

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN

**DENEYSEL ATEROSKLEROZ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA L-ARGİNİNİN TAS, TOS VE OKSİDATİF
STRES İNDEKSİNE ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Referans no: 417002

Simla ÇOBANOĞLU

EDİRNE – 2011

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN

**DENEYSEL ATEROSKLEROZ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA L-ARGİNİNİN TAS, TOS VE OKSİDATİF
STRES İNDEKSİNE ETKİSİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Simla ÇOBANOĞLU

Destekleyen Kurum : TÜBAP


Tez No :

EDİRNE – 2011

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Simla ÇOBANOĞLU tarafından tez başlığı “Deneysel Ateroskleroz Oluşturulmuş Sıçanlarda L-Argininin, TAS, TOS ve Oksidatif Stres İndeksine Etkisi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 18/10/2011 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Erol ÇAKIR
JÜRİ BAŞKANI


Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN
ÜYE


Prof. Dr. Fatih ÖZÇELİK
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince her konuda bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren danışmanım Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Tıbbi Biyokimya AD Başkanı Prof. Dr. Erol ÇAKIR'a, Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyeleri Doç. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a ve Doç. Dr. Hakan ERBAŐ'a, dokuları histopatolojik olarak inceleyen Patoloji AD öğretim üyesi Doç. Dr. Őemsi ALTANER'e, Deney Hayvanları Birimi'ndeki çalışmalarında yardımcı olan Doktora Öğr. Selda UZGUR'a ve M.Sc. Özgür Dođa ÖZSOY'a ve diğer asistan arkadaşlarıma ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ATEROSKLEROZ	3
LİPİDLER	10
OKSİDANLAR VE ANTİOKSİDANLAR	16
L-ARGİNİN	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	27
TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	62
ÖZET	67
SUMMARY	69
KAYNAKLAR	71
ŞEKİLLER LİSTESİ	81
ÖZGEÇMİŞ	84
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABTS:	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
Apo:	Apolipoprotein
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
HDL :	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LCAT:	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL :	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL:	Lipoprotein Lipaz
NO:	Nitrik Oksit
NOS :	Nitrik Oksit Sentaz
O₂•:	Süperoksit Radikali
OH•:	Hidroksil Radikali
ONOO⁻:	Peroksinitrit
Ox-LDL:	Okside LDL
TAS:	Total Antioksidan Durum
TOS:	Total Oksidan Durum
VLDL :	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz; ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır (1). Ateroskleroz, sık görülen ve kompleks bir hastalık olup hasar oluşturucu uyarılar ile arteryel duvarın iyileşme yanıtı arasındaki birçok etkileşimler sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Hayatın erken evrelerinde başlayan ateroskleroz, endüstrileşmiş toplumlarda ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (3).

Koroner damarlardaki ateroskleroza bağlı daralma, yıllarca belirti olmadan yavaş yavaş gelişmektedir (1). Oluşan endotel hasarı sonucu endotel disfonksiyonu, kemotatik ve büyüme faktörlerinin sekresyonuna, subintimal bölgeye monositlerin göçüne, düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve matriks proteinlerinin sentezinin artmasına sebep olmaktadır (2). T lenfositlerin de katılmasıyla aterosklerotik prosesin başlangıcı olan yağlı çizgiler oluşmaktadır (2,4). Zaman içerisinde kolesterolün birikmesi, kompleks lezyonların gelişimine neden olmaktadır (5).

Aterosklerozda rol oynayan birçok risk faktörü vardır. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır (1). Değiştirilemez risk faktörleri; aile öyküsü, yaş, cinsiyet, değiştirilebilir risk faktörleri ise; hiperkolesterolemi, hipertansiyon, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), lipoprotein (a), hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, sigara içilmesi, obezite ve yaşlanmadır (6-10).

