



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTALARDA
TROPONİN I, NİTRİK OKSİT, TOTAL OKSİDAN VE
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MÜYESSER RABİA ÇELİK

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. NESLİN EMEKLİ

İSTANBUL-2020

1. ÖZET

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTALARDA TROPONİN I, NİTRİK OKSİT, TOTAL OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Miyokard İnfarktüs (MI), dünyada önemli ölüm nedenlerinden biri kabul edilen genetik ve çevresel etkenlerin yol açtığı, çoğunlukla ateroskleroz sebebiyle gelişen durumdur. Antioksidan enzim aktivitesinde azalma ile gelişen oksidatif stres ve endotel hücrelerinde vasküler homeostazın sağlanamadığı durumlarda gelişen endotelial disfonksiyonun aterosklerotik plak oluşumuna neden olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Çalışmamızda 25 yaş ve üzeri, hastaneye başvurarak MI tanısı almış, yüksek Troponin-I seviyeleri ölçülen hastalarda, Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve Nitrik Oksit (NO) düzeyinin belirlenmesi planlanmıştır. Ayrıca bu seviyelerin KKH riski açısından incelenmesi ve metabolik etkilerinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Çalışma grupları, Troponin I değerleri $> 0,01$ olan MI tanılı 30 yetişkin hasta ve 30 gönüllü sağlıklı kontrol şeklinde çalışmaya dahil edilmiştir. İstanbul Medipol Üniversitesi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarında NO, TAS, TOS değerleri raporlanarak, Graph Pad Prism Version 7.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında NO, TAS, TOS ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) dağılımları anlamlı olarak değişkenlik göstermiştir. ($p < 0.05$) MI hastalarında görülen bu dağılımlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; incelenen biyoparametrelerin hastalıkla metabolik ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak; MI'lı hastalarda başvuru esnasında ölçülen Troponin I yüksekliği, kötü prognozla ilişkili olabilir. Artmış NO ve TAS da, akut koroner sendromlarda inflamasyon ve bu süreçte oluşan oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülmektedir. Ancak NO, TAS ve TOS'un MI patogenezindeki etkisini anlayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Miyokard İnfarktüs, Nitrik Oksit, Oksidan, Troponin

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN TROPONIN I, NITRIC OXIDE, TOTAL OXIDE AND ANTIOXIDANT CAPACITY LEVELS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

MI is a condition that is caused by genetic and environmental factors, which is considered one of the leading causes of death globally, and is mostly caused by atherosclerosis. It has been determined that atherosclerotic plaque formation caused by oxidative stress that develops with a decrease in activity of the antioxidants and endothelial dysfunction when vascular homeostasis cannot be achieved in endothelial cells by studies. In this study we have planned to determine the levels of NO, TAS and TOS in patients aged 25 years and over who were diagnosed with MI by admitted to the hospital and whose high Troponin-I levels were measured. It is also has aimed to show their metabolic effects and examine these levels in terms of cardiovascular disease risk. Study groups included 30 adult patients with MI who has Troponin I value > 0.01 and 30 healthy volunteers as controls. In Istanbul Medipol University Biochemistry Laboratory NO, TAS, TOS values were reported and analyzed using Graph Pad Prism Version 7.0. NO, TAS, TOS and OSI distributions varied significantly between the control and MI groups. ($p < 0.05$) When the values in the MI group are compared with the control group; the examined bioparameters are thought to have a metabolic relationship with the disease. Consequently higher Troponin I level may be associated with poor prognosis. Increased NO and TAS levels, as antioxidants, may be interpreted as a defense mechanism against the oxidative stress due to the inflammation process occurring in acute coronary syndromes. However more comprehensive studies are needed to understand the effect of NO, TAS and TOS on MI pathogenesis.

Keywords: Antioxidant, Myocardial Infarction, Nitric Oxide, Oxidant, Troponin

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde MI, dünya çapında ölüm ve yeti yitiminin ana nedenlerindedir. MI, koroner arter hastalığının ilk belirtisi olabilir, koroner arter hastalığına sahip olan kişilerde ortaya çıkabilir ve ya tekrar edebilir. Dünyada yaygın sağlık problemlerinden olan MI, psikolojik stres yaratan ve yaşamı tehdit eden, ölümcül bir sağlık durumudur.

Son yıllarda ateroskleroz zemininde gelişen MI'ü de içeren akut koroner sendromların inflamasyonla ilişkili olduğu görüşü önem kazanmıştır. Çalışmalar aterosklerozun sebeplerinde yalnızca lipit birikimi değil, aynı zamanda vasküler inflamasyon ile karakterize bir patoloji olduğu düşüncesini desteklemektedir. İnflamasyon belirteçleri, koroner kalp hastalıklarının risk öngörüsünde ve takibinde önemli bir rol üstlenmektedir (1).

Endotel hücreleri uzun yıllar yalnızca kan ve damar düz kası arasında yarı geçirgen ve damar duvarını koruyucu bir bariyer olarak düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise endotelin multifonksiyonel bir organ sistemi olduğunu göstermişlerdir. Damar düz kas mitojenitesi, vasküler tonus, trombositlerin antiagregan etkileri, lökosit fonksiyonları, koagülasyon mekanizması, anjiogenez, tümör büyüme üzerinde aktif rol oynamaktadır. Nitekim erişkindeki toplam endotel kütlesi 1,5 kg ile yaklaşık olarak karaciğer kütlesi kadardır ve toplam 6x 10²³ adet hücre ile 700-1000 m²'lik bir yüzey alanı oluşturmaktadır (2).

Reaktif oksijen türleri, metabolik süreçler sonucu meydana gelerek, organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar oluşturan yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel zararlı maddelerdir. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünüdür. Yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel zararlı maddelerdir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılmakta ve ya etkisiz hale getirilmektedir (3).

Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış antioksidanlarca önlenemez. Oksidan-antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, birçok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir. Bu durum birçok yönden hücre hasarı oluşturabilir. Reaktif oksijen ürünleri üzerinden oluşan DNA, protein ve lipit yapılarındaki bu çeşitli hasarlanmalar, doku ve organ düzeyinde patolojilerle sonuçlanır (4).

İleri yaş grubundaki hastalarda yaşlanma ile birlikte hücre ve organ düzeyinde oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Bu yaş grubunda akut koroner sendrom sıklığı da artmıştır. Bu nedenle MI ve oksidatif stres ile ilgili çalışmalar bu yaş grubunda yoğunlaşmıştır. Ancak günümüzde koroner arter hastalık sıklığının artışı ile birlikte başlangıcının yaşının da erken yaşlara doğru kaydığı görülmektedir.

Reaktif oksijen türleri doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu tetikler, proteinlerin sülfidril grupları ve nükleik asitler üzerinde de etkilidir. Miyokardiyat antioksidanların bu hasarı önleyici veya geciktirici etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu yolla MI seyrinde antioksidanların lipit peroksidasyonunu, reperfüzyon hasarını, trombozu azaltarak miyokart hasarı ve aritmi sıklığını azalttığı saptanmıştır (5).

Vasküler endotelin esas görevi trombosit ve diğer kan hücrelerinin adezyon ve agregasyonunu engellemek, kan damarlarını yeterli akım sağlayacak kadar dilate tutmaktır. Bunu sağlamak için sentezlediği maddelerden biri de NO'tir. NO sentez inhibitörlerinin sistemik kullanımları kök arter ve arteriyollerde kan basıncını artırır. Bu durum damar endotelinde yapılan nitrik oksitin kan basıncı ve kan akımını düzenlemedeki önemine işaret eder. Özellikle lipit radikallerle hızlıca tepkime özelliği radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO'e antioksidan bir etki kazandırmaktadır (6).

Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri, NO'in damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırır. Bu sebeple hipertansiyonlu hastalarda NO değeri düşüklüğü veya yüksekliğinin hastalıkla ilintili olduğu ve risk faktörlerini artırdığı saptanmıştır (7).

İnsan vücudunun serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silahı antioksidanlardır. Bu maddeler; oksidize olabilir bir substrat ile karşılaştığında ölçülür düzeyde oksidasyonu önleyen ya da geciktiren biyomoleküller olarak tanımlanmaktadır. Normal hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek koruyucu etki göstermektedirler (8).

Antioksidanlar doğada ekzojen veya endojen olarak bulunan bileşiklerdir. Hem endojen hem de ekzojen antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak hareket ederek toksik oksidanların oluşumunu engellemekte, üretilenleri etkisiz hale getirmekte veya bunları inaktive etmektedir (9).

Organizmada oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemi bulunur. Toplam antioksidan seviyesine en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir (10). Bunlar Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutatyon Peroksidaz (GPx), Glutatyon Redüktaz (GR) gibi enzimatik antioksidanlar; Beta-Karoten, Alfa-Tokoferol, Askorbik Asit, Biyoflavonoidler gibi enzimatik olmayan antioksidanlar ile Glutatyon (GSH), Serüloplazmin, Albümin, Bilirubin, Ferritin, Transferrin, Ürik Asit Ve Laktoferrin gibi metabolik antioksidanlar olarak sınıflandırılmaktadır (11).

Vücuttaki antioksidanların tek tek ölçümü yapılabilir ancak bu, zaman ve işgücü kaybına neden olmakta ve kompleks ekipmanlar gerektirmektedir.

Ayrıca mevcut oksidan ve antioksidanların birbirleriyle etkileşim halinde olmaları nedeniyle, vücuttaki oksidatif stresi belirlemek için oksidan ve antioksidanların toplam olarak ölçümünün değerlendirilmesinin daha anlamlı sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

Venöz kan örneklerinden spektrofotometrik yöntemle hızlı bir şekilde ölçüm yapılabilmektedir. Kan, oksidan durumların tamponize edilmesinde, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlayarak önemli bir rol oynamaktadır (10). Toplam oksidan seviyesinin, toplam antioksidan seviyesine oranlanmasıyla elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ), birçok hastalığa neden olan oksidatif stres yükünü belirlemede önemlidir (12).

MI'te tanısal değeri yüksek olan Troponin gibi parametreler klinik pratikte rutin kullanımdadır. Bu parametrelerin saatler içerisindeki seyri de infarktüsün yaygınlığı, prognoz ve tedaviye yanıt açısından değerli bilgiler vermektedir. Troponin yüksekliğinin akut iskemik inmede veya prognoz göstergesi olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (13). Ancak, mevcut çalışmalarla, akut inmede troponin yüksekliğinin mekanizmaları henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda MI ile NO, TAS, TOS düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve bu polimorfizmin oluşumunda meydana gelen enfarktüste oksidatif stresin olası rolünü gözlemlemeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Miyokard İnfarktüs

Miyokard iskemisi son derece önemli, genel bir hücre zedelenme ve ölüm nedenidir. Oksijen sunumu ile ihtiyaç arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Miyokard iskemisi klinik olarak genellikle hastanın öyküsü ve EKG ile saptanabilir. MI patolojide miyokardiyal dokunun ani iskemik ölümü olarak tanımlanmaktadır. Hareket veya istirahat sırasında olası iskemik belirtiler, göğüs, üst ekstremiteler, mandibular veya epigastrik bölgede rahatsızlık ya da dispne, iskemi ve bitkinlik gibi çeşitli belirtileri içerir. Klinik bağlamda çoğunlukla bir koroner damarın trombotik tıkanmasıyla ortaya çıkar (14). MI ile ilişkili rahatsızlık genellikle 20 dakikadan uzun sürer. Ağrı ve rahatsızlık çoğunlukla lokalize değil, dağınıktır. Terleme, bulantı, çarpıntı, senkop veya kalp durması gibi farklı semptomlarla ortaya çıkabilir. Yaşlılarda, kadınlarda, DM veya ameliyat sonrası hastalarında semptomlar gelişmeksizin gerçekleşebilir (1). Bu hastaların, özellikle kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ve/veya düşme paterni mevcutsa dikkatle izlenmesi önerilir. Miyokard hasarı, duyarlı ve özgül biyobelirteçlerin kandaki düzeyi ile tespit edilir.

Günümüzde sağlıklı bir referans popülasyonun % 99'unun üzerinde miyokard iskemisi, troponin konsantrasyonuna bağlı olarak tanımlanmaktadır. Akut faz reaktanlarındaki anlamlı artış birçok çalışmada gösterilmiştir (2).

4.1.1. Miyokard İnfarktüsün Patofizyolojisi

Miyokardial iskemide çoğunlukla miyokard kan akımını azaltan aterosklerotik plaklar anlamlı darlığa neden olarak göğüste ağrı oluşturmaktadır. Zaman içerisinde bu plakların yırtılması trombosit agregasyonuna ve trombüs oluşumuna neden olmaktadır. Aterosklerotik olmayan lezyonlar daha seyrek görülmektedir.

MI patolojide uzamış iskemiye bağlı miyokart hücresi ölümü olarak tanımlanır. Koroner arterlerde gelişen aterosklerotik plağın rüptürü ile koagülasyon mekanizmaları uyarılır ve damarın kısmi veya tam tıkanması sonucu mı meydana gelir (15). MI terimi, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir duruma ek, miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Miyokardiyal nekrozu gösteren biyokimyasal belirteçlerin tipik yükselme ve düşüşü -kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerinin 99. persantil üst referans sınırının üzerinde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde (tercihen cTn) yükselme ve/veya düşüş- ile aşağıdaki kriterlerden birinin olması MI tanısını karşılar:

a) İskemik semptomlar

b) EKG'de patolojik Q dalgalarının varlığı

c) İskemiye gösteren EKG bulguları (Yeni gelişen ST segment elevasyonu ve sol dal bloğu, ST segment çökmesi)

d) Yaşayan miyokard dokusunda oluşan yeni canlılık kaybı veya hareket anormallığı olması (15).

Aktive olmuş trombositler AMİ patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bölgeyi besleyen koroner arterde akımın trombüs ile engellenmesi sonucu lokalize MI gelişmektedir. Trombüs oluşumunda trombositlerin aktivasyonu etkilidir. Oluşan plak erozyonu ve plak rüptürü, trombojenik uyarı oluşturarak trombosit aktivasyonu ve kümelenmesine neden olarak MI mekanizmasının altında yatan en sık nedenleri oluşturur. Ortalama trombosit hacmi (OTH), plazmadaki trombosit aktivitesi ve boyutunu yansıtır (16).

Trombosit aktivitesindeki artış sonucu kemik iliğinden genç trombositlerin salınmasıyla OTH artar. Büyük trombositlerde granül daha yoğun, Tromboksan A2 ve Glikoprotein IIb/IIIa reseptör seviyeleri daha yüksektir. Böylece agregasyon kolaylaşır.

Kardiyovasküler risk faktörleri olan; obezite, sigara tüketimi ve ileri yaşın OTH'ni artıran faktörler olduğu görülmüştür. Yüksek OTH değerlerinin MI ve inme için bağımsız risk faktörü olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (17).

Miyokart iskemisinin başlamasıyla birlikte, histolojik hücre ölümü görülmez; gelişmesi belirli bir zaman –yaklaşık 20 dakika- alır. Post-mortem bir incelemede miyokart nekrozunun makroskopik veya mikroskopik olarak tanımlanabilmesi için birkaç saat, buradaki miyokart hücrelerinin tam nekrozu için ise en az 2-4 saat süre gerekmektedir (15). İnfarktüsün iyileşmesi genellikle 5-6 hafta sürmektedir (18).

4.2. Troponin

Troponinler iskelet ve kalp kasında aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinler olarak tarif edilmektedir. Çizgili kasın ince filamentinde düzenli aralıklarla yer alan 3 farklı yapıda protein bulunur. İlki Tropomiyozin bağlayıcı subunit (TnT, 37 kDa), diğeri inhibitör etkili subunit (TnI, 24 kDa) ve son olarak Kalsiyum bağlayıcı subunit (TnC, 18 kDa) kompleks oluşturmuştur. Kas kasılmasını uyaran olan kalsiyum iyonu Tn kompleksi aracılığı ile diğeri ince-filament komponentinde konformasyonel değişikliğe neden olarak etki etmektedir. Tropomiyozin aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi kontrol ederek bu işleyişe katkıda bulunmaktadır.

