksidaz aktivitesi için anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Stenoz grupları arasında %50-75 oranında stenoz olan hasta grubunda serum ferroksidaz aktivitesi ile %75 ve üzeri oranda stenozu olan hastaların grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre artan stenoz oranı ile serum ferroksidaz aktivitesi arasında negatif bir ilişki görülmektedir. Bu durumun, MPO enzim aktivitesinin serum ferroksidaz üzerindeki etkisinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Literatürdeki çalışmalara bakıldığı zaman aterosklerotik hastalıklarda ve inme de serum ferroksidaz enzimin yükseldiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Çalışma grubumuz karotis arter stenozu olan hastalardan oluşmasına rağmen kontrol ve stenoz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ateroskleroz, orta ve geniş arterleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz sonucu gelişen plak, lümeni kapatacak kadar büyüyebilir ya da kan akışı içerisine parçalara ayrılabilir. Bu durumda plak rüptürü nedeniyle kalp krizi, inme ve periferal hastalıkları ortaya çıkmasına neden olur. Amerikan kalp birliği, aterosklerozun kompleks lezyonlarını kategorize etmek için bir sınıflandırma geliştirmiştir. İnvaziv ve non-invaziv yöntemlerle elde edilen bilgiler ve histolojik bir taslak çerçevesinde aterosklerotik plaklar için güncel bir sınıflama bulunmaktadır. Güncellenen ve eski sınıflandırmanın modifiye edilmesi ile oluşturulan yeni aterosklerotik plak sınıflaması şu şekildedir; (221)

Tip I - II: Kalsifikasyon olmayan normale yakın duvar kalınlığı

Tip III: Diffüz intima kalınlığı ya da kalsifikasyonsuz küçük ekzenterik plak

Tip IV – V: Olasılıkla kalsifikasyonlu lipit ya da nekrotik çekirdek ve bu yapıyı saran fibröz doku

Tip VI: Yüzey defekti, hemoraj ya da trombüs olan kompleks plak

Tip VII: Kalsifik plak

Tip VIII: Küçük kalsifikasyonların olabileceği lipit çekirdeği olmayan fibrotik plak (222).

Hem ex vivo hem de in vitro çalışmalar plak tipi ve kardiovasküler olay riski arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Özellikle lipitten zengin nekrotik bir çekirdek ince ve fibröz bir kılıfla kaplı olan plak, Amerikan kalp birliğinin (AHA) sınıflandırmasına göre Tip VI plak olarak sınıflandırılmıştır ve kalp krizi ve inme ile oldukça sıkı ilişkilidir. Bu tip plakların plak içi kanama olması ve plak rüptürü durumlarında oldukça riskli klinik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (223, 224)

Karotis arter ve koroner arterde oluşan aterosklerotik lezyonların morfolojik sınıflandırılmasında son modifiye edilmiş sınıflama sistemi kullanılmaktadır (225).

Çalışmamıza dahil edilen katılımcılar karotis doppler USG sonucunda karotis arterlerde oluşan plak morfolojilerine göre de incelenmiştir. Plak morfolojisini incelemek için AHA tarafından son olarak güncellenen sınıflamaya göre gruplar oluşturulmuştur.

Aterosklerotik plak oluşumunda, endotel disfonksiyonundan itibaren tüm basamaklarda inflamasyon ve inflamatuar biyobelirteçler dahildir. Nötrofiller ve makrofajlardan sekrete edilen MPO inflamatuar bir belirteçtir. MPO enzimi aterosklerozun başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonlarının oluşmasında önemli katkılar sağlar. MPO ve ürünleri, oksidatif reaksiyonları (tirozilasyon, nitrasyon ve halojenasyon) katalizler ve aterosklerotik lezyonlarda bulunurlar (226).

Aterosklerozda MPO'nun pro-aterojenik rolü ile dahil olduğu çeşitli mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında LDL partiküllerin oksidasyonu ve köpük hücrelerin oluşması, HDL partiküllerinin fonksiyonel kısmının inaktivasyonu, nitrik oksitin azaltılarak endotel disfonksiyonunun oluşturulması, metalloproteinaz 7 aktivasyonu ve endotel erozyonu ve plak hassasiyetinin oluşmasına yol açan vasküler hücrelerin apoptozu gibi çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır (226).

Damar duvarında LDL partiküllerin tutulumunun artması ve devamında oksidatif modifikasyona uğraması ateroskleroz patolojisinin önemli bir basamağıdır. Çoklu doymamış yağ asitleri enzimatik ya da non-enzimatik şartlarda okside olabilirler. Non-enzimatik hasar, hem 2 elektronlu hem de bir elektronlu oksidanlar tarafından başlatılabilir. Non-enzimatik hasar mekanizması genellikle bis-allilik metilen gruplarından bir H atomunun çıkarılması ile sıklıkla çift bağ yapılarına elektronların aktarılması ile gerçekleşir. Radikal molekül oluşur oluşmaz lipit peroksidasyonun zincir reaksiyonları molekülün yıkımını hızlandırır. Devam eden lipit peroksidasyonun yıkım

ürünleri özellikle toksik karboniller, LDL üzerindeki apoB ve lipitleri modifiye ederek aterosklerozla ilişkili olan hasarı alevlendirir. Aldehitler tarafından modifiye ediilen LDL partilüllerindeki apoB'ler kontrolsüz şekilde makrofajlar tarafından temizlenir ve aterosklerotik lezyonların başlamasına yol açan köpük hücreler oluşur (227).

Rashid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MPO'nun plak insatabilitesini artırdığı, MPO aktivitesinin inhibe edildiği deney hayvanı modellerinde plak içi hemorajın azaldığı, aterom plak etrafındaki fibröz kılıfın kalınlığını arttığı rapor edilmiştir. Yüksek MPO düzeyleri ile plak instabilitesi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ve yüksek serum MPO düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (228).

Plak morfolojilerine göre kategorize edilen gruplar arasında farklılık olup olmadığı ANOVA analizine göre yapılmıştır. Serum MPO enzim aktivite düzeyleri tip 1-2 plak grubunda 125±82,3 U/L, Tip 3 plak grubunda 118±67,3 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 217±169 U/L ve Tip 7 plak grubunda 245±175 U/L olarak bulunmuştur. ANOVA analiz sonucuna göre, tip 1-2 plak grubunun serum MPO aktivitesi, tip 4-5 plak grubu ve tip 7 plak grubuna göre istatistiksel olarak anlamalı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum NET MPO enzim aktivite düzeyleri tip 1-2 plak grubunda 88,9±66 U/L, Tip 3 plak grubunda 80,5±53,3 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 156±133 U/L ve Tip 7 plak grubunda 198±72,3 U/L olarak bulunmuştur. NET MPO aktiviteleri açısından sadece tip 1-2 plak grubu ile tip 7 plak grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark bulunmuş ve tip 7 plak grubu serum MPO aktivitesi daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre, serum MPO enzim aktivasyonu, plak morfolojisi daha kompleks hale geldikçe yükseldiği görülmektedir. Bu sonuçlar, MPO enzimin aterosklerozun ilerlemesine neden olan çeşitli mekanizmalarda rol aydığı bundan dolayı kompleks plak yapısı ile yüksek serum MPO enzim düzeylerinin korelasyonu olduğu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur (145, 146).