Oksidatif stresin de ateroskleroz patogeneğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (11). Dış orbitalinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip ve kısa ömürlü moleküller olan serbest radikaller, organizmada güçlü radikal reaksiyonları başlatarak biyomoleküllerin

oksidatif hasarına neden olurlar (12-14). Normal fizyolojik şartlar altında, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge vardır (12). Bazı durumlarda, oksidanların düzeylerindeki artışa ve/veya antioksidanların düzeyindeki azalmaya bağlı olarak oksidatif/antioksidatif denge, oksidatif yöne kayar ve birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olan oksidatif strese yol açar (12-14). Oksidatif stres, moleküler ve selüler doku hasarı olarak da bilinmektedir (15).

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeyleri, çeşitli analitik yöntemlerle ayrı ayrı ölçülebilir (16). Bununla birlikte, son yıllarda serum veya plazmadaki oksidanları ve antioksidanları total olarak ölçen daha pratik metodlar geliştirilmiştir. “Total oksidan durum (TOS)” ve “total antioksidan durum (TAS)” olarak ifade edilen bu ölçümler, oksidan ve antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinden daha kolay ve ucuza mal olmaktadır (17-19).

Bazik bir amino asit olan L-arginin, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi etkisiyle nitrik oksit (NO) oluşumunda da öncül bir maddedir. İnsan vücudunda arginin sitrulin, glutamat ve proteinlerin yıkılımı sonucu sentezlenmektedir. L-Arginin, aynı zamanda arginaz enziminin de substratıdır ve bu enzim yardımıyla ornitin ve üreye parçalanır (20,21). Hem L-argininin, hem de NO'in radikal toplayıcısı olarak fonksiyon gördüğü bildirilmiştir (22,23). L-Arginin verilışı başta kardiyovasküler sistem olmak üzere immun, ürogenital ve endokrin gibi birçok sistemler üzerinde olumlu etkilere sahiptir (24).

L-Arginin verilışinin çeşitli oksidatif parametreler ya da antioksidanlar üzerine etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (25,26). L-Argininin özellikle TAS düzeylerini arttırdığı da gösterilmiştir (25). Bununla birlikte, literatürde L-argininin serum TAS, TOS ve oksidatif stres indeksine etkisini birlikte gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. L-Argininin trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üzerine etkileri gösterilmesine rağmen, ateroskleroz indeksine etkisi bilinmemektedir.

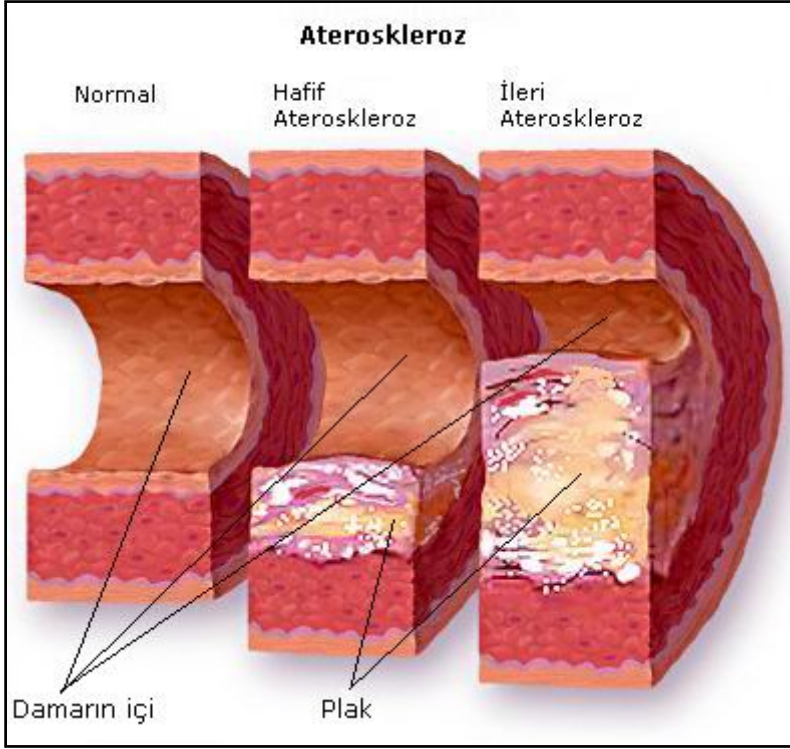
Bu çalışmada, L-argininin oksidatif stresin ve aterosklerozun önlenmesindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, deneysel ateroskleroz oluşturulmuş sıçanlarda L-argininin TAS, TOS, oksidatif stres indeksi (OSI), lipid-lipoprotein ve ateroskleroz indeksine etkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Tanım