Kardiyak ve iskelet kaslarında farklı Tn formları bulunurken diğeri kas proteinlerinde çeşitliliğe rastlanmamaktadır. TnC tüm kaslarda aynı izoforma sahiptir. TnI, Tip 1 ve Tip 2 iskelet kası fibrillerinde kardiyospesifik form olarak yer almaktadır. Bu formlardan her biri ayrı bir gen tarafından kodlanmıştır (19). TnT; miyokardiyal hasar haricinde muskuler distrofi, böbrek yetmezliği ve polimiyozit gibi durumlarda da yükselmektedir.

Birçok çalışmada akut iskemik inmede troponin yüksekliğine değinilmiş ve değışken olmakla birlikte prevalansının %20 kadar olduğu rapor edilmiştir. Akut iskemik inmede troponin yüksekliğinin sekonder miyokardiyal hasara bağlı olabileceği düşünölmektedir (20).

Miyokarttan yapısal proteinlerin salınmasıyla ilgili, miyokart hücrelerinin normal döngüsü, apoptoz, troponin yıkım ürünlerinin hücre salınımı, artmış hücre duvarı geçirgenliği, membran bleblerinin oluşumu ve salınımı ile miyosit nekrozu gibi çeşitli olasılıklardan söz edilmiştir (21).

Troponinler miyokard dokuya özgü olduklarından, miyokard hücre yaralanmasında biyokimyasal test için altın standartlardır. Bu proteinlerden Troponin I ve Troponin T, kardiyospesifik troponinler ya da farklı bir deyişle yalnızca kalp kası lifinde bulunan troponinler olarak Troponin C'den ayrılır.

4.2.1. Kardiyak Troponinler

Troponin I ve Troponin T miyokart hücrelerinin kontraktıl aygıtının bileşenleri olup neredeyse yalnızca kalpte bulunurlar. Ölçümlerinde bir artma ve/veya azalmanın tespiti akut MI'ün tanısının temelidir ve prognozda önemli bilgi sağlamaktadır (22). Test öncesi güçlü bir olasılıkla, en az bir değerin karar seviyesinin üzerinde olması ve değerlerde yükselme ve/veya azalma saptanması tanı koymada gereken koşullardır (23). İngiltere'de acil servislerde akut koroner sendrom tanısında daha nitelikli bir kardiyak analiz elde etmek amacıyla CK-MB'nin kullanımını %54'ten %31'e düşürölürken, troponin kullanımını % 52'den % 96'ya yükseltilmiştir (24).

cTnT ve cTnI kas fibrillerine bağlanmakta olup MI ardından bu bağlı formlar yavaşça serbest bırakılmalıdır. Troponin-I ve Troponin-T düzeyleri miyokard hasarını izleyen 6. saatte yükselmeye başlar (25).

7-14 gün süre ile plazmada kalır. cTnT ve cTnI küçük proteinler olmalarına rağmen plazmadaki düzeyleri kardiyak hasardan sonra yavaşça düşer. Miyokart hücrelerindeki cTn'nin serbest bir fraksiyonu sitoplazmada salınır. Bu fraksiyon cTnT için ortalama %6, cTnI için %2-5 gibi küçük miktarlar aralığındadır. Hasar görmüş miyokardiyal hücrelerden ilk olarak sızdığı için tespiti CK-MB ye benzer şekilde olmaktadır. MI sonrası yaklaşık 24 saatte cTn seviyesi pik değerlerine ulaşmaktadır (19).

Kardiyak troponinler miyositler içerisindeki havuzda yer alırlar. Sitozolde serbest halde bulunan troponin total troponin miktarının yaklaşık %3-5'ni oluştururken, miyokard hasarını takiben erken dönemde salınır. Bu nedenle erken dönemde plazmaya geçen troponin miktarı düşüktür. Kontraktil proteinlere bağlı bulunan troponin miktarı daha yüksektir. Plazmaya daha yavaş bir şekilde salındıklarından yüksek oranda ve uzun süre plazmada kalırlar.

Fibril-bağlı cTn'inin yavaş salındığından sirkülasyondaki cTn'lerde hızlı bir düşüş, ardından konsantrasyonlarda sabitleşme veya ikincil küçük bir artış görülmektedir. Bu artış yeni bir infarktüsün oluşumu olarak değerlendirilmemektedir. Sirkülasyondaki cTn miktarının düşüşü ile oluşan baseline düzeyleri infarktüsün şiddetine bağlı olarak yaklaşık 5-10 gün sürmektedir.

Normal serumda diğer kardiyak belirteçlere rastlanırken cTnT ve cTnI neredeyse hiç bulunmamaktadır. Tayin yöntemine bağlı olarak sağlıklı bireylerin %99'unda cTnT ve cTnI seviyeleri yaklaşık 0.04ng/ml'dir. Bu seviyelerin üzerindeki değerler miyosit hasarını yansıtırken bu hasar, CK-MB gibi erken dönem kardiyak belirteçlerle belirlenen hasardan daha küçük düzeydedir (19).

Troponin yüksekliği ile kardiyovasküler mortalite doğrudan ilişkili bulunmaktadır. Fakat Troponin yüksekliğine farklı patolojilerde de rastlanmaktadır. Bu biyobelirteçlerin artışı miyokart hücrelerinde nekroza yol açan hasarı yansıtırken, altta yatan mekanizmayı göstermemektedir (25).

cTn yükseklikleri; perikardit, miyokardit, pulmoner embolizm, böbrek yetmezliği, KOAH, sepsis ve diğer kritik hastalıklarda gözlenmektedir. Taşı/bradi-aritmiler, Aort diseksiyonu veya ciddi Aort kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok, ciddi solunum yetersizliği, ciddi anemi, koroner spazm, koroner emboli veya vaskülit, koroner endotel disfonksiyonu gibi hastalıklara diğer örneklerdir. Uzun süreli ve şiddetli egzersiz küçük artışlara neden olmaktadır. Sağlıklı yenidoğanlarda 3.0 ng/ml gibi yüksek seviyeler gözlemlenmiştir (26,27).

cTnI kalp kasına özgü düzenleyici bir proteindir. Miyokartta bulunan izotipi yalnızca cTnI'dir. Aktomiyosine kalsiyum duyarlılığı sağlayan troponin-tropomiyosin düzenleyici kompleksin bir inhibitörüdür. Diğer kaslarda bulunan troponinlerle çapraz reaksiyona girebilen cTnT, miyokard hasarı olmadığında yanlış pozitif veya artmış sonuçlarla yanıtabilmektedir. cTnI, iskelet kasında bulunmadığından, miyokard nekrozu için oldukça belirleyici ve özgüdür (28). cTnI, iskelet kası izoformları ile çapraz reaktiviteye göstermez ve şiddetli egzersizle beraber aşırı kas aktivitesi altında veya kardiyak olmayan operasyonların bir sonucu olarak sağlıklı insanlarda artmaz. AMİ'de tanı kriterlerini geliştirirken oldukça hassas ve serolojik biyobelirteçlerdir. Reperfüzyondan sonra cTnI değeri enfarktüsün şiddetine dair tahmini bilgi sağlar. CABG sırasındaki kardiyak hasarın izlenmesinde önemli bir belirteçtir (29).

cTn ölçümleri için ilk incelemede kan örnekleri alınmalı ve 3-6 saat sonra tekrarlanmalıdır. Yeni bir iskemik olay gelişirse veya ilk belirtilerin zamanı belirsizse sonraki örnekler de gerekmektedir (30).

Yükselme ve/veya düşme paterninin gösterilmesi, cTn konsantrasyonlarındaki akut yükselmeye yapısal kalp hastalıkları ile ilişkili kronik yükselmeleri ayırt etmede gereklidir. Örneğin, böbrek yetmezliği olan hastada kardiyak troponinde kronik yükseklikler görülebilir. Bu seviyeler, pekçok MI hastasına benzer şekilde belirgin yüksek olabilir ama akut olarak değişmemektedir (22).

Yüksek bir troponin değeri MI tanısında karar düzeyi olarak belirlenen 99. persentil ÜRS' nin üstü olarak tanımlanmakta ve cinsiyete özgü değerler bulunmaktadır. Miyosit nekrozunu takip eden 2 hafta boyunca veya daha uzun süreyle değerler yüksek kalabilir.

Akut koroner sendromlu hastalarda kardiyak troponinlerin, prognoz için önemli biyobelirteçler olmasına ek olarak, PK için yüksek kardiyak troponinler ölüm riski ile doğru orantılı bulunmuştur (18,26).

Kardiyak troponinler kalp ameliyatlarının yanısıra kardiyak olmayan ameliyatlarda da çalışılmış ve çalışmaların çoğu postoperatif troponin yükselmeleri ile kısa veya uzun dönem sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kardiyak olmayan cerrahi sonrası, preoperatif cTnT konsantrasyonları postoperatif MI ve uzun süreli mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. CABG operasyonlarından önce cTnI değerlerinin normalleşmesinin postoperatif sonuçlarda etkili olduğu düşünülmektedir (31).

Postoperatif cTnI düzeyi 1.5 ng / mL'den daha yüksek olan hastalarda, 1.5 ng / mL'nin altında olan hastaların ölüm riskinin altı katıdır. Bazı çalışmalar ayrıca, kardiyak cerrahi sonrası artmış troponin salınımının mortalite ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (32).

4.3. Serbest Radikaller

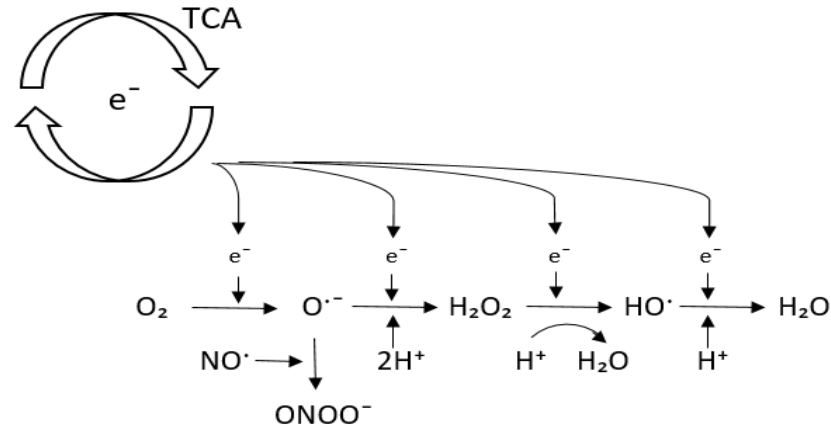
Hücre metabolizması sonucu açığa çıkan serbest radikaller, biyokimyasal redoks reaksiyonları ile oluşan dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom, atom grupları veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek, bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler (6). Serbest radikaller, reaktif yapıları nedeni ile başta lipitler, nükleik asitler ve proteinler olmak üzere tüm hücre bileşenlerine etki ederek zarar verme potansiyeline sahiptirler. Örneğin, hücre zarı yapısında bozulmaya neden olurlar, protein ve diğer moleküller ile kovalent bağlar oluştururlar, enzimlerin etkinliğini değiştirirler, koenzimlerin etkilerini yavaşlatırlar, sinir iletimini azaltırlar, DNA hasarı ve buna bağlı mutasyonlar oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitleriyle oksidasyon sonucu lipit peroksidasyonuna neden olurlar. Serbest radikaller normal metabolik süreç esnasında endojen olarak üretilmektedir. Bunun yanında güneş ışınları, radyasyon, sigara, çevre kirliliği gibi ekzojen etkenler de serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır (33).

Serbest radikal reaksiyonları canlılar için çok zararlı olan dallanmış zincir reaksiyonlarını başlatabilmek için çok az enerjiye gereksinim duyarlar. İnsanlarda ve hayvanlarda oluşan Reaktif Oksijen Türleri (ROT), Reaktif Azot Türleri (RAT) ve Reaktif Klor Türleri organizmadaki başlıca serbest radikallerdir. Oksijen kaynaklı serbest radikaller, lipit peroksidasyonunun yanında proteinlerde glukasyona, enzimlerde inaktivasyona ve zarlarda yapı ve işlev bozukluğuna da neden olabilirler (34).

4.4. Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Azot Türleri

Aerobik organizmaların yaşamlarını sürdürmek için oksijen gereksinimleri bulunmaktadır. Mitokondride oksijen, elektron transport zincir reaksiyonları sonucu suya dönüşür. Bu metabolik süreçte, oksijenin suya dönüşmeyen %2-3 kadarı, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna sebep olur.

Bir elektron alarak indirgenmiş oksijen ile süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron alarak indirgenmiş oksijen ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ortaya çıkmaktadır. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali ($HO\cdot$) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su oluşmaktadır. (Şekil 4.4). Bu oksidatif türler metabolik yan ürünlerdir.



Şekil 4.4. Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu (35).

Ayrıca endoplazmik retikulum, lizozom, peroksisom ve sitozolik enzimlerle de ROT oluşumu gerçekleşmektedir. ROT ve RAT'nin düşük derişimleri, patojen mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması ve hücreler arası iletişim gibi biyolojik süreçlerde rol alırken, yüksek düzeyleri DNA, lipit ve proteinlerde hasara, hatta hücre ölümüne neden olmaktadır (35).

NO'nin Oksijen ve Süperoksit'le reaksiyonu sonucu reaktif azot türleri oluşmaktadır. RAT'nin yüksek miktarlarda üretimiyle nitrosatif stres gelişmektedir. Nitrosatif stres ile RAT seviyeleri artırmakta ve nitrolizasyon tepkimelerini hızlandırmaktadır. Bu da proteinlerin yapısında değişime neden olmakta, fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Nitrik Dioksit, Peroksil radikali ve NO'nun reaksiyonundan, hava kirliliği, sigara içme gibi nedenlerle oluşmaktadır. (33).

Tablo 4.4. Biyolojik önemi olan reaktif oksijen ve azot bileşikleri (36).

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROT)		REAKTİF AZOT TÜRLERİ (RAT)	
Radikaler	Non-Radikaller	Radikaler	Non-Radikaller
Hidroksil OH•	Peroksinitrit ONOO ⁻	Nitröz oksit NO•	Peroksinitrit ONOO ⁻
Süperoksit O ₂ • ⁻	Hipokloröz asit HOCl	Azot dioksit NO ₂ •	Peroksinitröz asit ONOOH
Nitrik oksit NO•	Hidrojen peroksit H ₂ O ₂		Nitroksil NO ⁻
Peroksil RO ₂ •	Singlet oksijen ¹ O ₂		Nitril klorür NO ₂ Cl
Lipit peroksil LOO•	Ozon O ₃		Nitrotil katyonu NO ⁺
Alkoksil RO•	Lipit peroksit LOOH		Dinitrojen trioksit N ₂ O ₃
Hidroperoksil OOH•			Nitröz asit HNO ₂

NO, biyolojik sistemlerde oluşan önemli reaktif azot türüdür. Damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla L-arjinin üzerinden sentezlenmektedir. NO'nin ROT'leri ile reaksiyonu sonucu güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO-) açığa çıkar. Bu tepkime OH radikali oluşumunda temel basamaktır (37).

4.4.1. Nitrik Oksit

1980 yılında bir çalışmada asetilkolinin yalnızca sağlıklı endotelli arterlerde vazodilatasyon yaptığı görülmüştür. Araştırmacılar asetilkolin uyarısıyla endotel hücrelerinde yapılan ve damar düz kasında vazödilatör etkili bir madde bildirerek; bu maddeyi Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF) olarak tanımlamışlardır (38).

1987 yılında Palmer ve arkadaşları tarafından bu maddenin NO gazı olduğu anlaşılmıştır. Böylece EDRF'nin bilinen biyolojik etkilerinde NO adlı bir gazın sorumlu olduğu bulunmuştur. Kısa sürede NO'nun endotelden salgılanan en önemli vazodilatörlerden biri ve vasküler tonusun önemli denetleyicisi olduğu anlaşılmıştır. NO damar bütünlüğünün korunmasında hayati rol oynamaktadır (39,40).