Plak morfolojisine göre gruplandırılan katılımcıların serum PON aktivite düzeyleri şu şekilde elde edilmiştir. Tip 1-2 plak grubunda 310±160U/L, Tip3 plak grubunda 249±133 U/L, Tip 4-5 plak grubunda 216±105 U/L ve Tip 7 plak grubunda 198±72,2 U/L olarak bulunmuştur. Analiz sonucunda, Tip 1-2 plak grubunun PON

aktivitesi, tip 4-5 ve tip -7 plak gruplarının PON aktivitelerinde istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Plak morfolojisine göre düzenlenen çalışma gruplarında, serum MPO aktivitesi plak morfolojisi daha kompleks hale gelip ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarla korelasyon gösterdiği plaklarda yüksek olarak bulunmuştur. PON enzim aktiviteleri de yüksek MPO düzeyleri ile eş zamanlı olarak plak yapısının komplike durumuna karşılık kademeli olarak düşüş göstermiştir. MPO ve PON enzimleri birbirlerine karşıt gösterdikleri aktiviteler sonucunda, oksidatif MPO enziminin hakimiyetinde aterosklerotik süreci ilerletecek şekilde hastada görülen aterom plağın ileri morfolojisi ile uyumlu sonuçlar göstermişlerdir. Disfonksiyonel HDL'nin değerlendirildiği MPO/PON oranları açısından plak morfolojisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir.

Çalışmamızda, plak morfolojisine göre serum MPO/ARE oranları değerlendirilmiştir. Serum MPO/ARE oranı ortalaması, Tip 1-2 plak grubunda 0,51±0,34, Tip 3 plak grubunda 0,60±0,40, Tip 4-5 plak grubunda 0,98±0,73 ve son olarak Tip 7 plak grubunda 1,4±0,95 olarak bulunmuştur. Serum MPO/ARE oranlarının plak morfolojisi ile ilişkisini değerlendirildiği ANOVA analizinde, Tip 3 grubunun Tip 7 ($p<0,05$) plak grubu arasında anlamlı derecede düşük serum MPO/ARE oranına sahip olduğu görülmüştür. Bunlardan başka, Tip 7 plak grubunun, Tip 1-2 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek serum MPO/ARE oranlarına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,005$).

Çalışmamızda serum NET MPO/ARE oranı ortalaması, Tip 1-2 plak grubunda 0,34±0,27, Tip 3 plak grubunda 0,42±0,32, Tip 4-5 plak grubunda 0,70±0,58 ve son olarak Tip 7 plak grubunda 1,03±0,74 olarak bulunmuştur. Serum NET MPO/ARE oranlarının plak morfolojisi ile ilişkisini değerlendirildiği ANOVA analizinde, Tip 3 grubunun Tip 7 plak grubu arasında anlamlı derecede düşük serum NET MPO/ARE oranına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bunlardan başka, Tip 7 plak grubunun, Tip 1-2 plak grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek serum NET MPO/ARE oranlarına sahip olduğu görülmüştür ($p<0,005$).

Bu sonuçlara göre, disfonksiyonel HDL'yi yansıtan serum MPO/PON oranları arasında plak morfolojisi açısından fark bulunmamışken, aslında PON enziminin arilesteraz aktivitesi kullanılarak yapılan MPO/ARE oranlarının plak morfolojisi ile güçlü bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Plak yapısı daha kompleks hale gelip lezyonların

yapısına bağlı oluşturduğu klinik durum daha kötüleştikçe serum MPO/ARE oranları yüksek bulunmuştur. Plak morfolojilerinin değerlendirilmesi için MPO/ARE oranlarının MPO/PON oranları yerine kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), beynin bir bölgesinin iskemi ya da kanama sonucu kalıcı ya da geçici olarak hasar görmesi ile beyne giden damarların bir ya da daha fazlasının primer patolojisidir. İnme, dünya genelinde ölüm ve morbiditenin başta gelen nedenleri arasındadır ve genel olarak iskemik ve hemorajik inme olarak iki alt gruba ayrılmaktadır (229). İnme her yıl dünyada 13,7 milyon insanı etkilemektedir ve ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. (230, 231). İskemik inmenin modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet ve genetik faktörler bulunmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde iskemik inmenin yaş prevalansı 20-64 yaş olarak belirtilmektedir (232, 233).

Çoğu iskmeik inme vakasının oluşma mekanizması geniş arterlerdeki ateroskleroz oluşumunun embolisi sonucu tromboembolik orijinden oluşmaktadır. İskemik inmenin diğer nedenleri arasında küçük damar hastalıkları bulunmaktadır. İskemik inmenin yaygın nedenlerinden biri de aort, boyun ve intrakraniyel damarlarda stenotik aterosklerotik plakların ülserasyonundan köken alan embolilerdir. Aterosklerozu olan hastalarda, damar lümenini kapatan atersklerotik plağın üzerindeki fibröz kılıf ülserasyonu ve inflamasyon nedeniyle plak rüptüre olarak kan akımının içine patlar. Bunun sonucunda aterosklerotik patolojisi olan damar lümeni tamamen oklüde olabilir (234). Batı popülasyonlarında, iskemik inmeye neden olan aterosklerotik plakların yerleşim yerleri çok sıklıkla internal karotis arterdir. Bu hipotezin öne sürülmesinin nedeni, bu bölgede damar duvar stresin azalmış olmasıdır. Damar duvar stersinin azalması intima media kalınlığının artması ve azalmış nitrik oksit salınımı ile kolesterol plakların gelişimi için damar duvarının duyarlı hale getirilmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (234). Ancak batı toplumlarında bazen diyabetik hastalar ve ağır sigara içenlerde intrakaranial ateroskleroz gelişimi de görülmektedir (235).

MPO enzim aktivitesi, oldukça reaktif ve difüze olabilen hipoklorit, tirozil radikalleri ve aldehitler gibi oksidan moleküllerin oluşturulmasını sağlar. Bu güçlü oksidan moleküller kişilerde inflamasyonla birlikte doku hasarını ilerleten oksidatif hasar oluşumunu kolaylaştırırlar (236). Son yıllarda yapılan araştırmalar, MPO enzim aktivitesi ile şiddetli inflamatuvar hastalıkların gelişimi arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (237).

MPO enzimi ve oluşturduğu metabolitlerinin hem enfeksiyoz hastalıklar hem de non enfeksiyöz hastalılardan nörodejeneratif hastalıklar (238), ateroskleroz (239, 240), inme (137, 138, 241), Alzheimer hastalığı (242, 243) ve Parkinson hastalığında (244, 245) kullanılabilecek bir biyo belirteç olabileceği vurgulanmıştır.

Serebral iskemi durumu, inme sürecine katkı sağlayacak reaktif oksijen türlerinin ve inflamatıar reaksiyonları kapsayan oldukça kompleks biyokimyasal ve moleküler değişim kaskadını tetikler. İnme vakalarının histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda iskemik hasar ve inmenin sonuçları arasındaki pozitif korelasyonu doğrulayan ROS üretimi ve reperfüzyon sonrasında artmış nötrofil infiltrasyonu olduğu görülmüştür (246, 247).

İskemik beyin hasarında, hasarlı beyin bölgesine nötrofiller, monositler ve aktifleşmiş mikroglialar gibi inflamatuar hücrelerin artmış infiltrasyonu bulunur. Bu pro-inflmatuar hücreler inme sonrasında ROS, sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesini sağlayarak zararlı etkiler oluştururlar. MPO enzimide, beyin hasarında hasarlı dokuda sayıları hızlıca artan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve mikroglia hücrelerinde bulunan bir enzim olarak inme patogenezinde önemli roller üstelendiği bilinmektedir.

Çalışmamızda, hasta gruplarını SVO geçirme zamanlarına göre değerlendirdik. Bu amaçla, serum MPO enzim aktiviteleri SVO geçirme zamanına göre incelenmiştir. 1 aydan daha kısa içinde SVO öyküsü olan grubunun serum MPO enzim aktivitesi ortalaması 224±171 U/L olarak, SVO geçirme öyküsü 1 aydan daha önce grubun serum MPO enzim aktivite ortalaması ise 126±79,4 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda SVO geçirme zamanına göre serum MPO enzim aktivitesi iki grup arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). 1 aydan kısa zamanda SVO geçirenlerde serum MPO enzim aktivitesi daha yüksek bulunmuştur.