Ateroskleroz; ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır. Bu darlık ve tıkanmalar lipidleri, fibroblastları, makrofajları, düz kas hücrelerini ve hücre dışı maddelerini içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelir. Ateroskleroz, sadece koroner damarları değil tüm arteryel yapıları tutabilen ve etkileyebilen multifaktöryel sistemik bir hastalıktır (Şekil 1) (1,27).



Şekil 1. Normal ve aterosklerozlu damar yapıları (27)

Ateroskleroz, gelişmiş dünyada başlıca morbidite ve mortalite nedenidir (28). Kanserden daha çok can kaybına ve ekonomik kayıplara neden olması, ateroskleroza daha da önemli hale getirmektedir (14).

Uzun bir süre, aterosklerozun intimada kronik lipid birikimi ile ilişkili ileri yaş dejeneratif patolojik değişimler olduğu kabul edilmiştir (29). Ancak, aterosklerozun mekanizması ile ilgili araştırmalar, aterosklerozun kronik inflamatuvar bir sendrom olduğunu göstermiştir (30,31).

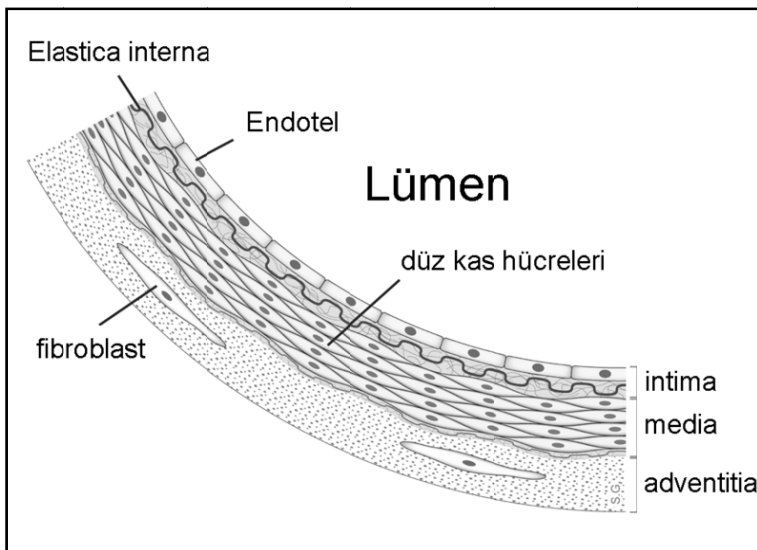
Etiyoloji

Vasküler hastalıklardan sorumlu moleküler mekanizmaların tanımlanmasında, günümüze kadar hızlı gelişmeler olsa dahi sanayileşmiş tüm ülkelerde ölümün başlıca ana sebebi hala ateroskleroz olarak kalmaktadır. Aterosklerozda rol oynayan birçok risk faktörü vardır. Bunlar değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır (1). Değiştirilemez risk faktörleri; aile öyküsü, yaş (erkekler için 45 yaş üstü olma, bayanlar için 55 yaş üstü olma), cinsiyet, değiştirilebilir risk faktörleri ise; hiperkolesterolemi, hipertansiyon, LDL konsantrasyonunun yüksek olması, HDL konsantrasyonunun düşük olması, lipoprotein (a) (Lp (a)), hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, sigara içilmesi, obezite, hiperhomosisteinemi, C-reaktif protein (CRP) ve yaşlanmadır (6-10).