NO, trombosit agregasyonunu inhibe eden ve damarlarda vazodilatasyona neden olan etkili bir serbest radikaldir, Bir aminoasit olan L-argininden Nitrik Oksit Sentaz enziminin etkisi ile sentezlenir. Çiftlenmemiş bir elektron içerdiğinden RAT olarak kabul edilmektedir.

Nitrik oksidin çok reaktif bir serbest radikal olmadığı bilinse de aşırı üretimi, iskemi-reperfüzyon, romatoid artrit ve iltihaplı bağırsak hastalığı gibi kronik iltihaplı hastlıkların oluşumunda rol oynamaktadır. İnsan plazmasında açığa çıkan NO; askorbik asit ve ürik asit konsantrasyonunu düşürüp lipid peroksidasyonunu başlatabilir (41).

NO sitotoksik ve mikrobiostatik aktivitelerde bir savunma molekülüdür. Ayrıca nörotransmisyon, kan basıncı düzenlenmesi, savunma mekanizması, düz kas gevşemesi ve immun savunma gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülüdür (42).

4.4.1.1. Nitrik Oksit'in Biyosentezi ve Yapısı

NO'in EDRF'nin etken maddesi olduğu anlaşıldıktan sonra endotel hücrelerinde L-arginin nitrik oksit yolu tespit edilmiştir. NO sentazın, mekanik güçler ve endotel reseptörlerine etkili otokoid maddeler tarafından uyarılması sonucu, esansiyel bir amino asit olan L-argininden L-sitrulin oluşması ile NO meydana gelmektedir. Mekanik güçlerde en önemli etken olan shear stres, kalbin sistolde kanı damarlara göndermesi sonucu kan akımının damar endotelinde oluşturduğu kayma kuvvetidir. Kan basıncı ve pulsatil akım NO sentezinde etkili diğer mekanik sebeplerdir (41,43).

No sentezi bazal ve indüklenebilen olmak üzere ikiye grupta incelenmektedir. Bazal no sentezi reseptör uyarısına yanıt olarak meydana gelen kısa dönemli NO sentezinlerini içermektedir. İndüklenebilen no sentezi ise bazal NO sentezine kıyasla daha hızlı tamamlanmakta ve daha yüksek konsantrasyonda NO sentez edilmektedir. Bu konsantrasyon sitotoksik etkiler gösterebilecek kadar yüksek bulunabilir.

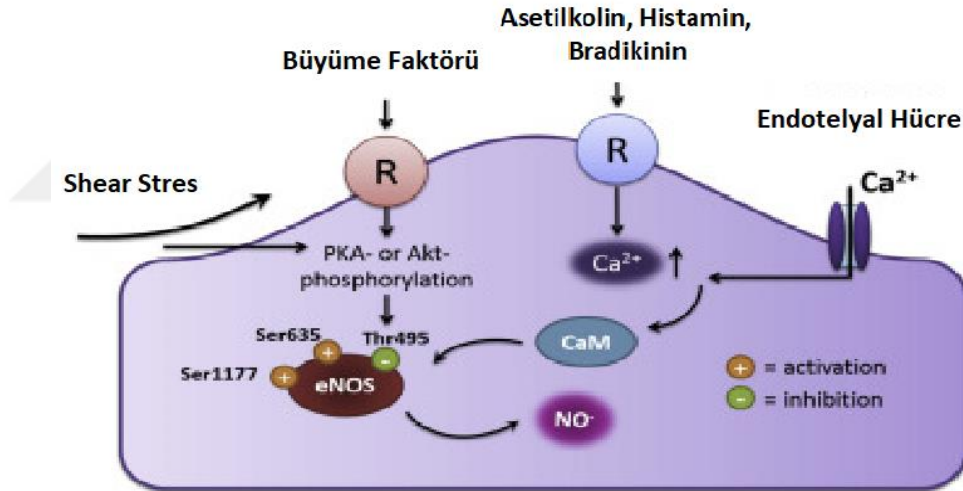
Kalsiyum ve Kalmodulin NOS'ın denetiminde rol alan iki önemli maddedir. Aynı zamanda bazal ve indüklenen no sentezinin ayırıcı tanısını koydururlar. Kalsiyum ve Kalmodulin etkili olduğu bazal NO sentezi; sinir hücreleri, endotel hücreleri ve trombositlerde görülmektedir (45).

İndüklenebilen NO sentezi ise Kalsiyum ve Kalmodulin'den bağımsızdır. Bakteri endotoksinleri ve sitokinler burada etkili olmaktadır. Çoğunlukla makrofajlar ve düz kas hücrelerinde görülmektedir (44).

L-NMMA ve Aminoguanidin önemli L-arginin analoglarından ikisidir. NO sentezinde yarışmalı inhibitörler olup, her ikisinin sentezi sırasındaki afiniteleri farklıdır. L-NMMA tüm NOS izoformlarının nispeten seçici olmayanı ve diğer inhibitörlerin en sık karşılaştırıldığı prototipik NOS inhibitörüdür.

L-NMMA enzimin her iki biçimini eşit oranda inhibe ederken, aminoguanidin daha çok indüklenebilen NO sentaz üzerinde etkilidir. Aminoguanidin, hem bazal hem de indüklenebilir NOS aktivitesini inhibe ettiği, fakat indüklenebilir izoform için sadece 2 kat seçicilik gösterdiği bilinmektedir. Bu yolla insan plazmasında bulunan metil argininler, hemoglobin, özellikle LDL olmak üzere VLDL ve HDL gibi lipoproteinler NO yolunda fizyolojik düzenleyici olarak rol oynayabilmektedir (45).

Nitrik oksit yağda çözünerek hücre membranından kolayca geçebilen, son derece labil renksiz bir gazdır. Hedef hücrelerinin plazma zarından doğrudan difüzyonla hücre içine girebilmektedir. Oksijensiz ortamda suda çözünmektedir. Oksijen ve su varlığında hızlıca oksitlenerek nitrit ve nitratlara dönüşmekte, bu şekilde saatlerce stabil kalabilmektedir (46).



Şekil 4.4.1.1. Vasküler Nitrik Oksit (44).

Kandaki yoğun formu nitrat iken su ve plazmada nitrite dönüşmektedir. Bu bakımdan kandaki nitrat konsantrasyonu (30 mikromol/litre) nitrit konsantrasyonuna kıyasla 100 kat daha fazladır. Septik şokta ise farklı olarak nitrat ve nitrit konsantrasyonları yüksek bulunur. Bu sebeple araştırmaların büyük kısmında NO'nun metabolitleri olan nitrit ve nitratın konsantrasyonları farklı örneklerde (maternal plazma, serum, idrar, amnios mayii, plasenta, umbilikal venöz kan, beyin-omurilik sıvısı) çalışılmıştır (47).

Nitrik oksit hem içeren proteinler üzerinden yıkılarak uzaklaştırılır. NO aynı zamanda diğer çeşitli nitrojen oksitlere yükseltgenir ve sülfidril grubu içeren GSH, sistein, albümin gibi maddelere, yapısında hem maddesi içeren proteinlere ve miyoglobine bağlanarak gerektiğinde bu maddelerden taşıyıcı olarak yararlanmaktadır (48).

Özellikle Hemoglobin NO için çok etkili bir inaktifleştiricidir. NO'nun hemoglobine ilgisi oksijene olan ilgisine oranla 3000 kat fazla olduğundan solunumda oksijen ile birleşmeden önce hemoglobin ile bağ kurmaktadır (49). Hemoglobinle reaksiyona girerek nitrata (NO₃-) dönüşerek idrarla atılmaktadır. NO metabolitlerinin atılımı böbrek yoluyla 5-8 saatte gerçekleşmektedir (50).

Nitrik oksit damarlarda düz kas hücresi içinde guanil siklazı etkinleştirerek guanosin tifosfattan, c-GMP oluşmasına yol açar. Daha sonra intraselüler Kalsiyum ve miyozin hafif zincirlerinin defosforilasyonu azalır ve vazodilatasyon gerçekleşir (44).

4.4.1.2. Nitrik Oksit'in Fonksiyonları ve Fizyolojik Rolü

NO yarı ömrü oldukça kısa (20-30 sn) ve lokal etkili bir moleküldür. Sentez edildiği hücrelerin yalnızca çok yakınında etkili olduğundan parakrin hormonlara benzer özellik gösterir (47). Hemen hemen bütün organlarda farklı farmakolojik etkilere sebep olduğundan sistemik etkili bir hormon gibi de kabul edilebilir. NO'nun farmakolojik etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz:

1-Vazodilatör etki gösterir; damar tonusunun düzenlenmesinde etkilidir (44).

2- DNA sentezinde görev alan ribonükleosiddifosfat redüktaz enzimi üzerinde hız kısıtlayıcı etki yapar ve gen transkripsiyonu ve post-transkripsiyon işlemleri düzenler (41).

3- Pulmoner damarların tonusunu düzenler ve bronkospazmı azaltır. Ayrıca NO'nin akut solunum sıkıntısı sendromunda lezyonu geriletği gözlemlenmiştir (51).

4- Trombosit ve lökositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder. (50)

5- İstirahat durumunda kan akımının devamlılığında etkilidir. Ayrıca lokal ısı ve ultraviyole B ışınlarına karşı ciltteki vazodilatasyon yanıtından sorumlu olduğu görülmüştür (52).

6- Sindirim sistemi organlarında mukoza koruyucu olarak rol oynamaktadır (53).

7- NO'e bağımlı nonspesifik immünite sadece RES değil, RES dışı hücrelerde de yer alır (Hepatosit, damar düz kası, damar endoteli gibi). Vücudumuzda immünolojik bir filtre gibi görev yapan akciğer ve karaciğer gibi kan akımının fazla olduğu organlarda NO'e bağımlı nonspesifik bağışıklığın çok önemli yeri vardır. Akut ve kronik iltihapta NO'nin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NO iltihabi olay esnasında bazı proinflatuar maddelerin (eikonosoidlerin) üretimini uyarır ve Siklooksijenaz 1 ve 2'nin etkilerini artırır (45).

8- Sitokinlerce aktif hale getirilen makrofajlarda bakterisid etkisi bulunmaktadır (54).

9- Sıtma, Karahumma ve Tüberküloz gibi hastalıklarda sorumlu bakteri, mantar, helmint ve virüslere karşı koruyucu özelliği saptanmıştır (54).

10- Tümör hücrelerine sitotoksik etki ettiği görülmüştür. NO immün yanıtta önemli rol üstlenmiştir (46).

11- Ağrı hissinde önemli transmitterlerden biri olduğu düşünülmektedir (41).

12- NO ve glutamat miktar ve oranlarındaki dengelerin beyin gelişimi ve santral sinir sisteminde işlev bozukluklarında sorumlu olduğu düşünülmektedir. Parkinson ve Alzheimer ve gibi hastalıkların altında yatan sebepler arasında NO'e bağımlı bir fizyopatolojinin yer aldığı düşünülmektedir (41).

Glia hücreleri ve nöronlardaki NO sentezi, cGMP sentezi ve glutamat reseptör etkinleşmesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu sebeplerle santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olarak kabul görmektedir (50).

4.4.1.3. Nitrik Oksit'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

4.4.1.3.1. Nitrik Oksit'in Vazodilatör Etkisi

Sağlıklı vasküler endotel koagülan ve prokoagülan maddeleri sentez ve metabolize edebilen parakrin bir organdır. Asetil kolin, glutamat, bradikinin, ADP gibi fizyolojik uyarılar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetazı aktifleştirirler. Kalsiyum Kalmoduline bağlanmış olan bu enzim aktifleşince L-Arjinin ve oksijenin reaksiyona girerek L-Sitrullin ve NO'e dönüşümünü sağlar (48).

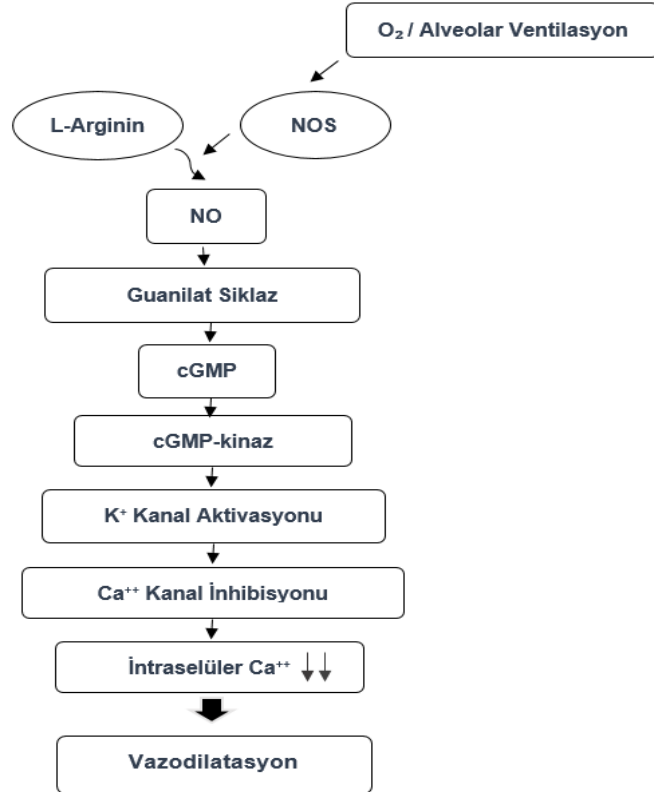
Endotelde sentez edilen NO çok küçük ve lipofilik bir molekül olduğundan vasküler düz kas hücrelerine diffüze olur ve lümeneye dağılır. Hem grubuna bağlanarak trombositlerde eriyebilen sitozolik guanilat siklaz enzimini aktif hale getirir. Aktifleşen sitozolik guanilat siklaz enzimi guanozin trifosfatı cGMP'a dönüştürür. Bu olay vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonu ile sonuçlanır ve hücre içi kalsiyum miktarı azalır. IIb/IIIa, İntegrin ve P-selektin gibi trombosit adezyon molekülleri etkisiz hale gelir (44,45).

NO salınımı endotel hücrelerinde bazal olarak devam ederken özellikle shear stress, vazokonstrüktör etkili ajanlar, kan basıncı ve pulsatil akımdaki değişimlere karşı da oluşabilmektedir. Sağlıklı endotele sahip koroner arterlerde NO, bu faktörlere karşı koruyucu bir denge ve tampon mekanizması olarak görülmektedir (55).

Endoteli sağlam damarlarda agrege trombositlerden salgılanan adenin nükleotidleri NO salınımını uyarak vazodilatasyona sebep olmaktadır. Burada NO'nun antiagregan etkisi ile denge sağlanmaktadır. Endotel disfonksiyonu olan damarlarda ise agrege trombositler salgıladıkları Serotonin ve Tromboksan A2 ile vazokonstrüksiyona sebep olmaktadır. Sağlıklı damarda görülen antiagregan etki ile oluşan denge durumu endotel disfonksiyonda sağlanamamaktadır (42).

Endoteli sağlam damarlarda NO ile lökosit adezyonu da engellenmektedir. Lökositler NO benzeri bir madde salgılayarak vazodilatasyonu sağlarlar. Trombosit aktive edici faktör, sitokin ve endotoksinler gibi çeşitli enflamasyon ajanları, adezyon molekülleri aracılığı ile lökositlerin aktivasyonu ve endotele lökosit kemotaksisi -lökositlerin inflamasyon alanına hareketi- gerçekleşmektedir. Aktive lökositler ise proteolitik enzimlerin salgısını başlatır ve oksijen molekülünü süperoksit anyon haline getirerek; hidrojen peroksit, hidroksil ve birçok toksik maddenin oluşmasına zemin hazırlarlar. Özellikle kalpte reperfüzyon hasarında bu toksik maddelerin rolü büyüktür (56).