NET MPO enzim aktivitesi için SVO geçirme zamanına göre yapılan incelemede, 1 aydan daha kısa içinde SVO öyküsü olan grubunun serum NET MPO enzim aktivitesi ortalaması 163±136U/L olarak, SVO geçirme öyküsü 1 aydan daha önce grubun serum NET MPO enzim aktivite ortalaması ise 85,1±59,8 U/L olarak bulunmuştur. NET MPO aktivitesi için, 1 aydan kısa zaman önce SVO geçiren grubun ortalaması, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren grubun ortalamasından istatistiksel olarak çok önemli seviyede yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$).

Elde edilen sonuçlar akut dönede yüksek MPO aktiviteleri iskemik inme patogenezi ile uyumludur. Literatürde daha önce raporlanmış olan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve hatta yüksek MPO düzeylerinin hastalığın kötü prognozu ile korelasyon gösterdiği, bu nedenle de terapötik bir hedef haline geldiği vurgulanmaktadır. 1 aydan kısa zaman önce SVO geçiren hastalarda gözlenen yüksek MPO enzim aktivitesi patogenez ile uygunluk göstermektedir.

MPO enziminin iskemik inme patogenezinde rol aldığı ve iskemik beyin hasarı sonrasında hasarlı dokuda ve serumda seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. Cojocaru ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 78 akut iskemik inme hastasını 72 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, inme grubunun kan örnekleri iskemik inmenin başlangıcından 24 saat sonra alınmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum MPO enzim aktivite düzeyleri akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve MPO'nun inme için tanısal bir belirteçten daha çok prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (248). İnmeden hemen sonra hasarlı bölgeye makrofajlar kadar nötrofillerin de inflitre oldukları ve bu infiltrasyonla birlikte serum MPO düzeylerinde yükseldiği Barone ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (249, 250). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarımız, SVO geçirme öyküsü 1 aydan kısa olan hasta grubunda serum MPO enzim aktivitesi, daha uzun zaman önce SVO geçirmiş hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bulunan yukarda açıklanmış yayınların sonuçları ile çalışma sonuçlarımız uyum göstermektedir.

MPO enzim aktivitesinin, akut iskemik inme sonucu doku hasarını ilerlettiği ve MPO'nun inme için terapötik bir hedef olabileceği de yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler arasındadır. Hayvan model çalışmalarında inme sonrasında 21. günde serum MPO düzeylerinin yüksek bulunduğu gösterilmiş (241) ve başka bir çalışmada sub-akut inme sırasında bile MPO enziminin inhibe edilmesinin enfarkt boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (137).

PON 1, HDL partikülleri tarafından taşınan bir enzim olup HDL partiküllerinin anti-oksidan ve anti-inflamatuar kapasitesinin temelini oluşturmaktadır. PON enzimi, organofosfat gibi ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunu sağlar. Ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör olarak üstlendiği rolü epidemiyolojik çalışmalar ortaya çıkarmıştır (251, 252). İnsanlarda PON1 enzimi, HDL partiküllerindeki apolipoprotein AI (apoA-I)

ve clusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olan bir esteraz enzimidir. PON1 enziminde hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktiviteleri bulunur. Bundan dolayı, fenilasetat gibi aromatik karboksilik asitleri ve paraokson gibi orgabofosfatların hidrolizini gerçekleştirir (253). Son yıllarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda, PON1 enziminin ateroskleroz için negatif bir risk faktörü olarak HDL partiküllerinin antioksidan kapasitesine önemli katkı sağladığı belirtilmiştir. PON enzimi aterotromboz oluşumuna karşı çeşitli yollarda önemli roller üstlenen çok yönlü bir enzimdir. PON enzimi, makrofajları oksidasyondan koruduğu gibi, HDL ve LDL partiküllerinin laktonlar peroksitlerden hidrolizini sağlar, endotel homeostazında görev alır, ksenobiyotik metabolizmasında oldukça etkili bir enzim olan PON, ayrıca homosistein tiolaktonaz aktivitesine sahiptir (254-256).

Majör suçlusunun ateroskleroz olduğu nörovasküler hastalıklarda PON enzimin nasıl bir rol aldığı çok araştırılmıştır. PON enzimin dahil olduğu yolak şöyle açıklanmaktadır; lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) LDL ve hücre memmbranlarında okside fosfolipitlerin oluşmasını sağlar. Karaciğerden sentezlenen PON1 enzimi HDL partikülleri üzerinde taşınır. PON enzimi okside LDL partiküllerinden türeyen okside fosfotidilkolin moleküllerini ve lakton oluşmasına neden olan okside makrofaj membranları ile reaksiyon gösterir. makrofaj membranlarında oluşan laktonlar laktonaz aktivasyonu ile zararsız karboksilik asit moleküllerine dönüştürülür. PON enzimi, koagulasyon proteinlerini, lipoproteinleri ve endotel üzerindeki reseptörleri modifiye ederek kardiovasküler hastalıklar için risk oluşturan homosistein-tiolakton moleküllerinin hidroliz edilmesini sağlar. Makrofajları oksidasyondan koruyarak onların inflamatuar kaskatlarının baskılanmasını sağlar (257).

İskemik inme dünya çapında ölüm nedenleri arasında ikinci sırada bulunmaktadır. İskemik inme patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite ve atrial fibrilasyon gibi faktörler suçlanmaktadır (258-260). Ancak bu faktörlerin %40 ı majör risk faktörü olarak hesaba katılamamaktadır. Bu nedenle, iskemik inme için patolojik faktörlerin ya da prognostik değeri olan yeni belirteçlerin üzerine odaklanılmasına başlanmıştır. Yapılan çalışmalar düşük PON enzim aktivite düzeylerinin iskemik inme ve kardiovasküler hastalıklar için belirleyici faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda, serum PON enzim aktivitesi 1 aydan kısa zamanda SVO geçiren hasta grubunda 241,3 ±119 U/L olarak bulunurken, 1 aydan çok daha önce SVO geçiren

hasta grubunda 258±141 U/L olarak bulunmuştur. Yapılan analiz sonrasında SVO zamanına göre serum PON enzim aktiviteleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Serum ARE enzim aktivite düzeyleri 1 aydan kısa zamanda SVO geçiren hasta grubunda 215±17,7 U/L olarak bulunurken, SVO geçirmek zamanı 1 aydan çok daha uzun olan hasta grubunda 223±19,1 U/L olarak bulunmuştur. Serum ARE enzim aktivite düzeyleri ile SVO geçirme zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yaptığımız çalışmada, serum PON ve ARE enzim aktiviteleri SVO zamanına göre incelendiğinde 1 aydan kısa süre önce SVO geçiren grup ile 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren grup arasında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır. Ancak, bu hastalarda serum MPO düzeyleri çok yüksek olduğu için 1 aydan önce SVO geçiren hasta grubunda oksidatif stres ve inflamatuar süreç daha baskın görülmektedir. Bu açıdan çalışmaya dahil edilen hasta grupları SVO geçirme zamanlarına göre MPO/PON ve MPO/ARE oranları açısından da değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, serum MPO/PON oranı 1 aydan önce SVO geçiren hasta grubunda 1,22±0,78 olarak bulunurken, 1 aydan daha önce SVO geçiren hasta grubunda 0,67±0,58 olarak bulunmuştur. Serum MPO/PON oranı, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren gruba göre istatistiksel olarak çok önemli seviyede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). NET MPO/PON oranları için, 1 aydan önce SVO geçiren hasta grubunda 0,88±0,58 olarak bulunurken, 1 aydan daha önce SVO geçiren hasta grubunda 0,44±0,28 olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Aynı zamanda çalışmamızda, SVO geçirme zamanına göre serum MPO/ARE oranları incelenmiştir. Buna göre, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum MPO/ARE oranı 1,03±0,86 olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 0,57±0,39 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, serum MPO/ARE oranı 1 aydan kısa zaman içinde SVO geçiren hasta grubunda, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubuna göre istatistiksel olarak önemli seviyede yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,005$). NET MPO/ARE oranları ise, 1 aydan daha kısa zaman önce SVO geçiren hasta grubunda serum MPO/ARE oranı 0,75±0,64 olarak bulunurken, 1 aydan daha uzun zaman önce SVO geçiren hasta grubunda 0,38±0,29 olarak bulunmuştur ($p<0,005$).