Oksijen molekülü NO için inaktive edicidir. Ortamda bulunan bol miktarda oksijen serbest radikali damar düz kas hücrelerini alfa agonistlere hassas kılarak vazodilatasyonu azaltmaktadır. Damarlarda yetersiz NO sentezi vazodilatasyonu azalmakta ve antioksidan vitamin düzeylerini düşürmektedir. Buna bağlı olarak ateroskleroz ve vaskülopatiler gelişmektedir (47).



Şekil 4.4.1.3.1. Vazodilatasyonda Nitrik Oksit Yolağı (57).

4.4.1.3.2. Nitrik Oksit'in Antioksidan Etkisi

Yağda çözünür olup biyolojik membranlardan kolaylıkla geçtiğinden ve reaktivitesi düşük olduğundan, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipit radikallerle tepkimeye girmesi NO'e antioksidan bir etki kazandırır. Doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomunun ayrılması peroksidasyonu başlatır ve böylece yağ asiti zinciri lipit radikali haline gelir. Süperoksit ile NO arasındaki tepkime sonucu oluşan peroksinitrit, hidroksil radikali benzeri aktivite gösterir. Peroksinitrit, radikalik tepkimeleri başlatmaya ilave olarak biyomoleküllerin nitrasyonuna neden olur (6).

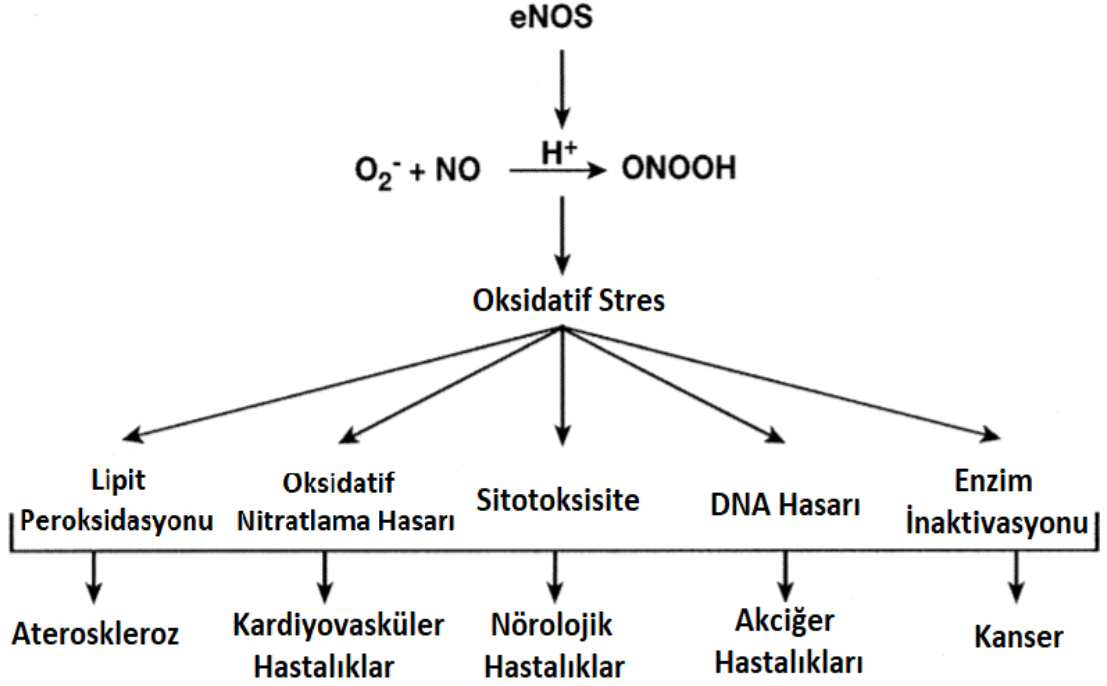
Normal matabolizma sonucu fizyolojik derişimde üretilen NO'u ortamdan temizlemekle görevli özel bir enzim yoktur. oksihemoglobin tarafından nitrata oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijenin bulunduğu ortamda NO stabil değildir ve derişiminin artması ile NO in oksidasyonu hızlanır.

NO derişiminin yükselmesi ile oksidasyonu da orantılı olarak hızlanmaktadır. Böylece çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri ortaya çıkmaktadır. Bu reaktif türler hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna yol açarak proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna neden olabilirler (58).

4.4.1.3.3. Nitrik Oksit ve Ateroskleroz

HT, DM, dislipidemi, obezite, sigara, ilerleyen yaş gibi faktörler endotel disfonksiyonuna zemin hazırlayarak; aterosklerotik sürece sürüklemektedir (59). Endotel disfonksiyonu ile vazospazm, trombosit ve lökosit agregasyonu, koagülasyon aktivasyonu, damar duvarında okside LDL artışı vb. olaylar ile koroner arter hastalığı gibi bu olayların zemin hazırladığı hastalıklar gelişmektedir. Bu hastalıkların patogeneğinde aterosklerotik süreç önemli rol oynamaktadır (59,60).

Endotel disfonksiyon sonucu NO ve prostaglandin, anjiyotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılmada etkili maddelerin üretimi azalır veya dengesizleşir (61).



Şekil 4.4.1.3.3. Nitrik Oksit Hasarı

Reaktif oksijen türleri AMİ patogenezinde önemli etkiye sahiptir (5). NO üretiminde bozulma ve ateroskleroza ek damar fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerini birçok farklı yolla meydana getirmektedir. Hidroksil radikalleri üzerinden gelişen hücre zarı ve çekirdek hasarı bunlardan ilkidir. Hidroksil radikali membranlardan kolayca geçmekte ve DNA molekülünün birçok bileşeniyle reaksiyona girmektedir. Özellikle purin ve pirimidin bazları ile deoksiriboz iskelette hasar oluşturmaktadır. İkincil olarak, endotel disfonksiyonu sonucu salınan vazoaaktif mediatörler ateroskleroza etkilidir (62, 63).

Artan koroner risk faktörleriyle gelişen bazı kimyasal reaksiyonlar sonucu endotel kökenli NO reaktif nitrojen türlerine dönüşerek biyolojik etkinliği bozulmaktadır. Ortaya çıkan bu ürünlerin nitratlayıcı ve okside edici özellikleri, protein ve enzim fonksiyonlarında yıkıcı etkiler geliştirmektedir.

Bu duruma örnek olarak SOO, NO ile reaksiyona girerek NO'in olumlu etkilerini engellemekte, ateroskleroza artırmaktadır. Ayrıca ROT tarafından uyarılan Metilarginin salınımıyla Homosistein ve NOS oluşumu engellenmektedir (60).

ROT'nin etkisiyle LDL oksidasyonu sonucu ateroskleroza anahtar rol oynayan okside-LDL oluşur. Okside-LDL makrofajlardan köpük hücre oluşumuna ve damar duvarından sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Sitokinler salındıkları damar çevresinde gözle görülür doku hasarı ve trombosit aktivasyonu geliştirerek hücre membranına doğrudan sitotoksik etki göstermektedir (64).

Miyokardiyat antioksidanlar tarafından söz konusu hasarların ertelendiği veya engellendiği bilinmektedir. AMİ seyrinde antioksidanların lipit peroksidasyonunu, trombozu ve miyokard hasarı azalttığı gösterilmiştir (5).

4.5. Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı ile tüketim hızı dengede kalmalıdır ve biyolojik sistemlerin sağlıklı işlevi için bu denge süreklilik arz etmektedir. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine kayması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikal oluşumundaki artışa ve/veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğe bağlı olarak görülebilir (65). Sağlıklı bir yaşamın devam ettirilebilmesi için organizmanın oksidan-antioksidan dengesinin korunması elzemdir.

Ateroskleroz patogenezinde oksidatif stres hipotezi oldukça önemlidir. Oksidatif stres ayrıca Diabetes Mellitus, sepsis, Respiratuar Distres Sendromu, Romatoid Artrit, Alzheimer gibi birçok hastalığın etiopatolojisinde ve yaşlılıkta artmış olarak bulunur. (65,66)

Oksidatif strese bağlı başlıca hasar mekanizmaları şunlardır;

- Lipit peroksidasyonu ve sonucunda membran fonksiyonlarında bozulma
- Protein modifikasyonu
- DNA hasarı
- Mukopolisakkaridlerin yıkımı
- Monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımı (67).

4.6. Total Oksidan Statü

Canlı sistemlerde, metabolizma esnasında sürekli serbest radikal oluşumu gözlenir. Serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine oksidan denir. Oksidanlar hedef molekülden elektron alma yeteneğine sahip olup hedef molekülün yapısını ve dolayısıyla işlevini değiştirerek hücre zarında, DNA, RNA gibi genetik materyallerde hasar yaratabilirler. Ayrıca enzimleri inaktive etmekte, proteinlerde glukasyona ve lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır (34).

Oksidanlar endojen veya eksojen olarak organizmada üretilirler. Serbest radikaller, ETS zincirinde, glikolat, monoaminoksidaz ve ksantin oksidaz aktivitesi aracılığıyla, atmosferdeki kirlenmelerde, ilaç ve ksenobiyotik metabolizmasındaki reaksiyonlarda ve geçiş metallerinin katalizlediği reaksiyonlarda meydana gelirler. Şiddetli egzersiz sırasında O₂ alımının artmasıyla oksijen tüketimi istirahat durumuna oranla 10 kat kadar artabilir. (68)

Toplam oksidan durumun artmasına ve oksidatif stresin neden olabileceği aşırı serbest radikal verimine yol açar (69). Enfeksiyon varlığında, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırmaktadır. Laktasyon, ateş ve açlık yağ depolarının kimyasal mobilizasyonu ile ultraviyole ışınlarla maruziyet ve sigara tüketimi ise eksojen oksidanlara kaynak olarak doku hasarına neden olmaktadır (34).

Total oksidan kapasitede en büyük pay sahibi endojen sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleridir. Vücutta normal veya patolojik olarak üretilen serbest radikaller sentez edildikleri yerde detoksifiye edilmezler ise zararlı etkilerini oluştururlar (12). Yaşlanma antioksidan kapasitenin aşamalı olarak azalması ve TOS'un artmasıyla ilişkilidir (7).

4.7. Total Antioksidan Statü

Antioksidan kapasite plazma ve vücut sıvılarında bulunan tüm antioksidanların kümülatif etkisini dikkate alarak, basit bir antioksidan toplamı yerine entegre bir parametre sağlar. Bilinen ve bilinmeyen antioksidanların kapasitesi ve bunların sinerjik etkileşimi değerlendirilir (72).

Normal koşullarda tüm organizmalar, serbest radikal potansiyeli ile mücadele eden antioksidan savunma sistemine sahiptir. Endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile gelişen oksidasyonu önemli ölçüde geciktiren veya tamamen ortadan kaldıran toplam antioksidan kapasite TAS ile tanımlanmaktadır.

Vücutta oluşan oksidasyonun tamponize edilmesinde plazmada bulunan antioksidan moleküller önemli rol üstlenmektedir. Kan, antioksidanların tüm vücuda ulaşımını sağlar (70).

Metionin, Sistein, Homosistein, Vitamin A, C, ve E, Melatonin, NADPH, Co Q-10, Ürat, Resveratrol, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, Taurin, S-Adenozil-L-Metionin, NO, GPX, SOD, CAT, TrxR, NOS, GSH, Hemoksijenaz-L Ve Eozinofil Peroksidaz veya farmasötik açıdan kabul gören tuzları ve esterleri bu grupta incelenmektedir (71).

Sağlıklı bireylerde Albümin, Ürik Asit Ve Askorbik Asit plazmadaki total antioksidan kapasitenin yaklaşık % 86'sını oluşturmaktadır. Plazmadaki toplam antioksidan etki oluştururken anahtar rol oynamakta olan serbest sülfidril grupları büyük oranda proteinlerden gelmektedir. Sülfhidril grupları (-SH) redoks durumunda çok sayıda enzimin, substratın, reseptörün ve transkripsiyon faktörünün hem yapı hem de işlevinde değişime neden olabilir (72).

β -karoten, A-tokoferol, Bilirubin, GSH ve flavanoidler gibi antioksidan durum komponentleri plazmada daha küçük miktarlarda bulunmaktadır. Plazmadaki bu farklı antioksidanlar işbirliği ile birbiri arasında etkileşim halinde bulunurlar. Bu etkileşim tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki oluşturur. Glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi söz konusu sinerjik etkiye örnek olarak verilebilir. Bu sebeple TAS ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler vermekte ve kanın antioksidan düzeyini saptamada toplam antioksidan statü ölçümü kabul görmektedir (10,72).

Hücrede antioksidan kapasite büyük oranda enzim sistemine atfedilirken, plazmanın antioksidan kapasitesi diyet kaynaklı ve düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar tarafından oluşturulmaktadır. Bu bileşikler, serbest radikalleri inaktive ederken hızla tüketilmektedir. Bu sebeple diyet ile alınarak yenilenmeleri önem taşımaktadır. TOS ve TAS arasındaki dengesizlik, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik hastalık ile doğrudan ilişkili bulunmaktadır (70,72).

Tablo 4.7. Total antioksidan kapasiteyi oluşturan moleküller (10).

Antioksidanlar	Relatif Aktivite	Konsantrasyon (μM)	Miktar (mmol Troloxeq/L)	Miktar(%)
Total sülfidril grupları	1.82	303-525	0.753	48.89
Vitamin C	1.36	28 - 85	0.077	5.00
Ürik asit	0.19	50 - 470	0.059	3.83
Vitamin E	1.00	12 - 45	0.029	1.88
Bilirubin	2.64	3 - 17	0.026	1.69
Diğer	-	-	0.596	38.71
Total			1.540	100

4.8. Antioksidan

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “Antioksidan Savunma Sistemleri” ya da “Antioksidanlar” adı verilir. İnsan vücudunun serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silahı antioksidan mekanizmalarıdır. Hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri etkisiz hale getirerek koruyucu etki gösterirler (73).

Pekçok ajanın antioksidan olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Antioksidanlar işlevlerine göre primer (SOD, GPx, Seruloplazmin vb.), sekonder (Vit E, Askorbik Asit, Ürik Asit vb.) ve tersiyer (DNA onarım enzimleri, Metionin Sülfoksit Redüktaz vb.) olarak gruplara ayrılmaktadır. İnsanda bulunan antioksidanlar ya vücut tarafından doğal olarak üretilir ya da dışarıdan alınırlar (74).

Hem endojen hem de ekzojen antioksidanlar serbest radikal süpürücü olarak hareket etmektedir. Bundan dolayı savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini de azaltırlar (9). Antioksidan sistemde ortaya çıkabilecek bir yetmezlik halinde dokular hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin etkilerinden uzun süre korunamazlar (75).

Antioksidanlar, belirli düzeyi aşmış oksidan moleküllere doğrudan etki ederek onları etkisiz hale getirirler. Aynı zamanda düşük derişimlerde organik moleküllerin serbest radikal mekanizmalı oksidasyonunu önleyici etkileri bulunur. Bu özellikleriyle, oksitlenebilir bir substratinkine kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulunduğunda, o substratın oksidasyonunu erteleyen ya da engelleyen maddeler olarak da tanımlanabilir (76).

Etkili bir antioksidanın iki özelliği vardır. Birincisi, serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşturmasıdır. İkincisi ise, oluşan yeni radikale komşu dokulara zarar vermeyen ve reaktif olmayan özellik kazandırmasıdır. Antioksidanlar, zincir reaksiyonlarını durdurarak veya ROT'ni ortamdan uzaklaştırarak lipit perokidasyonunun başlamasını engellerler (77).

Antioksidan terimi, serbest radikal oluşumunu geciktiren veya ortadan kaldıran tüm işlemleri kapsar. Biyolojik sistemlerde çeşitli antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Antioksidan moleküller hücrelerin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunurlar. Ömürleri çok kısa olmasına rağmen içerdikleri paylaşılmamış elektronlar nedeniyle serbest radikaller; lipit, karbonhidrat, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşmekte, hücre yapı ve organellerinde, bunların fonksiyonlarında önemli hasarlara yol açabilmektedir. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmakta ve savunmada öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır. Ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinogenlerin ve toksik radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir (78).

4.9. Hücrenin Antioksidan Savunma Sistemi

Serbest radikallerin etkinliği arttığında antioksidan sistem devreye girer. Antioksidan savunma sistemi kapasitesinin aşılmasıyla ROT ve RNT oluşumu gözlemlenir (9). Metabolizmada bu düzeyler dengede tutulmalıdır. SOD, GPx, GR, GST, CAT, TrxR ve NAD(P)H ve NQO1 antioksidan enzimlerdendir. Enzimatik antioksidanlar hücre içerisinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha etkilidir. Enzimsel savunma sistemi yetersizliğinde, düşük molekül ağırlıklı serbest radikal tutucuları devreye girerler. Lipit radikalleri ile etkileşerek reaksiyonların ilerleyişini engellemeye çalışırlar (77).

Antioksidanlar tarafından serbest radikal oluşumunun engellenmesi;

- 1) Uyaran reaktif türevlerin uzaklaştırılması,
- 2) Oksijenin uzaklaştırılması veya konsantrasyonunun azaltılması,
- 3) Katalitik metal iyonlarının uzaklaştırılmasıyla olmaktadır.

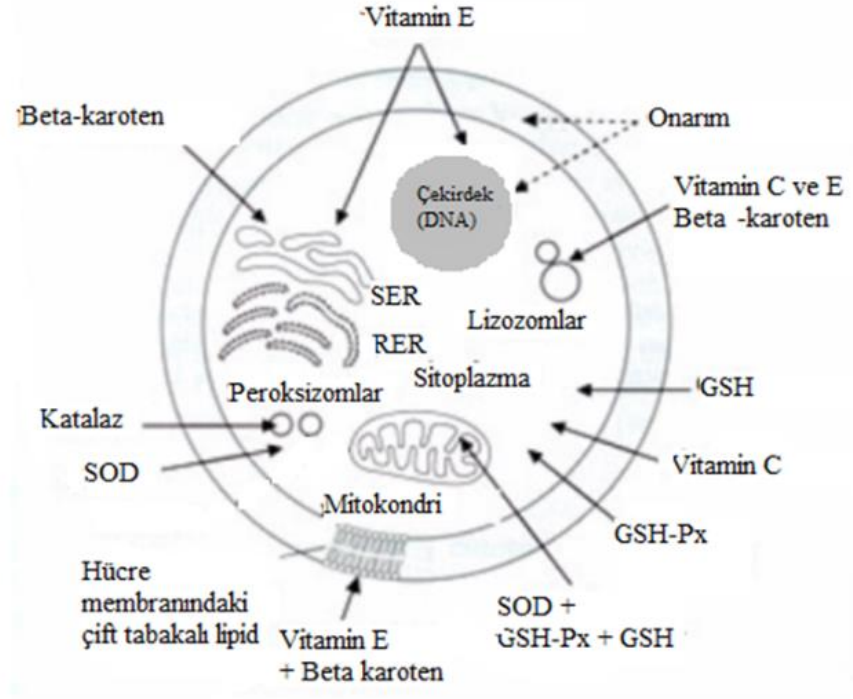
Antioksidanlarla serbest radikallerin etkisizleştirilmesi; toplayıcı, bastırıcı ve zincir kırıcı etkilerle sağlanmaktadır.

a)Toplayıcı etki: Antioksidanların serbest oksijen radikallerini tutarak reaktivitesi daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürmesi toplayıcı etki olarak adlandırılmaktadır. Küçük moleküller, trakeobronşial mukus ve antioksidan enzimler buna örnek gösterilmektedir.

b)Bastırıcı etki: Antioksidanların reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girmesi ve hidrojen aktararak bunların etkilerini azaltması veya etkisiz hale getirilmesidir. Vitaminler, antosiyanoidler, flavanoidler bu etkiye sahip antioksidanlardandır.

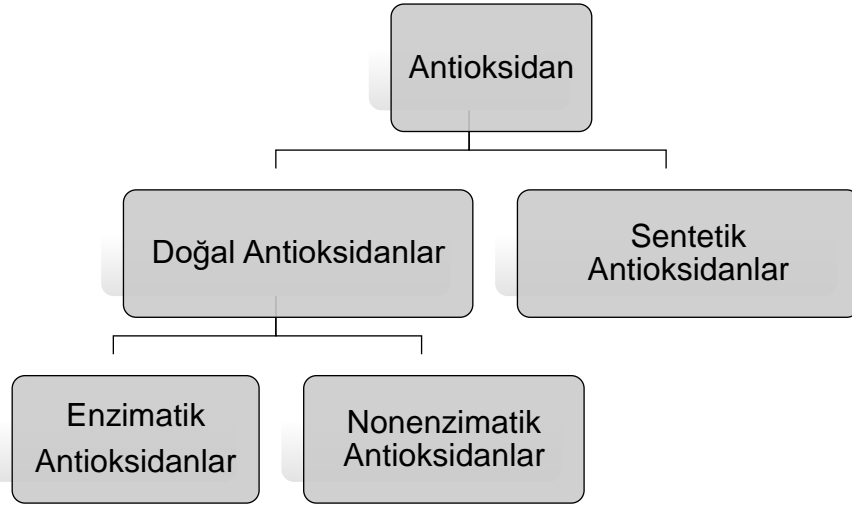
c)Zincir kırıcı etki: Antioksidanların serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlaması ve ardından zincirlerini kırarak radikallerin fonksiyonlarının engellenmesi zincir kırıcı etkidir. Mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin zincir kırıcı etki göstermektedir (71).

Antioksidanlar Şekil 4.9.a’da görüldüğü gibi hücrenin birçok organelinde meydana gelen oksidatif hasarı en aza indirmek için etki etmektedir



Şekil 4.9.a. Antioksidanların hücredeki etkileri (79).

(RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Granülsüz endoplazmik retikulum, DNA: Deoksiribo nükleik asit, SOD: Süperoksit dismutaz, GSH: Glutasyon, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz)



Şekil 4.9.b. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar ayrıca endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir.

ENDOJEN ANTIOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Tablo 4.9. Endojen Antioksidanların Sınıflandırılması

4.9.1. Endojen Antioksidanlar

4.9.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar; SOD, CAT, GPx, GR, GST, Mitokondrial Sitokrom Oksidaz, Hidroperoksidaz, TrxR, Eozinofil Peroksidaz, Oksijenaz-L ve NOS'den oluşmaktadır (8,80,81).

4.9.1.1.1. Süperoksit Dismutaz

Tüm hücreler için esansiyel bir enzim olarak süperoksit dismutaz (SOD), Reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur (8). Zincir tepkimelerin güçlü başlatıcısı olan süperoksitin O₂ ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Bu yolla süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Reaksiyon sonucu oluşan H₂O₂, CAT ve GPx yardımıyla ortadan kaldırılır, peroksinitrit oluşumunu engellenir. Hidrojen peroksit, diğer ROS'a çevrilmediği sürece toksik değildir (82).

4.9.1.1.2. Katalaz

Hidrojen peroksidin su ve oksijene dönüşümünü katalize eden CAT, hidrojen peroksidin dismutasyonundan sorumludur. Bu nedenle, H₂O₂ üretme yeteneğine sahip peroksizomlarda lokalizedir (%80) ve yüksek aktiviteli peroksizomların yoğun olduğu karaciğer, kan, kemik iliği, müköz membranlar, böbrek gibi organlarda bulunmaktadır. Kalp, beyin, iskelet kasları gibi diğer dokularda da düşük miktarlarda görülür. Katalaz, Her biri, bir hem grubu ile bir NADPH molekülü içeren dört protein alt birimden meydana gelmektedir (8,80).

4.9.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz

GPx tarafından katalize edilen tepkimelerde –SH grupları etkisiyle Hidrojen Peroksit suya, lipit peroksidleri de toksik olmayan alkollere indirgenmektedir. Elektronları glutatyondan hidrojen perokside aktarırken, indirgenmiş glutasyon redüktaz ile yenilenmektedir. Böylece lipit peroksidasyonunun başlamasını ve ilerlemesini engellemektedir. Sitoplazmada hidrojen peroksitten kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri koruyan önemli bir antioksidandır. GPx esas olarak sitozol ve mitokondrilerde bulunur ve peroksidomlar dışında oluşan H₂O₂'in dismutasyonunda görev alır. GPx, her biri bir selenyum atomu içeren dört protein alt biriminden oluşmaktadır (82,83).

4.9.1.1.4. Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, FAD içeren flavoprotein yapıda bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz ile katalize edilerek, hidrojen peroksit ve lipit peroksidlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyonun okside glutatyona dönüştüğü bilinmektedir. Okside olan bu yapı Glutasyon redüktaz enzimi ile tekrar kullanmak üzere glutatyona dönüştürülmektedir (71). Bu işlem NADPH'nin bir elektronunu okside glutasyonun disülfid bağlarına aktarılmasıyla gerçekleşir. Bu nedenle hücrede NADPH hasarını engellemek için gereklidir, temel kaynağı pentoz fosfat yoludur (8).

4.9.1.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Nonenzimatik antioksidanlar endojen ve ekzojen antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Endojen antioksidanlardan bazıları Glutasyon, Melatonin, Ürik Asit, Bilirubin, Albümin, Seruloplazmin, Koenzim Q 10, Selenyum, A-Lipoik Asit, Transferrin Ve Seruloplazmindir. Laktoferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Metionin, S-Adenozil L-Metionin ve Sistein de bu gruba dahil edilebilir. (81,82).

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz. Askorbik Asit (C Vitamini), A-Tokoferol (E Vitamini) ve β karoten vitamin eksojen antioksidanlara örnektir. Nonenzimatik ekzojen antioksidanların çoğu fenolik bileşiklerdir. Poliaminler, Metallothionin, Melatonin, NADPH, Adenozin, Hemosistein, Fitoöstrojenler, Lipoik Asit, Flavonoidler, Polifenoller, Taurin, Seruloplazmin nonenzimatik antioksidanlara diğer örneklerdir (82).

4.9.1.2.1. Glutasyon

Glutasyon, hemen hemen bütün ökaryotik hücrelerde sentezlendiğinden yüksek yoğunluklarda bulunan bir antioksidandır. Karaciğerde üretilmekte olup Hem sitosolde hem de organellerde bulunmaktadır. Hücreyi redoks durumunda hasardan korur ve detoksifikasyonda görev alır. GPx üzerine etki eden bir kofaktördür. GSH metabolizmasının diyabet, kistik fibroz, kanser gibi hastalıklar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hücre sinyal mekanizmasının düzenlenmesinde, eikosonoidlerin sentezlenmesinde, gen ekspresyonunda ve apoptozisde antioksidan olarak faaliyet gösterir (83).

4.9.1.2.2. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksi-triptamin), epifiz bezinden salgılanarak biyoritmi düzenler. Karanlık sırasında triptofandan sentezlenir.

Melatonin mitokondriyal olarak önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Oksijen radikalleri ve OH içeren reaktif azot türlerini doğrudan tutucu olarak hareket eder. Yüksek serbest radikal süpürme kapasitesiyle antioksidan enzimlerin ekspresyonu üzerinde etkilidir (84).

4.9.1.2.3. Ürik Asit

Ürik asit, kanın toplam antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısını oluşturduğu düşünülen, pürin metabolizması son ürünüdür. Hidroksil, süperoksit, peroksinitrit ve singlet oksijen radikallerini baskılar. Böylece lipid peroksidasyonunun önlenmesinde fizyolojik rol üstlenen güçlü bir serbest radikal süpürücüdür (85).

4.9.1.2.4 Bilirubin

Bilirubin, yaşlanarak parçalanmış eritrositlerin içerisinde bulunan hem proteinlerinin yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Karaciğer tarafından metabolize edilerek safra veya idrarla atımı sağlanır. Bilirubin peroksit radikallerini etkileyerek zincir kırıcı etki gösterdiğinden güçlü bir antioksidandır. Bilirubinün koroner arter hastalığı, aterosklerozis ve inflamasyona karşı önemli bir fizyolojik antioksidan olduğunu düşünülmektedir (86).

4.9.1.2.5. Albümin

Albümin plazmada bulunan en yaygın protein ve en etkili antioksidanlardan biridir. Vücut içerisindeki farklı bölümler arasındaki sıvının dağılımında ve ozmotik basıncın düzenlenmesinde kilit proteindir. Oksijen serbest radikallerine bağlanarak kontrol altına alır.

Albümin çok çeşitli maddeleri taşıyabilmektedir. Suda çözünürlüğü düşük olan yağ asitleri, nitrik oksit, çinko, bakır, gümüş, cıva, altın, vitamin B6, kalsiyum ve magnezyum bunlara örnektir. Bu maddelere bağlanması sayesinde albümin hem bu maddelerin kandaki konsantrasyonlarını zararsız düzeylerde tutar, hem de onların farklı bölümler arası ulaşımını sağlar (86).

4.9.1.2.6. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (Co Q10), insan vücudunda doğal olarak Fenil Alanin veya tirozin üzerinden sentezlenebilen vitamin benzeri bir bileşiktir. Aerobik solunum ve hücre solunumunda enerji üretiminde kullanıldığından hayati fonksiyonu bulunmaktadır. Co Q10, ubikuinol (indirgenmiş form) ve ubikinon (oksitlenmiş form) bileşikleriyle ailedir. (87)

4.9.1.2.7. α -Lipoik Asit

Lipoik asit, oksitlenebilir veya indirgenebilen iki tiol (kükürt) grubu içerir. α -Lipoik asit (1,2-ditiolan-3-pentanoik asit) ve α -Lipoik Asitin indirgenmiş formu Dihidrolipoik Asit (DHHLA) güçlü antioksidanlardır. α -Lipoik asit (LA), birçok enzim sistemi için bir kofaktördür. Enerji ve amino asit metabolizmasında yer alan temel mitokondriyal birçok enzim kompleksinin bir parçası olarak işlev gören belirli proteinlere kovalent bağlanır.

Diğer lipoik asit formu olan DHHLA süperoksit ve peroksil radikallerini süpürür. DHHLA ayrıca a-Tokoferolün (E vitamini) oksitlenmiş formunu, oksitlenmiş C vitamini veya oksitlenmiş Co Q10 yoluyla azaltabilir. DHHLA; Co Q10, C vitamini ve GSH dahil olmak üzere birçok önemli antioksidanın oksitlenmiş formlarını azaltma kapasitesine sahip güçlü bir indirgeyici maddedir (88).

4.9.1.2.8 Selenyum

Selenyum, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici fonksiyona sahip bir eser elementtir. Aminoasit sentezinde kullanılır. Selenosistein ve selenometiyoninin olarak adlandırılan bileşikler selenoprotein fonksiyonu için çok önemlidir.

İnsanlarda selenyum, glutatyon peroksidazlar gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırmak için kofaktör olarak işlev görmektedir. Böylece ROS oluşumu baskılanmaktadır. Eksikliğinde damar esneklik kabiliyeti azalır. Büyük dozlarda toksik olmasına rağmen, selenyum hayvanlar için gerekli bir mikro besin maddesidir (89).

4.9.1.2.9. Seruloplazmin ve Transferrin

Seruloplazmin karaciğerde sentez edilen, kanda başlıca bakır taşıyan proteindir. Sağlıklı insan plazmasında bakırın yaklaşık % 95'ini taşımakta olup Cu'ya geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır. Ayrıca eritrosit zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini aktif oksijen türlerinin zararlarından korur. Transferin hücrelere Fe⁺³ taşınmasından sorumlu bir taşıyıcı glikoproteindir. Demiri sıkıca fakat geri dönüşümlü olarak bağlar. Aynı zamanda Cu metabolizmasında önemli role sahiptir. Transferrin, serbest ferröz iyon konsantrasyonunu azaltarak antioksidan görev yapmaktadır. Ferröz iyon (Fe⁺²), hidrojen peroksidin çok fazla derecede toksik olan OH.[•]ye dönüşümünü katalizleyerek oksidatif strese sebep olmaktadır (65,89).

4.9.2. Eksojen antioksidanlar

Eksojen kaynaklı antioksidanları, vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki grupta sınıflandırabiliriz.