Elde edilen sonuçlara göre 1 aydan kısa süre önce SVO geçiren hasta grubunda MPO/PON ve MPO/ARE oranları yüksek bulunmuştur. Bu durum, SVO patogenezinde MPO enziminin üstlendiği rollerden dolayı serum seviyelerinde anlamlı yükseklikle birlikte PON enziminin fazla oksidatif strese karşı koruyucu özelliğini yitirmesine neden olmaktadır. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre SVO zamanına göre serum PON ve ARE enzim aktiviteleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Ancak MPO/PON oranları oksidasyon durumunun SVO ile uyumlu olduğunu ve SVO'yu kısa zamanda geçiren grupta hem MPO/PON oranının hem de MPO/ARE oranının anlamlı yüksek bulunması hem patogenezle uyumlu bir sonuçtur hem de yukarıda açıklanan literatür çalışmalarına uygunluk göstermektedir. Çalışmamız kapsamında MPO/PON oranının hastalarda disfonksiyonel HDL'yi yansıttığı ve fonksiyonunu yitirmiş olan HDL'nin ateroskleroza karşı koruyucu değil, tam aksine aterosklerotik lezyonların gelişmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Bu açıdan elde ettiğimiz sonuçlar literatür kapsamındaki çalışmalarla uyumludur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ateroskleroza bağlı gelişen vasküler hastalıklar dünyada olduğu gibi ülkemiz içinde en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Koroner arter hastalıkları başta olmak üzere serebral arter hastalıkları da prevalansı giderek artan klinik durumdur. Karotis arter ana dallarında meydana gelen endotel hasarı oluşumunda pek çok faktör suçlanmakta ve aterosklerozun başlamasını tetiklediği savunulmaktadır. Ateroskleroz detaylı olarak çalışılmış bir patolojidir. Literatürdeki son gelişmeler takip edildiğinde, artık ateroskleroz ve bunun sonucu koroner ve karotis arter stenozlarının erken tanısını sağlayabilecek ya da tedavi seçeneği olabilecek yeni hedef moleküller aranmaktadır. Son gelişmeler ile birlikte genel inanışın aksine HDL molekül konsantrasyonlarının aslında ateroskleroza karşı koruyuculuğu yansıtan bir parametre olmadığı anlaşılmıştır. HDL partikülleri oksidan moleküller tarafından modifiye edilerek disfonksiyonel HDL partiküllerine döner ve normal fonksiyonlarını gerçekleştiremez.

Çalışmamızda, karotis arter stenozu olan hastalarda stenoz oranları ve plak morfolojisi ile disfonksiyonel HDL arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, stenoz oranları arttıkça disfonksiyonel HDL'nin bir göstergesi olan MPO/PON oranı artmaktadır. MPO enzim aktivitesi inflamatuar süreçle birlikte giderek artmaktadır ve HDL'nin anti-aterojenik özelliklerinin oluşmasını sağlayan PON enzimini baskılayarak aktivitesinin azalmasına yol açmıştır. MPO/PON oranları stenoz grubunda kontrol grubuna göre anlamalı düzeyde yüksek bulunduğu için, aterosklerotik sürecin gelişimini belirlemek için kullanılabilecek bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

Çalışma verilerimizden biri olan LOOH/PON oranı, kişilerde HDL'nin fonksiyon değerlendirmesi için kullanılabilecek, HDL'nin ana enzimlerinden olan PON aktivitesini, enzim substratı ile değerlendiren bir orandır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre stenoz grubunda serum LOOH/PON oranları hastalık patofizyolojisiyle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur. LOOH düzeylerinin artması PON enzim aktivitesinin zayıfladığını ve bu substrat molekülleri hidroliz edemediğini göstermektedir. Aynı zamanda yüksek LOOH/PON oranına eşlik eden yüksek MPO düzeyleri de stenoz hastalarında prognozun belirlenmesi için kullanılabilecek parametreler olabilirler. Çalışmada kullandığımız LOOH/PON oranı MPO/PON oranı ile çok anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,60$, $p<0,001$). Bu oran MPO/PON oranını desteklemekte kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Bununla birlikte MPO/PON oranları stenoz oranını belirlemek için kullanılabilecek bir parametre iken, plak morfolojisine göre incelendiğinde gruplar arası fark bulunamamıştır. Ancak, çalışmamızda hesapladığımız MPO/ARE oranları plak morfolojisi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Plak yapısı kompleksleştikçe MPO/ARE oranı yükselmektedir. Bu oranın plak morfolojisi ve prognozu kötüye giden plak yapıları olan hastalarda kullanılabilecek bir parametre olabileceğini ancak bunun için ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt. Güneş Kitabevi, Ankara. 1995;388.
2. Dungan D, Heiserman J. The carotid artery: embryology, normal anatomy, and physiology. Neuroimaging clinics of North America. 1996;6(4):789-99.
3. Taveras JM, Wood EH. Diagnostic neuroradiology. Academic Medicine. 1964;39(12):1135.
4. Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. Neurosurgery. 1996;38(3):425-33.
5. Cefalu WT, Cannon CP. Atlas of cardiometabolic risk: CRC Press; 2007.
6. Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weatherall DJ et al Oxford Text Book of Medicine. 1995;3:2295-300.
7. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
8. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.
9. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the american stroke association, american association of neuroscience nurses, american association of neurological surgeons, american college of radiology, american society of neuroradiology, congress of neurological surgeons, society of atherosclerosis imaging and prevention, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of neurointerventional surgery, society for vascular medicine, and society for vascular surgery developed in collaboration with the american academy of neurology and society of cardiovascular computed tomography. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(8):e16-e94.

10. COŞKUN FY, YÜCE M, ÖZER HO. İnme Nedeni Olarak Aterosklerotik Karotis Arter Hastalığı: Risk Faktörlerinin Kontrolünde Medikal Yaklaşım. Turkiye Klinikleri Radiology-Special Topics. 2014;7(3):6-11.
11. Yaltkaya K, Balkan S, Oguz Y. Nöroloji Ders Kitabı, Palme Yayıncılık 5. Ankara; 1994.
12. Zwiebel WJ, Pellerito JS, Mihmanlı İ. Vasküler ultrasona giriş: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006.
13. Dähnert W. Radiology review manual: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Wolf K-J, Fobbe F. Color duplex sonography: principles and clinical applications: Thieme; 1995.
15. Yousem DM, Grossman RI. Neuroradiology: the requisites: Elsevier Health Sciences; 2010.
16. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hypertension. 1998;32(1):25-32.
17. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. STROKE-DALLAS-. 2001;32(4):830-3.
18. Osborn AG. Diagnostic cerebral angiography: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
19. Morris P. Practical neuroangiography: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Norris J, Zhu C, Bornstein N, Chambers B. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. Stroke. 1991;22(12):1485-90.
21. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr J, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. Stroke. 1988;19(5):547-54.
22. Kempczinski R. The chronically ischemic leg: an overview. Vascular surgery. 2000;5:917-27.
23. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1989;26(6):759-65.
24. Lloyd AJ, Hayes PD, London N, Bell PR, Naylor AR. Patients' ability to recall risk associated with treatment options. The Lancet. 1999;353(9153):645.

25. Group ECfACAS. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Jama. 1995;273:1421-8.

26. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Jama. 1991;266(23):3289-94.

27. Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Jama. 1995;273(18):1421-8.

28. Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and atherosclerosis. Archives of Medical Research. 2015;46(5):408-26.

29. Riccioni G, Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2012;9(3):305.

30. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell. 2011;145(3):341-55.

31. Onat A, Sansoy V, Hergenç G, Soydan İ, Adalet K. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İstanbul: Figür Grafik ve Matbaacılık. 2009:20-3.