Tablo 4.9.3.9. Eksojen Antioksidanların Sınıflandırılması

EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR	ANTIOKSİDANLAR İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

4.9.2.1 Vitamin eksojen antioksidanlar

4.9.2.1.1. Askorbik asit (Vitamin C)

Sitozolda bulunan Vitamin C sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal tepkimelerine karşı ölçülen serum TAK'nin %5'ini oluşturmakta, indirgeyici ajan rolüyle hayati önem taşımaktadır. Güçlü serbest radikal tepkimelerini baskılayarak oksidatif hasara karşı etkin koruma sağlar (10).

Ozon, süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, peroksinitrit, nitrojen dioksit, ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini redükte ederek kolaylıkla temizler.

İndirgenmiş Vitamin E' nin antioksidan etkisini göstermesi için rejenere edilmesi sırasında koantioksidan olarak hareket eden Vitamin C ye ihtiyaç vardır. Kolajen, hormon, karnitin ve nörotransmitter biyosentezi için gereklidir (76,80,81). İnfluenza virüsü üzerinde etkisi kanıtlanmış olan L- Askorbik Asit, iyi bir anti-viral ajandır (90).

4.9.2.1.2 α -Tokoferol (Vitamin E)

Vitamin E, yüksek antioksidan kapasitesi ile hücre membranlarını radikalların oksidatif hasarından koruyan, yağda çözünen bir vitamindir. Bu vitamin, sekiz stereoisomeri olan bu bileşiğin insanlarda en biyoaktif formu α -tokoferoldür. α -tokoferolün membran yüzeyinde antioksidan etkisinin yanında, membran stabilizasyonunu sağladığı da bilinmektedir (82).

Hidroksil grubuna sahip olup, zincir kırıcı özellik gösterdiğinden lipid-peroksi radikale bir elektron vererek radikali zararsız hale getirir ve hücrelerin zarar görmesini engeller.

α -Tokoferol ile GPx birlikte tamamlayıcı bir etki göstermektedir. α -Tokoferol serbest radikalleri indirgeyerek, peroksitlerin oluşumunu engellerken, GPx oluşan peroksitleri ortadan kaldırmaktadır (71).

4.2.1.1.3. β -karoten (Vitamin A)

Karotenoidler suda çözünmeyen, Vitamin A'nın metabolik ön maddesi olarak bilinen, bitkilerde bulunan ve açık sarı-kırmızı renk veren pigmentlerdir. β -karoten karotenoidlerin en önemli alt üyesi olup yağda çözünmektedir ve retinada retinole dönüşür. Özellikle karanlıkta görüş için gereklidir. İleri derecede reaktif singlet oksijeni baskılayarak adipoz dokuda hasarı engeller. Önemli serbest radikallerle reaksiyon veren karotenoidlerin DNA, lipit ve proteinler üzerindeki oksidatif hasarı engellediği veya azalttığı bildirilmiştir. Böylece kanser ve ateroskleroz gibi hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilmektedir (82,91).

4.2.1.1.4. Folik asit (Vitamin B9)

Folik asit (Vitamin B9, Vitamin M) Vitamin B'nin suda çözünebilir önemli bir alt üyesidir. DNA sentezi, alyuvar üretimi ve sağlıklı vitamin B12 işlevi için gereklidir. Folik asit plazma homosistein seviyesini düşürmede etkilidir ve homosistein yüksekliğinin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Azalmış folik asit ve vitamin B12 düzeylerine bağlı olarak artan homosistein seviyesi, endotel fonksiyonunu bozarak NO salınımının azalmasına neden olmaktadır (92).

4.2.1.2. Sentetik Antioksidanlar

Gıdaların saklanması, işlem görmesi ve sindirimi sonucunda lipit serbest radikallerin miktarı yükselmektedir. Lipit peroksidasyonunu engellemek ya da geciktirmek için Antioksidan maddelerden yararlanılmaktadır. Bu nedenle özellikle gıda sanayinde ürünün tat, doku, renk kalitesini korumak ve raf ömrünü uzatmak için çeşitli katkı maddeleri kullanılmaktadır. Bu antioksidanlar sentetik antioksidanlar olarak isimlendirilirler. Kullanımı yaygın sentetik antioksidanlar; BHA, BHT, TBHQ, gallatlar ve NDGA'tir. Sentetik antioksidanların toksik olup besinlerle alınan doğal antioksidanlardan daha az etkilidirler (93).

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Olguların Demografik Özellikleri

Ekim 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Medipol Mega Hastaneler Kompleksi 'ne başvuran 25 yaş ve üzerinde MI tanısı almış yüksek Troponin-1 seviyeleri ölçülen 30 hasta birey (22 erkek, 8 kadın) ile vaka grubu ve 30 sağlıklı birey (22 erkek, 8 kadın) ile kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların gönüllü onam formu alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan tam kan ve elde edilen serumlar kullanıldı. Tam kanda Troponin I değerleri $> 0,01$ olan MI tanılı 30 yetişkin hasta ile değerleri $< 0,01$ olan sağlıklı 30 yetişkin kontrol grubunda çalışmaya dahil edildi. Çalışmada dışlama kriterleri vaka ve kontrol grupları için; 18 yaşından küçük olmak şeklinde belirlendi. Çalışmaya Medipol Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

5.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Çalışmamızda Medipol Mega Hastaneler Kompleksi Biyokimya Laboratuvarında; hasta ve kontrol grubundan elde edilen, kırmızı kapaklı düz tüplere alınan tam kan örneklerinin Troponin değerleri kaydedildi. Aynı saate ait alınan örneklerin 2400 rpm'da 10 dk santrifüj edilmesiyle ayrışan serumlarına ulaşıldı. Ayrılan serumlar Eppendorf tüplerine alınarak kullanılacağı güne kadar -80°C ' de saklandı. Analizler İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

5.3. Biyokimyasal Analizler

5.3.1. Troponin I Düzeyi Ölçümü

Acil servise başvuran, MI tanısı almış, cTnI düzeyi yüksek olan hastalardan alınan tam kan örneklerinden elde edildi. cTnI düzeyleri kemiluminesans immünometrik metot kullanılarak Immulite 2000 (Siemens/ DPC, USA) cihazında ölçüldü.

5.3.2. Total Nitrik Oksit Tayini

5.3.2.1. Deneyin Prensibi:

Nitrat, Vanadyum (III) Klorür ile nitrite indirgenir. Nitritle Sülfanilamidin asidik ortamda N-(1-Naftil) Etilendiamine Dihidroklörür ile reaksiyonu sonucu kompleks Diazonyum bileşiği oluşur. Oluşan bu renkli kompleks 540 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülür (94).

5.3.2.2. Gerekli Çözeltiler

- **0,3 M NaOH çözeltisi:** 0,6 g NaOH tartılır, bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml' ye tamamlanır.
- **% 10'luk ZnSO₄:** 5 g ZnSO₄ yada 8,9 g ZnSO₄.7 H₂O tartılır bir miktar distile suda çözülür ve üzeri distile su ile 50 ml tamamlanır.
- **1 M HCl:** 4,20 ml HCl çekilir ve üzeri distile su ile 50 ml ye tamamlanır.
- **VCl₃:** 0,4 g VCl₃ bir miktar 1 M HCl de çözülür ve üzeri aynı çözelti ile 50 ml' ye tamamlanır.
- **% 5 ' lik HCl:** 2,86 ml % 37'lik HCl çekilir ve üzeri distile su ile 25 ml ye tamamlanır.
- **%2'lik SULF(Sülfanilamid):** 0,5 g Sülfanilamid tartılır, 25ml % 5' lik HCl içerisinde çözülür.
- **%0,1'lik NEDD(N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklörür):** 0,025 g NEDD tartılır. Bir miktar deiyonize suda çözülür ve üzeri deiyonize su ile 25 ml' ye tamamlanır.

5.3.2.3. Deneyin Yapılışı

Doku homojenatı 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir. 80 ul süpernatant alınır, üzerine 80 ul 0,3 M NaOH ilave edilir. Oda sıcaklığında 5 dk beklenir. 80 ul % 10'luk ZnSO₄ ilave edilir. Vortekslenir. +4'de 14000 rpm'de 5 dk santrifüj edilir.

Üst faz alınır ve +4'de 14000 rpm'de 5 dk santrifüj edilir. İki adet deney tüpü anılır, kör ve numune olarak işaretlenerek aşağıdaki gibi çalışılır.

Tablo 5.3.2.3. Nitrik Oksit Deneyi Kontrol ve hasta kanlarının çalışma şekli

	Numune	Kör
Deprotezize Sıvı	80 ul	-
Distile Su	-	80 ul
VCl ₃	80 ul	80 ul
SULF	40 ul	-
NEDD	40 ul	-
30 dk 37 °C'de etüvde inkübe edilir.		

Köre karşı 540 nm'de absorban kaydedilir. Sonuçlar 53000 M⁻¹/cm⁻¹ ekstinsiyon katsayısı ile µmol/ L cinsinden hesaplanır.

5.3.3. Total Antioksidan Tayini

5.3.3.1. Deneyin Prensibi:

Tampon çözelti varlığında uygun pH altında ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) reaktifi; hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Oluşan çözelti koyu yeşil-lacivert arası bir renge sahiptir. Serum ilave edildiğinde serumun içerisindeki antioksidanlar mevcut ABTS radikallerini nötralize eder ve nötralizasyon miktarınca çözeltinin rengi açılır. 658 nm'de çözeltinin absorbanı ölçüldü. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorban -molarite verileri kullanılarak; numunenin total antioksidan molaritesi hesaplanıldı (10).

5.3.3.2. Gerekli Çözeltiler

R1:

0.4 Molar Asetat tamponu (pH:5.8): 5,44 g Na-Asetat (CH_3COOHNa) deiyonize su ile çözülerek 100 ml ye tamamlanır. 1,32 ml CH_3COOH çekilerek deiyonize su ile 100 ml ye tamamlanır. pH:5,8 olana kadar Na-Asetat(0,4M) üzerine asetik asit(0,4M) ilavesi yapılır.

R2:

(30mM Asetat Tamponu (pH:3.6) + 10mM ABTS reaktifi + H_2O_2 + %10 Etilen glikol)

30mM Asetat Tamponu (pH:3.6): 0,204 g Na-Asetat (CH_3COOHNa) deiyonize su ile çözülerek 50 ml ye tamamlanır. R1 için hazırladığımız 0,4 Molar CH_3COOH 'den 7,5 ml çekilerek deiyonize su ile 100 ml ye tamamlanır. pH:3,6 olana kadar Na-Asetat(30mM) üzerine asetik asit (30 mM) ilavesi yapılır. (50 ml CH_3COOH ve 35*250 ml CH_3COOHNa karıştırıldı ve pH:3,6 elde edildi)

10mM ABTS reaktifi: 0,274,5 g ABTS reaktifi tartılarak 30mM Asetat Tamponu (pH:3.6) içinde çözülerek 50 ml ye tamamlanır.

H_2O_2 : 13,9 μL H_2O_2 çekilerek 50 ml 30mM Asetat tamponu ve ABTS reagent içeren çözelti üzerine ilave edilir.

%10 Etilen glikol: 5 ml Etilen glikol 45 ml 30mM Asetat tampon, ABTS reagent ve H_2O_2 içeren çözelti üzerine ilave edilir.

(Hazırlanan çözelti 24 saat bekletilerek kullanılır. İlk önce su yeşili olan çözelti; bekledikçe koyu yeşil-lacivert rengini alır.)

Standart:

0,1 M Tris Tamponu (pH:8): 1,576 g Trizma HCl tartılarak deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanır. 1,211g Trizma Base tartılarak deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanır. pH:8 olana kadar Trizma Base (0,1M) üzerine Trizma HCl (0,1M) ilavesi yapılır.

(100 ml suya 100 ml Trizma HCl eklendi ve Ph 8,2 elde edildi)

1mM Potasyum heksosiyanoferat (C₆FeK₃N₆): 0,0329g C₆FeK₃N₆ tartılarak 0,1 M Tris Tamponu (pH:8) ile 100 ml'ye tamamlanır.

5.3.3.3. Deneyin Yapılışı:

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.3.3.3.' e göre çalışıldı. 96' lık platelere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları alındı.

Tablo 5.3.3.3. Total Antioksidan Deneyi Kontrol Ve Hasta Kanlarının Çalışma Şekli

	R1		R2		Standart		Serum	
	Küvet	Plate	Küvet	Plate	Küvet	Plate	Küvet	Plate
Numune	800 ul	100 ul	120ul	15 ul			96 ul	6 ul
Standart	800 ul	100 ul	120ul	15 ul	96 ul	6 ul		
Kör	800 ul	100 ul	120ul	15 ul				

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Antioksidan Molariteleri (TAS) numunenin absorbansı, standartın absorbansı ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplandı.

Numunenin Total Antioksidan Molaritesi=(Numunenin absorbansı/Standartın absorbansı)*Standartın Molaritesi

5.3.4. Total Oksidan Tayini

5.3.4.1. Deneyin Prensibi:

Serumda bulunan oksidanlar Fe^{2+} nın Fe^{3+} ya yükseltgenmesini sağlar. X-orange reaktifi Fe^{3+} ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır. 658 nm de absorbans ölçülmüştür. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorbans-molarite verileri kullanılarak; numunenin total oksidan molaritesi hesaplanmıştır (12).

5.3.4.2. Gerekli Çözeltiler:

Fox Solüsyonu (140 mM NaCl içinde 25mM Sülfirik asit): 2,05g NaCl tartılarak deiyonize su ile 250 ml ye tamamlanır.0,374 ml Sülfirik asit çekilerek 250 ml 140 mM NaCl üzerine ilave edilir.

R1:

150mM D-sorbitol: 5,1 g D-sorbitol tartılarak 187 ml fox solüsyonunun içine çözülür.

250µM X-orange: 0,036g X-orange tartılarak 150mM D-sorbitol içeren 187 ml fox solüsyonunun içine çözülür.

R2:

10mM 4-Hidroksibenzoik Asit: 0,035g 4-Hidroksibenzoik asit tartılarak 25ml fox solüsyonunun içine çözülür.

5mM Amonyum Fe₂+SO₄: 0,049g Amonyum Fe₂+SO₄ tartılarak 10mM 4-Hidroksibenzoik asit içeren 25 ml Fox solüsyonunda çözülür.

Standart:

50 ml 20 μ M H₂O₂: 3 deney tübünün herbirine 9,12 ml deiyonize su konur. İlk deney tübüne Stoktan (%35'lik H₂O₂) 0,88 ml H₂O₂ çekilerek 1.tübe, 1.tüpten 0,88 ml alınıp 2.tübe,2.tüpten 0,88 ml alınıp 3.tübe aktarılır. 3. tüpten 0,88 ml H₂O₂ çekilerek distile su ile 50 ml ye tamamlanır. (Taze hazırlanır.)

5.3.4.3. Deneyin Yapılışı:

2400 rpm 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılan kontrol ve hasta kanları tablo 5.5.10.3'e göre çalışıldı. 96'lık plate'lere yüklenen çözelti ve örnekler 658 nm dalga boyuna göre spektrometre de köre karşı absorbansları okundu.

Tablo 5.3.4.3. Total Oksidan Deneyi Kontrol Ve Hasta Kanlarının Çalışma Şekli

	R1		R2		Standart		Serum	
	Küvet	Plate	Küvet	Plate	Küvet	Plate	Küvet	Plate
Numune	675ul	225ul	30 ul	10 ul			105ul	35 ul
Standart	675ul	225ul	30 ul	10 ul	105ul	35 ul		
Kör	675ul	225ul	30 ul	10 ul				

Kontrol ve hasta gruplarımızın Total Oksidan Molaritesi (TOS) numunenin absorbanası, standartın absorbanası ve standartın molaritesi kullanılarak aşağıdaki gibi hesaplandı.