32. Jerome WG, Lewis JC. Cellular dynamics in early atherosclerotic lesion progression in white carneau pigeons: Spatial and temporal analysis of monocyte and smooth muscle invasion of the intima. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1997;17(4):654-64.

33. Goldman L, Ausiello DA. Cecil medicine: Saunders Elsevier Philadelphia; 2008.

34. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233-41.

35. Crawford MH, Education M-H. Current diagnosis & treatment cardiology: McGraw Hill Medical; 2009.

36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012;32(9):2045-51.

37. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nature Reviews Immunology. 2013;13(10):709.

38. ÖNGEN Z, YILMAZ Y. Aterosklerozun patogenezi. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006;2(7):1-9.

39. Gimbrone Jr MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. The American journal of pathology. 1999;155(1):1.

40. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion

molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. Circulation. 1996;93(4):672-82.

41. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2018.

42. Kaperonis E, Liapis C, Kakisis J, Dimitroulis D, Papavassiliou V. Inflammation and atherosclerosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006;31(4):386-93.

43. 摇Libby. P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and athero 鄄 sclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135-43.

44. Yıldız MU. Akut Koroner Sendrom hastalarının klinik özellikleri ile Koroner girişim sonuçlarının değerlendirilmesi. 2015.

45. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. The American journal of cardiology. 1997;79(12):17-23.

46. Members WG, Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113(6):e85-e151.

47. Rosamond W. American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Circulation. 2007;115:e69-e171.

48. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The lancet. 2016;388(10053):1459-544.

49. Ford ES, Maynard LM, Li C. Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999-2012. Jama. 2014;312(11):1151-3.

50. Disterhoft JF, Oh MM. Alterations in intrinsic neuronal excitability during normal aging. Aging cell. 2007;6(3):327-36.

51. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(1):28-34.

52. Tuttle JL, Hahn TL, Sanders BM, Witzmann FA, Miller SJ, Dalsing MC, et al. Impaired collateral development in mature rats. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2002;283(1):H146-H55.

53. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigele J, Ustymowicz A, Hurst RW, et al. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. Stroke. 2006;37(4):1103-5.

54. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A, Bacon SL, Lavoie KL, Rabi D, et al. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. CMAJ. 2014;186(7):497-504.

55. Izadnegahdar M, Singer J, Lee MK, Gao M, Thompson CR, Kopec J, et al. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. Journal of women's health. 2014;23(1):10-7.

56. Kawase K, Kwong A, Yorozuya K, Tomizawa Y, Numann PJ, Sanfey H. The attitude and perceptions of work–life balance: a comparison among women surgeons in Japan, USA, and Hong Kong China. World journal of surgery. 2013;37(1):2-11.

57. Williams JK, Anthony MS, Honoré EK, Herrington DM, Morgan TM, Register TC, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1995;15(7):827-36.

58. Herring MJ, Oskui PM, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. Journal of the American Heart Association. 2013;2(4):e000271.

59. Şimşek N. Genç (≤ 40 yaş) akut koroner sendromlu kadın ve erkek hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı. 2016.

60. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015;161(1):161-72.

61. Czepluch F, Bergler A, Waltenberger J. Hypercholesterolaemia impairs monocyte function in CAD patients. Journal of internal medicine. 2007;261(2):201-4.

62. Tirziu D, Moodie KL, Zhuang ZW, Singer K, Helisch A, Dunn JF, et al. Delayed arteriogenesis in hypercholesterolemic mice. Circulation. 2005;112(16):2501-9.

63. Zhang X-Y, Dong X, Zheng L, Luo G-H, Liu Y-H, Ekström U, et al. Specific tissue expression and cellular localization of human apolipoprotein M as determined by in situ hybridization. Acta histochemica. 2003;105(1):67-72.

64. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1996;16(7):831-42.

65. Danaei G, Lu Y, Singh GM, Carnahan E, Stevens GA, Cowan MJ, et al. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014.

66. Zhang X, Devlin HM, Smith B, Imperatore G, Thomas W, Lobelo F, et al. Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2017;12(5):e0176436.

67. Yu J, deMuinck ED, Zhuang Z, Drinane M, Kauser K, Rubanyi GM, et al. Endothelial nitric oxide synthase is critical for ischemic remodeling, mural cell recruitment, and blood flow reserve. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(31):10999-1004.

68. Kou B, Vatish M, Singer DR. Effects of angiotensin II on human endothelial cells survival signalling pathways and its angiogenic response. Vascular pharmacology. 2007;47(4):199-208.

69. Benndorf R, Böger RH, Ergün Sl, Steenpass A, Wieland T. Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular endothelial growth factor–induced migration and in vitro tube formation of human endothelial cells. Circulation research. 2003;93(5):438-47.

70. Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Alpert D, Vetrovec GW. Coronary collateral recruitment: functional significance and relation to rate of vessel closure. American heart journal. 1991;121(3):876-80.

71. Bergmann CE, Hoefer IE, Meder B, Roth H, van Royen N, Breit SM, et al. Arteriogenesis depends on circulating monocytes and macrophage accumulation and is severely depressed in op/op mice. Journal of leukocyte biology. 2006;80(1):59-65.

72. Ito WD, Arras M, Winkler B, Scholz D, Schaper J, Schaper W. Monocyte chemotactic protein-1 increases collateral and peripheral conductance after femoral artery occlusion. Circulation research. 1997;80(6):829-37.

73. Michaud SÉ, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. Atherosclerosis. 2006;187(2):423-32.

74. Heeschen C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(3):489-96.

75. Davies BD, Hoss W, Lin J-P, Lionetti F. Evidence for a noncholinergic nicotine receptor on human phagocytic leukocytes. Molecular and cellular biochemistry. 1982;44(1):23-31.

76. Ng MK, Wu J, Chang E, Wang B-y, Katzenberg-Clark R, Ishii-Watabe A, et al. A central role for nicotinic cholinergic regulation of growth factor–induced endothelial cell migration. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27(1):106-12.

77. Gray C, Packham IM, Wurmser F, Eastley NC, Hellewell PG, Ingham PW, et al. Ischemia is not required for arteriogenesis in zebrafish embryos. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2007;27(10):2135-41.

78. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New England journal of medicine. 1998;339(4):229-34.

79. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, Guo Y, Zhong H, Weintraub HS, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. American heart journal. 2017;184:114-20.

80. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. Journal of general internal medicine. 2016;31(4):387-93.

81. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2009;26(2):142-8.

82. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipitemia. Circulation. 2002;106(24):3037-43.

83. van Weel V, de Vries M, Voshol PJ, Verloop RE, Eilers PH, van Hinsbergh VW, et al. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006;26(6):1383-90.

84. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. Circulation research. 2016;118(11):1723-35.

85. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):13-27.

86. Sasmaz H, Yilmaz MB. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. Angiology. 2009;60(2):164-8.
87. Yilmaz MB, Caldir V, Guray Y, Guray U, Altay H, Demirkan B, et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. The American journal of cardiology. 2006;97(5):636-9.
88. Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. Cell metabolism. 2016;23(3):413-26.
89. Braunwald E, Faucı A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Çev ed: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;5:1551-66.
90. Antman EM, Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 1997.
91. Wissler RW, Group PDoAiYR. An overview of the quantitative influence of several risk factors on progression of atherosclerosis in young people in the United States. The American journal of the medical sciences. 1995;310:S29-S36.
92. Berliner S, Rogowski O, Rotstein R, Fusman R, Shapira I, Bornstein NM, et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of patients with ischemic heart and brain conditions correspond to the presence of multiple risk factors for atherothrombosis. Cardiology. 2000;94(1):19-25.
93. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease—from lipits to vascular biology. Atherosclerosis. 1999;147:S3-S10.
94. Pathology B, Türkcesi R. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti Temmuz. 2000:283-9.
95. Tekin BO, Özdemir S. Aterosklerozda Moleküler Görüntüleme. 2018.
96. Tetik SS, Tanrıverdi B. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. Marmara Pharmaceutical Journal. 2017;21(1):1-9.
97. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Cardiology 1st ed USA Elsevier Science Limited. 2001;1:1.
98. Bader DA. Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. Journal of Intensive Care Medicine. 2006;21(4):246-7.
99. Saam T, Cai J, Ma L, Cai Y-Q, Ferguson MS, Polissar NL, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. Radiology. 2006;240(2):464-72.

100. Mofidi R, Green BR. Carotid plaque morphology: plaque instability and correlation with development of ischaemic neurological events. Carotid Artery Disease-From Bench to Bedside and Beyond: IntechOpen; 2014.
101. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000;83(3):361-6.
102. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. American journal of neuroradiology. 2007;28(6):1061-6.
103. Streifler J, Benavente O, Fox A, editors. THE ACCURACY OF ANGIOGRAPHIC DETECTION OF CAROTID PLAQUE ULCERATION-RESULTS FROM THE NASCET STUDY. Stroke; 1991: AMER HEART ASSOC 7272 GREENVILLE AVENUE, DALLAS, TX 75231-4596.
104. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. Ultrasound in medicine & biology. 2003;29(3):367-71.
105. Grant E, Benson C, Moneta G. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler ultrasound diagnosis. Society of Radiologists in ultrasound consensus conference. Journal of Vascular Surgery. 2004;39(3):694.
106. Ringer AJ, German JW, Guterman LR, Hopkins LN. Follow-up of stented carotid arteries by Doppler ultrasound. Neurosurgery. 2002;51(3):639-43.
107. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chapman MJ, Davidson WS. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. High Density Lipoproteins: Springer, Cham; 2015. p. 3-51.
108. Chan DC, Ng TW, Watts GF. Apolipoprotein A-II: evaluating its significance in dyslipitaemia, insulin resistance, and atherosclerosis. Annals of medicine. 2012;44(4):313-24.
109. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clinical chemistry. 2011;57(3):392-410.
110. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. The Journal of clinical investigation. 2006;116(12):3090-100.

111. Von Eckardstein A, Nofer J-R, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001;21(1):13-27.
112. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circulation research. 2005;96(12):1221-32.
113. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological consequences of dysfunctional HDL. Current medicinal chemistry. 2019;26(9):1644-64.
114. Ragbir S, Farmer JA. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. Current atherosclerosis reports. 2010;12(5):343-8.
115. Zuliani G, Volpato S, Blè A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. Atherosclerosis. 2007;192(2):384-90.
116. Dodani S, Grice DG, Joshi S. Is HDL function as important as HDL quantity in the coronary artery disease risk assessment? Journal of Clinical Lipitology. 2009;3(2):70-7.
117. Sviridov D, Mukhamedova N, Remaley AT, Chin-Dusting J, Nestel P. Antiatherogenic Functionality of High Density Lipoprotein: How Much versus How Gooden-subtitle=. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2008;15(2):52-62.
118. Hausenloy D, Yellon D. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. Heart. 2008;94(6):706-14.
119. Zheng L, Nukuna B, Brennan M-L, Sun M, Goormastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein AI is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. The Journal of clinical investigation. 2004;114(4):529-41.
120. Guo ZG, Li C, Zhong JK, Tu Y, Xie D. Laboratory investigation of dysfunctional HDL. Chemistry and physics of lipits. 2012;165(1):32-7.
121. Santamarina-Fojo S, Lambert G, Hoeg JM, Brewer Jr HB. Lecithin-cholesterol acyltransferase: role in lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and atherosclerosis. Current opinion in lipitology. 2000;11(3):267-75.
122. Duffy D, Rader DJ. Update on strategies to increase HDL quantity and function. Nature Reviews Cardiology. 2009;6(7):455.
123. Hovingh GK, Hutten BA, Holleboom AG, Petersen W, Rol P, Stalenhoef A, et al. Compromised LCAT function is associated with increased atherosclerosis. Circulation. 2005;112(6):879-84.

124. Farid AS, Nakahara K, Murakami N, Hayashi T, Horii Y. Decreased serum paraoxonase-1 activity during intestinal nematode (Nippostrongylus brasiliensis) infection in rats. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2008;78(5):770-6.

125. Francis GA. The complexity of HDL. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipits. 2010;1801(12):1286-93.

126. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Molecular and cellular biochemistry. 2018;440(1-2):167-87.

127. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. Journal of Investigative Dermatology. 1982;78(3):206-9.

128. Goyal MM, Basak A. Estimation of plasma haemoglobin by a modified kinetic method using O-tolidine. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2009;24(1):36-41.

129. Hasmann A, Wehrschütz-Sigl E, Marold A, Wiesbauer H, Schoeftner R, Geweßler U, et al. Analysis of myeloperoxidase activity in wound fluids as a marker of infection. Annals of clinical biochemistry. 2013;50(3):245-54.

130. Eckerson HW, Wyte CM, La Du B. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. American journal of human genetics. 1983;35(6):1126.

131. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1. 1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 1992;30(7):391-6.

132. Siotto M, Pasqualetti P, Marano M, Squitti R. Automation of o-dianisidine assay for ceruloplasmin activity analyses: usefulness of investigation in Wilson's disease and in hepatic encephalopathy. Journal of Neural Transmission. 2014;121(10):1281-6.

133. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipit hydroperoxides in plasma. Methods in enzymology. 300: Elsevier; 1999. p. 58-62.

134. Ndrepepa G. Myeloperoxidase–A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta. 2019.

135. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. The Journal of clinical investigation. 1994;94(1):437-44.

136. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. The American journal of cardiology. 2003;91(3):12-6.
137. Forghani R, Kim HJ, Wojtkiewicz GR, Bure L, Wu Y, Hayase M, et al. Myeloperoxidase propagates damage and is a potential therapeutic target for subacute stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015;35(3):485-93.
138. Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, Nakamura M, Ninomiya M, Kihara T, et al. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion. Stroke. 1994;25(7):1469-75.
139. Kim HJ, Wei Y, Wojtkiewicz GR, Lee JY, Moskowitz MA, Chen JW. Reducing myeloperoxidase activity decreases inflammation and increases cellular protection in ischemic stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2019;39(9):1864-77.
140. Kim H, Wei Y, Lee JY, Wu Y, Zheng Y, Moskowitz MA, et al. Myeloperoxidase inhibition increases neurogenesis after ischemic stroke. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016;359(2):262-72.
141. Zheng G-R, Chen B, Shen J, Qiu S-Z, Yin H-M, Mao W, et al. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage. Clinica Chimica Acta. 2018;487:330-6.
142. Palm F, Pussinen PJ, Safer A, Tervahartiala T, Sorsa T, Urbanek C, et al. Serum matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase and myeloperoxidase in ischemic stroke. Atherosclerosis. 2018;271:9-14.
143. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. J Leukoc Biol. 2005;77(5):598-625.
144. Yap YW, Whiteman M, Cheung NS. Chlorinative stress: an under appreciated mediator of neurodegeneration? Cellular signalling. 2007;19(2):219-28.
145. Zhang R, Brennan M-L, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. Jama. 2001;286(17):2136-42.
146. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. New England Journal of Medicine. 2003;349(17):1595-604.
147. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(7):1716-23.

148. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis. Journal of lipit research. 2009;50(Supplement):S346-S51.

149. Miller YI, Chang M-K, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. Current opinion in lipitology. 2003;14(5):437-45.

150. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? Trends in cardiovascular medicine. 2001;11(3-4):93-102.

151. Eiserich JP, Baldus S, Brennan M-L, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. Science. 2002;296(5577):2391-4.

152. Vita JA, Brennan M-L, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. Circulation. 2004;110(9):1134-9.

153. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus J-M, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? Acta haematologica. 2000;104(1):10-5.

154. Marczell I, Stark J, Heinle H, Pazmany T, Szombath D, Dinya M, et al. Myeloperoxidase inhibitors enhance aortic atherosclerosis in an animal model. Atherosclerosis. 2014;235(2):e269.

155. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. Clinical chemistry. 2004;50(12):2309-15.

156. Marsillach J, Camps J, Beltran-Debón R, Rull A, Aragones G, Maestre-Martínez C, et al. Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1 and 3 in human atheromatous plaques. European journal of clinical investigation. 2011;41(3):308-14.

157. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. Circulation. 2001;103(18):2283-8.

158. Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, Berger T, Rubin EM, Forte TM. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. Biochemical and biophysical research communications. 2002;290(3):921-7.

159. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. Atherosclerosis. 2005;181(1):9-18.

160. Isik B, Ceylan A, Isik R. Oxidative stress in smokers and non-smokers. Inhalation toxicology. 2007;19(9):767-9.
161. Belleville J. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. Nutrition. 2002;18(2):173-7.
162. Rosenblat M, Volkova N, Ward J, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. Atherosclerosis. 2011;219(1):49-56.
163. Liu M-E, Liao Y-C, Lin R-T, Wang Y-S, Hsi E, Lin H-F, et al. A functional polymorphism of PON1 interferes with microRNA binding to increase the risk of ischemic stroke and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;228(1):161-7.
164. Najafi M, Gohari LH, Firoozrai M, Zavarehee A, Basiri H. Association between Paraoxonase-1 Gene Pro-moter T (-107) C Polymorphism and Coronary Artery Disease. Iranian Journal of Public Health. 2008:108-13.
165. Najafi M, Gohari LH, Firoozrai M. Paraoxonase 1 gene promoter polymorphisms are associated with the extent of stenosis in coronary arteries. Thrombosis research. 2009;123(3):503-10.
166. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. Biological chemistry. 2019;400(6):711-32.
167. ATAGUN Mİ, TUNC S, ALIŞIK M, EREL O. Bipolar Bozukluk, Depresyon ve Şizofrenide Paraoksonaz Q192R Fenotip Varyantları. Turk Psikiyatri Dergisi. 2018;29(2).
168. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. American journal of reproductive immunology. 2008;59(1):2-11.
169. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. Reproductive Toxicology. 2012;34(3):298-307.
170. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Nanetti L, Mazzanti L, Silvestrini M, et al. Lipit peroxidation in stroke patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2008;46(1):113-7.
171. Kul A, Uzkeser H, Ozturk N. Paraoxonase and Arylesterase Levels in Behcet's Disease and Their Relations with the Disease Activity. Biochemical genetics. 2017;55(4):335-44.

172. Variji A, Shokri Y, Fallahpour S, Zargari M, Bagheri B, Abediankenari S, et al. The combined utility of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase 1 (PON1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role? Atherosclerosis. 2019;280:7-13.
173. Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, Hochholzer W, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. Clinical chemistry. 2012;58(1):246-56.
174. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, de Lemos JL, Braunwald E, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. European heart journal. 2010;32(6):697-705.
175. Szentpéteri A, Zsíros N, Varga VE, Lőrincz H, Katkó M, Seres I, et al. Paraoxonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipitaemia. Vasa. 2017;46(5):370-6.
176. Wysocka A, Cybulski M, Berbeć H, Wysokiński A, Stążka J, Zapolski T. Prognostic value of paraoxonase 1 in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2014;20:594.
177. Sun H, Shen J, Liu T, Tan Y, Tian D, Luo T, et al. Heat shock protein 65 promotes atherosclerosis through impairing the properties of high density lipoprotein. Atherosclerosis. 2014;237(2):853-61.
178. Vaisar T. Proteomics investigations of HDL: challenges and promise. Current vascular pharmacology. 2012;10(4):410-21.
179. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipitemia, inflammation, and atherosclerosis. Pharmacological reviews. 2006;58(3):342-74.
180. Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase: an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. Current opinion in cardiology. 2006;21(4):322-8.
181. Marsche G, Hammer A, Oskolkova O, Kozarsky KF, Sattler W, Malle E. Hypochlorite-modified high density lipoprotein, a high affinity ligand to scavenger receptor class B, type I, impairs high density lipoprotein-dependent selective lipit uptake and reverse cholesterol transport. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(35):32172-9.

182. Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B. Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. FEBS letters. 2000;487(2):176-80.

183. Razavi AE, Basati G, Varshosaz J, Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome. Acta Medica Iranica. 2013:365-71.

184. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, Després J-P, Hovingh GK, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. Annals of internal medicine. 2009;150(2):84-93.

185. Birjmohun RS, Vergeer M, Stroes ES, Sandhu MS, Ricketts SL, Tanck MW, et al. Both paraoxonase-1 genotype and activity do not predict the risk of future coronary artery disease; the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. PloS one. 2009;4(8):e6809.

186. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. Current pharmaceutical design. 2017;23(8):1216-27.

187. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis. BioMed research international. 2016;2016.

188. Meschia JF, Klaas JP, Brown Jr RD, Brott TG, editors. Evaluation and management of atherosclerotic carotid stenosis. Mayo Clinic proceedings; 2017: Elsevier.

189. Liu ME, Liao YC, Lin RT, Wang YS, Hsi E, Lin HF, et al. A functional polymorphism of PON1 interferes with microRNA binding to increase the risk of ischemic stroke and carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;228(1):161-7.

190. Navab M. Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, Hough G, Bachini E, Grijalva VR, Wagner AC, Shaposhnik Z, and Fogelman AM. The double jeopardy of HDL Ann Med. 2005;37:173-8.

191. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang B-J, Moon J, Kang BK, et al. Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. Biochemical and biophysical research communications. 2007;364(1):157-62.

192. Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, Xu W, Wang X, et al. An update on lipit oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. Free Radical Biology and Medicine. 2019.

193. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109(23_suppl_1):III-27-III-32.

194. Allen JD, Stabler T, Kenjale AA, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, et al. Diabetes status differentiates endothelial function and plasma nitrite response to exercise stress in peripheral arterial disease following supervised training. Journal of diabetes and its complications. 2014;28(2):219-25.
195. Gianazza E, Brioschi M, Fernandez AM, Banfi C. Lipoxidation in cardiovascular diseases. Redox biology. 2019:101119.
196. Lyons TJ, Jenkins AJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. Diabetes reviews (Alexandria, Va). 1997;5(4):365.
197. Njajou OT, Kanaya AM, Holvoet P, Connelly S, Strotmeyer ES, Harris TB, et al. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study. Diabetes/metabolism research and reviews. 2009;25(8):733-9.
198. Nakhjavani M, Khalilzadeh O, Khajeali L, Esteghamati A, Morteza A, Jamali A, et al. Serum oxidized-LDL is associated with diabetes duration independent of maintaining optimized levels of LDL-cholesterol. Lipits. 2010;45(4):321-7.
199. Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES, Marcovina SM, Khera A, Miller ER, et al. Relationship of oxidized phospholipits on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size, and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. Circulation. 2009;119(13):1711-9.
200. Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. Expert review of cardiovascular therapy. 2012;10(3):353-61.
201. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic Glycosylation of HDL and Impaired HDL-Receptor–Mediated Cholesterol Efflux. Diabetes. 1991;40(3):377-84.
202. Zhou H, Tan KC, Shiu SW, Wong Y. Increased serum advanced glycation end products are associated with impairment in HDL antioxidative capacity in diabetic nephropathy. Nephrology dialysis transplantation. 2007;23(3):927-33.
203. Buffon A, Santini SA, Ramazzotti V, Rigattieri S, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Large, sustained cardiac lipit peroxidation and reduced antioxidant capacity in the coronary circulation after brief episodes of myocardial ischemia. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(3):633-9.
204. Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MA, Ruotolo V, et al. Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with

uncomplicated type 1 diabetes: a case for gender difference. Diabetes care. 2002;25(2):370-5.

205. Kummerow FA, Olinescu RM, Fleischer L, Handler B, Shinkareva SV. The relationship of oxidized lipits to coronary artery stenosis. Atherosclerosis. 2000;149(1):181-90.