Numunenin Total Antioksidan Molaritesi= (Numunenin absorbanası/Standartın absorbanası)*Standartın Molaritesi

Oksidatif Stres İndeksi=TOS/TAS

5.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için GraphPad Prism Version 7.00 (GraphPad Software, San Diego, CA) programı kullanılmıştır. Serum TAK, TOS, OSİ ve NO seviyelerinin normal dağılım analizi Shapriro-Wilk testi kullanılarak yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında parametrik ve normal dağılım gösteren gruplar için T Test, normal dağılım göstermeyen gruplar için Mann-Whitney Testi kullanılmıştır. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

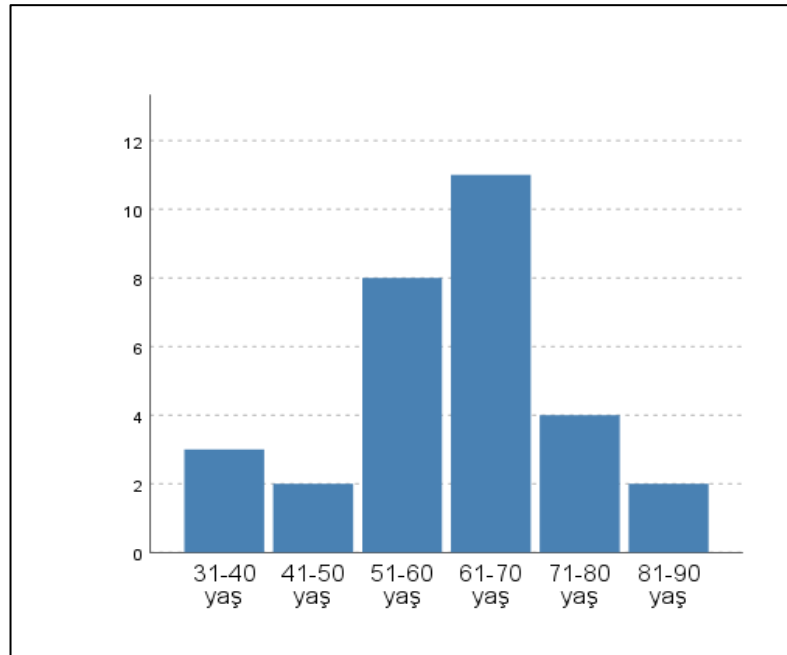
6. BULGULAR

6.1. Olguların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımları

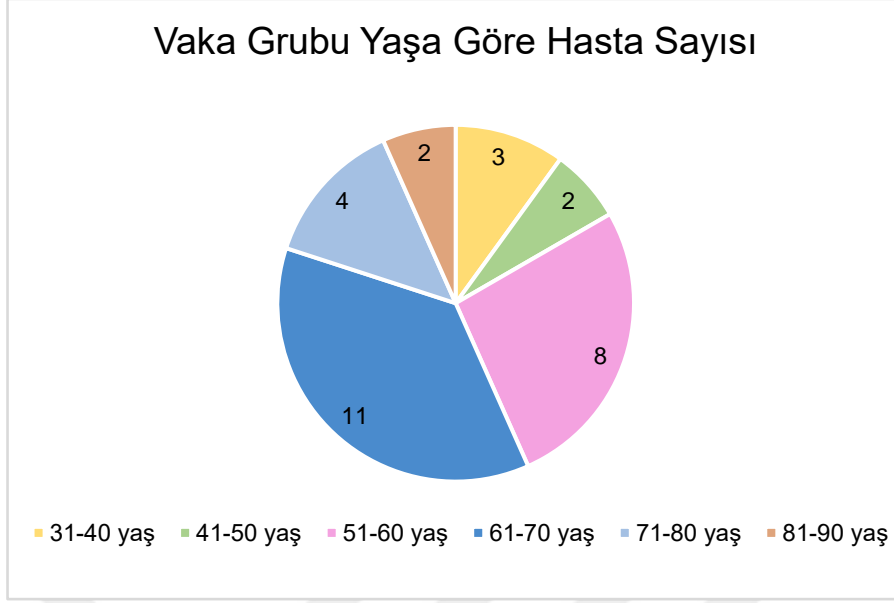
Kontrol ve MI gruplarına ortak biçimde; 22 erkek, 8 kadın dağılımı ile toplam 30 birey dahil edilmiştir. MI grubunda kadınların yaş ortalaması $70,63 \pm 12,30$ iken erkeklerin yaş ortalaması $58,55 \pm 11,37$ tir. Çalışmamızda olgular arasında MI tanısı almış erkek bireylerin kadın bireylere kıyasla daha erken yaşta buldukları görülmektedir.

Tablo 6.1. Kontrol ve MI Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Gruplar	Erkek		Kadın	
	Yaş ort. \pm Std S.	Grup içi birey sayısı (%)	Yaş ort. \pm Std S.	Grup içi birey sayısı (%)
Kontrol (n=30)	53,73 \pm 12,94	22 (%73,33)	61,63 \pm 12,35	22 (%73,33)
MI (n=30)	58,55 \pm 11,37	8 (%26,66)	70,63 \pm 12,30	8 (%26,66)

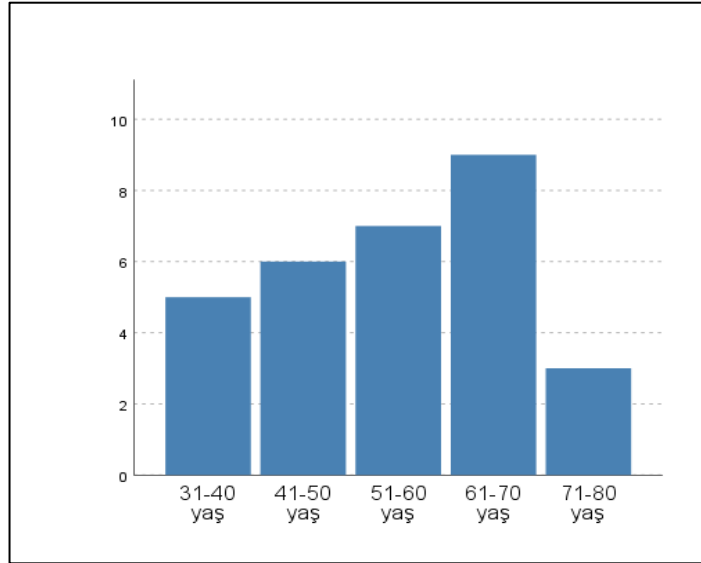


Şekil 6.1.1.a MI Grubunda Birey Sayısının Yaşa Göre Dağılımı

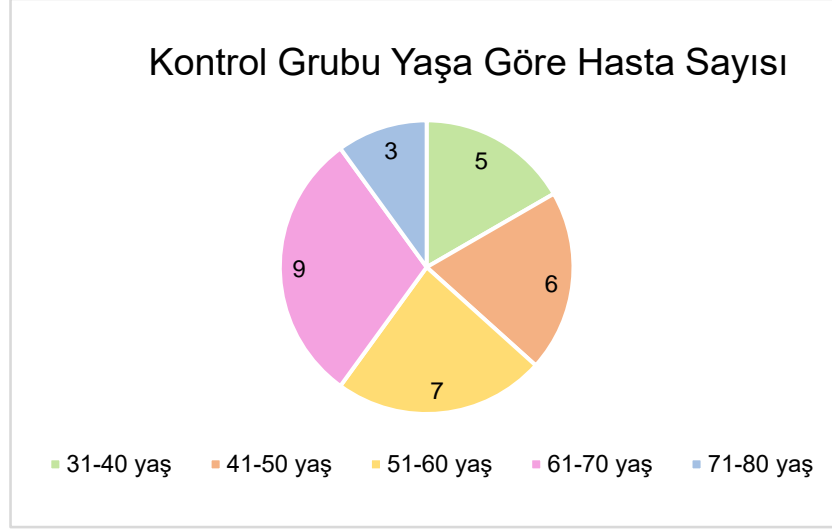


Şekil 6.1.1.B MI Grubunda Birey Sayısının Yaşa Göre Dağılım Grafiği

MI grubunda bulunan 30 olgunun yaşa göre kategorize edilmesiyle, bireylerin dağılımı Şekil 6.1.1.a ve Şekil 6.1.1.b ‘deki gibi gerçekleşmiştir. Çalışmamızda 51-60 yaş ile 61-70 yaş aralığında MI görülme sıklığının diğer yaş aralıklarına kıyasla arttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 6.1.1.C Kontrol Grubunda Birey Sayısının Yaşa Göre Dağılımı



Şekil 6.1.1.D. Kontrol Grubunda Birey Sayısının Yaşa Göre Dağılım Grafiği

Kontrol grubunda bulunan 30 olgunun yaşa göre kategorize edilmesiyle, bireylerin dağılımı Şekil 6.1.1.c ve Şekil 6.1.1.d'deki gibi gerçekleşmiştir. Hasta grubuna kıyasla homojen dağılım görülmektedir.

6.2. Kontrol ve MI Gruplarının Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması

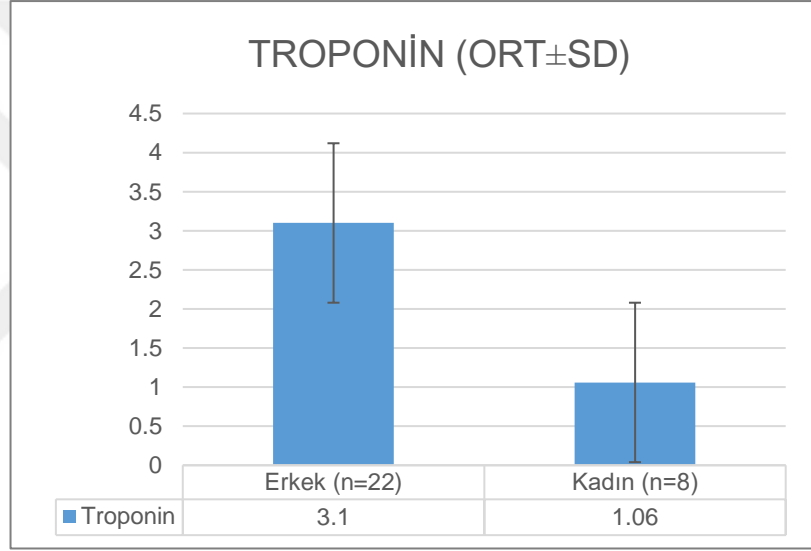
Tablo 6.2. Kontrol ve MI Gruplarının Troponin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Troponin (Ort ± SD)	P
Kontrol (n=30)	0,0095±0,00	
MI (n=30)	1,38±0,45	<0,0001*

6.3. MI Grubunda Cinsiyete Göre Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.3. MI Grubunda Cinsiyete Göre Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Troponin (Ort ± SD)	P
Erkek (n=22)	3,1±5,64	
Kadın (n=8)	1,06±1,28	>0.05



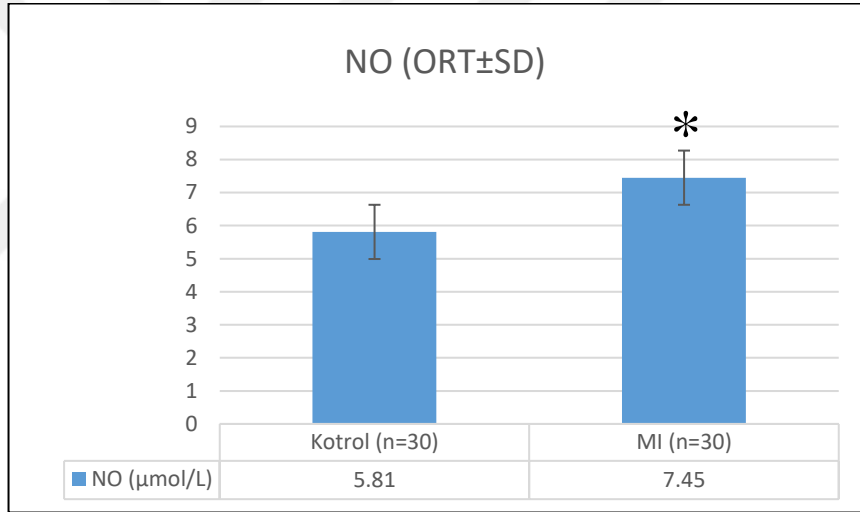
Şekil 6.3. MI Grubunda Cinsiyete Göre Troponin Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta bireylerde troponin değerleri cinsiyete göre kategorize edildiğinde, erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek değerler kaydedilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır.

6.4. Kontrol ve MI Gruplarında NO Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.4. Kontrol ve MI Gruplarında NO Değerlerinin Karşılaştırılması

	NO ($\mu\text{mol/L}$) (Ort \pm SD)	P
Kontrol (n=30)	5,81 \pm 1,60	
MI (n=30)	7,45 \pm 1,49	0,0001*



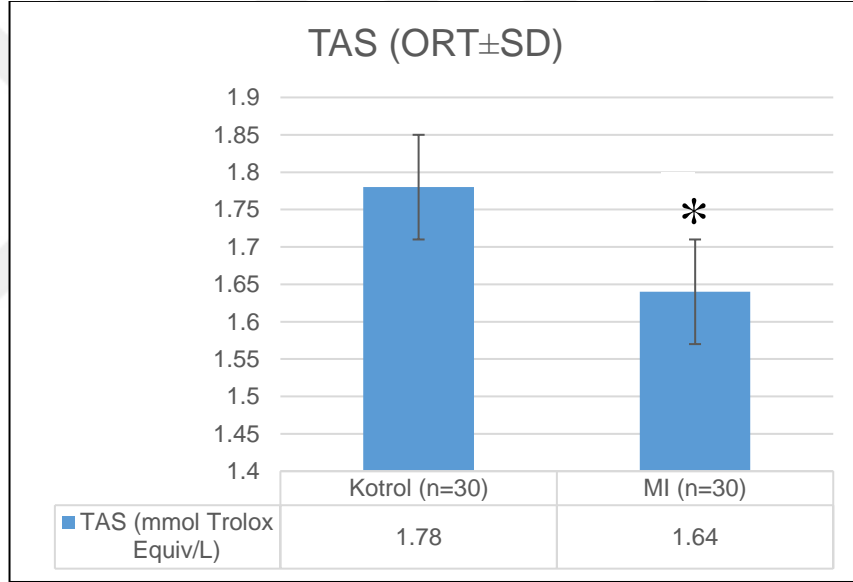
Şekil 6.4. Kontrol ve MI Grubunda NO Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 30 kontrol ve 30 MI grubunda yapılan NO değerleri Şekil 6.4. ve Tablo 6.4.'de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik söz konusudur.

6.5. Kontrol ve MI Gruplarında Total Antioksidan Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.5. Kontrol ve MI Gruplarında TAS (mmol TroloxEquiv/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

	TAS (Ort ± SD) (M)	P
Kontrol (n=30)	1,78±0,11	
MI (n=30)	1,64±0,19	0,0010*



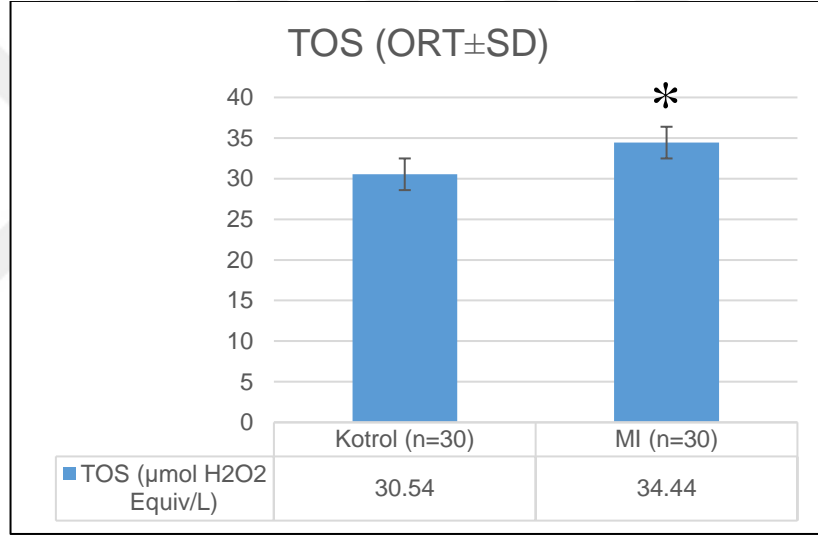
Şekil 6.5. Kontrol ve MI Gruplarında TAS (mmol TroloxEquiv/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil olan 30 kontrol ve 30 MI grubunda yapılan TAS değerleri Şekil 6.5. ve Tablo 6.5.'te görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir.