206. Ito F, Ito T, Suzuki C, Yahata T, Ikeda K, Hamaoka K. The Application of a modified d-ROMs test for measurement of oxidative stress and oxidized high-density lipoprotein. International journal of molecular sciences. 2017;18(2):454.

207. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. Frontiers in pharmacology. 2015;6:222.

208. Lee MJ, Jung CH, Hwang JY, Shin MS, Yu JH, Lee WJ, et al. Association between serum ceruloplasmin levels and arterial stiffness in Korean men with type 2 diabetes mellitus. Diabetes technology & therapeutics. 2012;14(12):1091-7.

209. Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Gaudino C, Palazzo P, Tibuzzi F, et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. Stroke. 2009;40(4):1282-8.

210. Reunanen A, Knekt P, Aaran R-K. Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke. American Journal of Epidemiology. 1992;136(9):1082-90.

211. Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Kantola M, Suntioinen S, Korpela H. Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis. Bmj. 1991;302(6779):756-60.

212. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto J. Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. American journal of Epidemiology. 1991;134(3):268-76.

213. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? Atherosclerosis. 2006;187(2):238-50.

214. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. Circulation. 2002;105(22):2632-7.

215. Massion P, Feron O, Dessy C, Balligand J-L. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. Circulation research. 2003;93(5):388-98.

216. Michel T. NO way to relax: the complexities of coupling nitric oxide synthase pathways in the heart. Am Heart Assoc; 2010.
217. Kim OY, Shin M-J, Moon J, Chung JH. Plasma ceruloplasmin as a biomarker for obesity: a proteomic approach. Clinical biochemistry. 2011;44(5-6):351-6.
218. Dadu RT, Dodge R, Nambi V, Virani SS, Hoogeveen RC, Smith NL, et al. Ceruloplasmin and heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circulation: Heart Failure. 2013;6(5):936-43.
219. Wilson Tang W, Wu Y, Hartiala J, Fan Y, Stewart AF, Roberts R, et al. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012;32(2):516-22.
220. Sokolov AV, Ageeva KV, Cherkalina OS, Pulina MO, Zakharova ET, Prozorovskii VN, et al. Identification and properties of complexes formed by myeloperoxidase with lipoproteins and ceruloplasmin. Chemistry and Physics of Lipits. 2010;163(4-5):347-55.
221. Cai J-M, Hatsukami TS, Ferguson MS, Small R, Polissar NL, Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106(11):1368-73.
222. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(5):1177-8.
223. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. New England Journal of Medicine. 2003;349(24):2316-25.
224. Saam T, Hetterich H, Hoffmann V, Yuan C, Dichgans M, Poppert H, et al. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(12):1081-91.
225. Hetterich H, Webber N, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Hipp A, et al. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. European radiology. 2016;26(9):3223-33.
226. Baseri M, Heidari R, Mahaki B, Hajizadeh Y, Momenizadeh A, Sadeghi M. Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. Advanced biomedical research. 2014;3.

227. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. International journal of cardiology. 2015;201:S1-S7.

228. Senders ML, Mulder WJ. Targeting myeloperoxidase in inflammatory atherosclerosis. European heart journal. 2018.

229. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064-89.

230. Collaborators GBoDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:439-58.

231. Campbell BC, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):1-22.

232. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. Neuroepidemiology. 2015;45(3):161-76.

233. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study. Neuroepidemiology. 2015;45(3):190-202.

234. Shaaban AM, Duerinckx AJ. Wall shear stress and early atherosclerosis: a review. American Journal of Roentgenology. 2000;174(6):1657-65.

235. Kim JS, Kim Y-J, Ahn S-H, Kim BJ. Location of cerebral atherosclerosis: why is there a difference between east and west? International Journal of Stroke. 2018;13(1):35-46.

236. Lefkowitz DL, Lefkowitz SS. Microglia and myeloperoxidase: a deadly partnership in neurodegenerative disease. Free Radical Biology and Medicine. 2008;45(5):726-31.

237. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. The Journal of clinical investigation. 1997;99(9):2075-81.

238. Miric D, Katanic R, Kisic B, Zoric L, Miric B, Mitic R, et al. Oxidative stress and myeloperoxidase activity during bacterial meningitis: effects of febrile episodes and the BBB permeability. Clinical biochemistry. 2010;43(3):246-52.
239. Chen JW, Pham W, Weissleder R, Bogdanov Jr A. Human myeloperoxidase: a potential target for molecular MR imaging in atherosclerosis. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2004;52(5):1021-8.
240. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Myeloperoxidase and atherosclerosis. Current Cardiovascular Risk Reports. 2013;7(2):102-7.
241. Breckwoldt MO, Chen JW, Stangenberg L, Aikawa E, Rodriguez E, Qiu S, et al. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(47):18584-9.
242. Maki RA, Tyurin VA, Lyon RC, Hamilton RL, DeKosky ST, Kagan VE, et al. Aberrant expression of myeloperoxidase in astrocytes promotes phospholipit oxidation and memory deficits in a mouse model of Alzheimer disease. Journal of Biological Chemistry. 2009;284(5):3158-69.
243. Schreitmüller B, Laske C, Stransky E, Stellos K. Increased myeloperoxidase (MPO) plasma levels in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2013;9(4):P235.
244. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, et al. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. The American journal of pathology. 2009;175(4):1473-82.
245. Teismann P. Myeloperoxidase in the neurodegenerative process of Parkinson's disease. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2014;139(3):99-102.
246. Weston RM, Jones NM, Jarrott B, Callaway JK. Inflammatory cell infiltration after endothelin-1-induced cerebral ischemia: histochemical and myeloperoxidase correlation with temporal changes in brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2007;27(1):100-14.
247. Hoy A, Leininger-Muller B, Poirier O, Siest G, Gautier M, Elbaz A, et al. Myeloperoxidase polymorphisms in brain infarction. Association with infarct size and functional outcome. Atherosclerosis. 2003;167(2):223-30.

248. Cojocaru IM, Cojocaru M, Iliescu I, Botnaru L, Gurban CV, Sfrijan F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke. Rom J Intern Med. 2010;48(1):101-4.

249. Barone FC, Hillegass L, Price W, White R, Lee E, Feuerstein G, et al. Polymorphonuclear leukocyte infiltration into cerebral focal ischemic tissue: myeloperoxidase activity assay and histologic verification. Journal of neuroscience research. 1991;29(3):336-45.

250. Barone F, Hillegass L, Tzimas M, Schmidt D, Foley J, White R, et al. Time-related changes in myeloperoxidase activity and leukotriene B 4 receptor binding reflect leukocyte influx in cerebral focal stroke. Molecular and chemical neuropathology. 1995;24(1):13-30.

251. Aviram M, Vaya J. Paraoxonase 1 activities, regulation, and interactions with atherosclerotic lesion. Current opinion in lipitology. 2013;24(4):339-44.

252. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. The Journal of clinical investigation. 2013;123(9):3815-28.

253. Aharoni S, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) reduces macrophage inflammatory responses. Atherosclerosis. 2013;228(2):353-61.

254. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Paraoxonase 1 status as a risk factor for disease or exposure. Paraoxonases in Inflammation, Infection, and Toxicology: Springer; 2010. p. 29-35.

255. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. Current opinion in lipitology. 2005;16(4):393-9.

256. Mueller R, Hornung S, Furlong C, Anderson J, Giblett E, Motulsky A. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies. American journal of human genetics. 1983;35(3):393.

257. Menini T, Gugliucci A. Paraoxonase 1 in neurological disorders. Redox Report. 2014;19(2):49-58.

258. Coplin WM. Critical care management of acute ischemic stroke. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2012;18(3):547-59.

259. Perry JM, McCabe KK. Recognition and initial management of acute ischemic stroke. Emergency medicine clinics of North America. 2012;30(3):637-57.

260. Yoo AJ, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, Hirsch JA, González RG, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: current indications. Techniques in vascular and interventional radiology. 2012;15(1):33-40.