6.6. Kontrol ve MI Gruplarında Total Oksidan Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.6. Kontrol ve MI Gruplarında TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

	TOS (Ort \pm SD) (M)	P
Kontrol (n=30)	30,54 \pm 4,51	
MI (n=30)	34,44 \pm 5,63	0,0044*



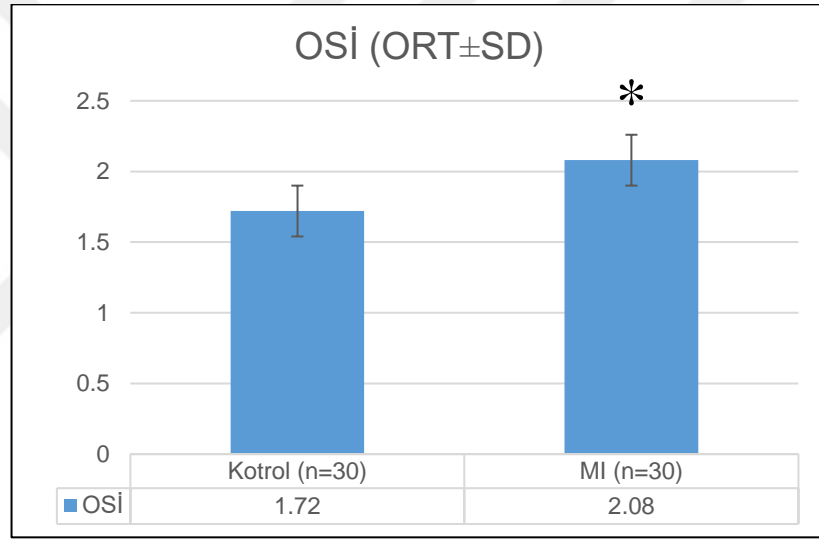
Şekil 6.6. Kontrol ve MI Gruplarında TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Çalışmamıza dahil olan 30 kontrol ve 30 MI grubunda yapılan TOS değerleri Tablo 6.6. ve Şekil 6.6.'de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlemlenmiştir.

6.7. Kontrol ve MI Gruplarının OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6.7. Kontrol ve MI Gruplarının OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	OSİ (Ort ± SD) (M)	P
Kontrol (n=30)	1,72 ±0,28	
MI (n=30)	2,08 ±0,30	<0,0001*



Şekil 6.7. Kontrol ve MI Gruplarının OSİ Değerlerinin Karşılaştırma Grafiği

Çalışmamıza dahil olan 30 kontrol ve 30 MI grubunda yapılan OSİ değerleri ve tablo 6.7. ve Şekil 6.7. 'de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir.

* P < 0.05: Kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak farklı.

7. TARTIŞMA

Günümüzde en sık görülen sağlık sorunlarından olan akut koroner sendromlar birçok hastalık için tek başına major risk faktörüdür. Ortak özellikleri aterosklerotik plağın ruptürü ile başlayıp koagülasyon mekanizmaları ile devam ederek, intravasküler tromboza ve arterlerde yetersiz kan akımına yol açmalarıdır (95). Ateroskleroz sadece bir lipit birikimi değil, düşük dereceli vasküler inflamasyon ile karakterize bir patoloji olarak değerlendirilmektedir (96).

Yetişkinlerde görülen AMİ kadınlara kıyasla erkeklerde belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Buna ek; AMİ teşhisi ile hastaneye başvuran kadınlarda lezyon ciddiyeti erkeklere kıyasla daha hafif görülmüştür (62). 2007-2008 yılları arasında hastaneye başvurarak MI tanısı almış, yaş ortalaması 64 ± 11.8 olan 413 bireyden 314 kadarı erkek, 99'u ise kadındır (97). Bunlara paralel bir başka çalışmada ise AMİ tanılı 61-80 yaş arası yetişkinlerde AMİ 451 kişi arasından 329'u erkek 122'si kadındır. 543 çalışmamızda hasta grubu olguları incelendiğinde, benzer şekilde 30 olgudan 22 si erkektir. Bu duruma etken olarak kadınlarda östrojenin koruyucu rolü düşünülmektedir.

Yaş ilerledikçe vasküler endotelial disfonksiyon oranı artmaktadır. Akut koroner sendromlu hastaların dahil olduğu bir çalışmada vakalar arasında erkeklere oranla kadınların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek görülmektedir. (35.6 ± 4.2 vs 34.7 ± 4.4 , $p = 0.002$) (98). Benzer şekilde AMİ geçiren 619 hasta cinsiyete göre gruplandırıldığında 457 erkek ve 162 kadın olgunun yaş ortalamaları sıra ile 60.5 ± 11.4 ve 68.1 ± 12.5 olup, kadınların yaş değerleri erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kadınlar erkeklerden daha ileri yaşlarda MI ile karşılaşmaktadır (99). Yine etken olarak kadınlarda östrojenin koruyucu rolü düşünülmektedir.

Araştırmamızda hastaneye başvuran MI'lı olgular arasında; erkeklerin yaş ortalaması $58,55 \pm 11,37$ iken kadınlarda ortalama değer $70,63 \pm 12,30$ dir. Bulgularımız da literatür ile benzerlik göstermekte, erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta MI'e rastlanmaktadır.

Troponin I, MI'ünde erken tanı ve risk sınıfını değerlendirmede duyarlı bir belirteçtir. Literatürde bir çalışmaya göre; olumsuz kardiyak olaylar ve mortalite görülme sıklığı preoperatif cTnI serum yükselmesi ile ilişkilidir (100). Benzer bir araştırmada kardiyovasküler cerrahi sonrası kısa süreli mortalite ve morbidite riskindeki artışın, cTnI seviyelerinin yüksekliği ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (101). cTnI düzeylerinin incelendiği bir çalışmada Postoperatif cTnI nin 1.5 ng / mL 'den yüksek bulunduğu hastalarda, 1.5 ng / mL 'nin altında olan hastalara göre ölüm riski altı kat artmaktadır (32,102). Çalışmamızda troponin düzeylerinin MI'lı hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş, artmış Troponin salınımı var olan olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.

Akut iskemik inme tanısı alan kişilerde ($n=18$) cTnI değerleri $0,16 \pm 0,19 \text{ ug/ml}$ olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda MI tanısı almış kişilerde ($n=30$) ortalama cTnI değeri $1,38 \pm 0,45 \text{ ug/ml}$ olup; cTnI değeri yüksek ve normal olan gruplar prognoz açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark görülmüştür. Bulgularımıza göre serum Troponin I yüksek değerleri kötü prognozla ilişkilidir.

13 ülkede 22.000'den fazla hastanın verilerini kullanıldığı geniş çaplı bir araştırmada yüksek hassasiyetli troponin konsantrasyonları incelenmiştir. MI'ü düşündüren semptomlarla acil servise başvuran, tanısal değerlendirmede şüpheli olan 13.047 kişilik bir çalışma grubu incelenmiştir. Geçmişte 3293 olgusu MI teşhisi almış bulunan hastalarda yüksek hassasiyetli Troponin I ortalamaları $3,6 (1,9-11.1) \text{ ng/L}$ olarak hesaplanmıştır. Troponin I yüksekliği MI ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (104).

Troponin değerinde yükseklik; MI tanısında karar düzeyi olarak belirlenen 99. Persantil RS' nin zeri Şeklinde tanımlanmaktadır. Troponin seviyelerinin incelendiği çalışmalarda cinsiyete özgü anlamlı fark bulunmaktadır. Erkeklerin kadınlara oranla yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir (105). Çalışmamız kanıyı destekler nitelikte olup; cinsiyete göre troponin seviyeleri incelendiğinde erkeklerde $3,1\pm 5,64$ ug/ml olan ortalama değer, kadınlarda $1,06\pm 1,28$ ug/ml'dir.

2018'de yapılan bir çalışmada troponin ile mortalite arasında anlamlı bir korelasyon olmamasına rağmen, mortalite saptanan hastalarda troponin seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle, CABG operasyonlarından önce cTnI değerlerinin normalleşmesinin ameliyat sonrası en iyi sonuçları doğuracağına inanılmaktadır (31).

Serbest radikallerin aktif oksijen türevleri olan oksidanlar hedef molekülün yapısını ve dolayısıyla işlevini değiştirerek hücre zarında, DNA, RNA gibi genetik materyallerde hasar yaratabilirler. Ayrıca enzimleri inaktive etmekte, proteinlerde glukasyona ve lipit peroksidasyonuna neden olmaktadırlar. MI'l ve koroner anjiyografi yapılan hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçlarına göre; MI grubunun TOS seviyeleri ortalama 6.0 ($4.4-20.8$) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L iken, kontrol grubundaki değer 4.1 ($3.7-4.6$) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L 'dir. Çalışmamızda benzer Şekilde MI grubunda ortalama değer $34,44\pm 5,63$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L iken, kontrol grubunda $30,54\pm 4,51$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L olup, MI'l hastaların yüksek oksidan seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (106).

Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin kontrolsüz oluşumunu engelleyen veya reaksiyonlarını inhibe eden moleküllerdir. Serumda düşük seviyelerde seyreden TAS koroner kalp hastalığı için risk oluşurmaktadır. 300 kişi ile gerçekleştirilen bir çalışmada TAS ortalamaları MI grubunda 2.40 ± 0.65 $\mu\text{mol/m}$ iken kontrol grubunda 4.08 ± 0.262 $\mu\text{mol/m}$ Şeklinde rapor edilmiştir. MI hastalarında TAS, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (107).

AMİ ile hastaneye başvuran hastalarda oksidatif stres, total oksidan ve antioksidan düzeyleri incelenmiş; oksidatif stresin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olup, total antioksidan kapasitesinin AMİ hasta grubunda anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (5). Fazendas ve arkadaşlarının olguları arasında bulunan 23 MI'lı vaka grubunda plazma toplam antioksidan kapasitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüştür (108).

Çalışmamızda TAS'den elde edilen sonuçlar mevcut çalışmalardaki bu raporların gözlemlerini doğrulamış; benzer şekilde total antioksidan seviyeleri MI grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hasta grubunda TAK $1,64 \pm 0,19$ mmol Trolox Equiv/L iken kontrol grubunda $1,78 \pm 0,11$ mmol Trolox Equiv/L değerleri ölçülmüştür.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AMİ sonrası ilk dönemde vitamin tedavilerinin antioksidan sistemi iyileştirdiğini ve oksidatif stres ve iltihaplanma sürecini kısalttığını belirtilmiştir (109). Bu çalışmalar, koroner kalp hastalığının patogenezinde antioksidanlar tarafından oksidatif stresi azaltmada ve iyileştirmede besin takviyesinin önemini göstermektedir.

Nitrik oksit endotelden salgılanan gevşeme faktörlerinin en önemlisi olup gerekli durumlarda vazodilatasyonu artırarak vasküler tonusun düzenlenmesinde kilit rol oynar. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkileri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (110). AMİ gibi iskemik kalp hastalıklarında NO'in enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar bulunmaktadır (111).

Artmış endotelial oksidatif stres ve inflamasyonla paralel olarak azalmış nitrik oksit sentezi endotelial disfonksiyona zemin oluşturmaktadır. Ayrıca, eNOS eksikliği, hipertansiyon, ventrikül hipertrofisi, ateroskleroz ve bunlarla bağlantılı diğer hastalıklara kapı aralamaktadır (112).

Hipertansiyon hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada serum NO düzeyleri ile ortalama arter basıncı arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Serum NO düzeylerindeki azalma, ortalama kan basıncı düzeyinde artış ile birliktelik göstermiştir (113).

Hastalardan ve kontrol grubundan başvuru sırasında alınan kan örneklerine ait MDA üzerinden ölçülen NO değeri ortalamaları kontrol grubu (n=30) için 8.79 ± 1.48 $\mu\text{mol/L}$, hasta grubu (n=22) için; 26.10 ± 4.53 $\mu\text{mol/L}$ şeklinde ölçülmüştür (2). Çalışmamızda ise ortalama NO değerlerinde kontrol grubu (n=30) için $5,81 \pm 1,60$ $\mu\text{mol/L}$, hasta grubu (n=30) için; $7,45 \pm 1,49$ değerleri ölçülerek; MI'lı hastalar için NO, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

OS indeksi, TOS'nün TAS'ye oranı olarak tanımlanan, kolayca ölçülebilir, düşük maliyetli laboratuvar parametrelerinden olup MI hastalarında risk ve ciddiyet değerlendirmesinde kullanılabilir. MI'lı ve koroner anjiyografi yapılan hastaların dahil edildiği bir çalışmaya göre; hastalığın şiddeti oksidatif stres indeksleri ile ilişkilidir. (106)

MI'lı hasta grubu 45 yaş ve altı ile 45 yaş üzerinde OSİ (AU) düzeyleri ayrı ayrı incelendiğinde (1,67 vs. 2,00) yaş ortalaması yükseldikçe OSİ değerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (114). Yine aynı çalışmada MI'lı hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda OSİ'nin anlamlı olarak yüksek seyrettiği görülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar mevcut çalışmalardaki bu raporların gözlemlerini doğrulamış OSİ ortalamaları hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak değişiklik göstermiştir. Hasta grubunda ortalama OSİ değeri $2,08 \pm 0,30$ iken kontrol grubunda $1,72 \pm 0,28$ AU şeklindedir.



8. SONUÇ

Sonuç olarak MI gibi akut koroner sendromlarda yüksek riskli bireylerin arter duvarında devam eden oksidatif süreci takip etmek için TAS ve TOS'nün değerlendirilmesi uygundur. Ayrıca NO artışı da akut koroner sendromlarda inflamasyon oluşumu görüşünü desteklemekte, oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması olarak düşünülmektedir. NO'in enflamasyon üzerinde nasıl bir etki gösterdiği halen tartışmalı bir konu olmakla birlikte, MI patogenezinde nitrit ve nitrat seviyelerinin hasta gruplarında yüksekliği dikkat çekmektedir. Akut iskemik inmeli hastaların büyük kısmında kardiyak patoloji saptandığından serum cTnI değeri yüksek saptanmış hastalarda kardiyak komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı, gerekli tetkikler planlanmalıdır. Kötü prognozlu hastalarda rutin tetkiklere serum cTnI düzeyleri de eklenebilir. Bu konuyu araştırmak üzere yeni çalışmaların planlanmasının gerekli olduğu kanısındayız.

Çalışmamızın temel kısıtlılıklarından biri az sayıdaki hasta ve kontrol olgularıdır. Başlangıçta hasta akut fazda iken kaydedilen ölçümlere ek daha sonra hastalığın evriminde periyodik aralıklı farklı zamanlarda biyobelirteçlerin sıralı ölçümlerine ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca, birden fazla bölmeden numune alınması hastalık süreci hakkında daha bilgilendirici olabilir. Laboratuvar aşamasında analiz koşullarındaki değişiklikler nedeniyle mutlak retansiyon süreleri çalışmadan çalışmaya değişiklik gösterebilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, koroner kalp hastalığının önlenmesinde, erken dönem çocukluktan başlayarak çocukluk, gençlik ve yetişkin yaşamı boyunca süregelen yaşam tarzının önemini vurgulamıştır. Bu nedenle, tütün, tuz, doymuş yağ ve kalori alımını kontrol etmenin, günlük yaşamda taze meyve ve sebzeler gibi zengin antioksidan kaynağı olan gıdaların tüketimini arttırmanın, düzenli fiziksel aktivite yaparak, sağlıklı vücut ağırlığına sahip olmanın hastalık yükünü önemli ölçüde azaltabileceğini belirtmiştir.