Patogenez

Ateroskleroz, büyük ve orta boyuttaki damar duvarı içerisinde kolesterol birikmesiyle karakterizedir. Bu birikme, belirli hücre tiplerinin damar lümenini gitgide aşan ve kan akımını engelleyen proliferasyonuna neden olmaktadır (14). Bu süreç, hayatın erken evrelerinde başlayarak aterosklerotik lezyon gelişinceye kadar yıllarca sinsi bir şekilde sürebilmektedir (14,3). Aterosklerotik lezyon, kan akımının fiziksel etkileri ile bozulur, derin damar duvarı komponentleri kan akımına maruz kalır ve tromboz oluşur. Böylece kalp ve beyin gibi hedef organlara oksijen sağlanması bozulur. Azalmış kan akımına bağlı olarak kalp ve beyin fonksiyon kaybı, sırasıyla, kalp krizi ve inme olarak adlandırılır. Aterosklerozun bu iki klinik belirtisi, genellikle koroner damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık olarak bilinmektedir ve genel olarak kardiyovasküler hastalık olarak ifade edilmektedir (14,32).

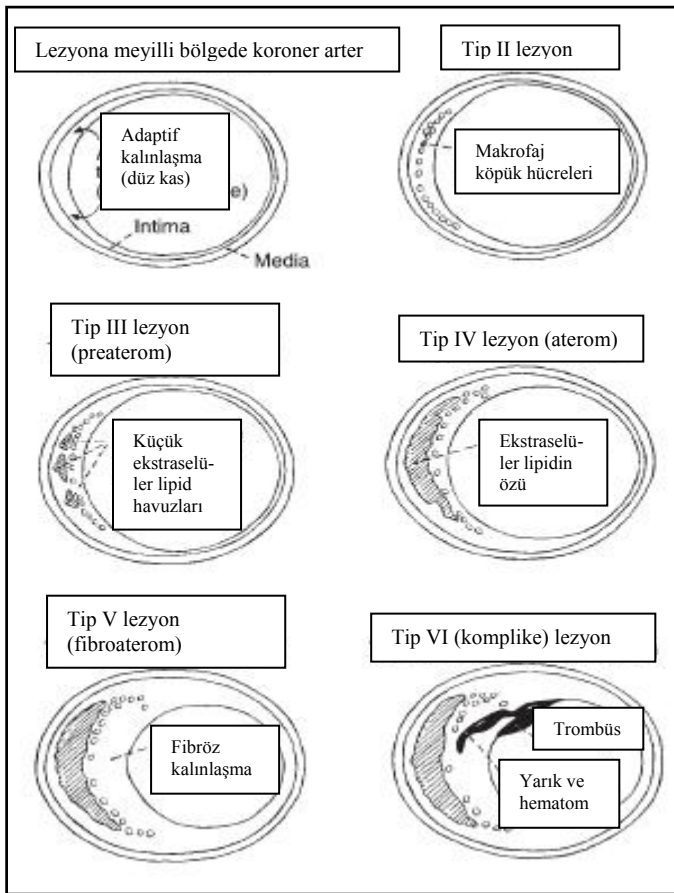
Aterosklerozun morfolojik özelliklerinden biri olan normal damar, damar lümenini saran iyi belirlenmiş ortak merkezli üç tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2) (14,33). Bu tabakaların her biri hücrelerin kompartmanlarını ve ekstraselüler matriksi ayırmaktadır. Lümeneye bitişik olan tabaka intima, orta tabaka medya ve en dış tabaka da arteriyel adventisya adını alır. Bu üç tabaka birbirinden, adventisyadan medyayı ayıran dış elastik lamina ve mediadan intimayı ayıran iç elastik lamina olarak bilinen elastin tabakalarıyla ayrılmaktadır. Endotelial hücrelerden oluşan tek bir tabaka arter lümenini kaplar. İntimada daha çok düz kas hücreleri bulunur. Endotel hücreler damar duvarının stroması ile kan akımının arasında fiziksel ve fonksiyonel bir bariyer oluşturur (14).



Şekil 2. Normal arter (33)

Ateroskleroz patogenezi arteriyel duvar hücreleri (endotelial hücreler, monosit kaynaklı makrofajlar ve düz kas hücreleri), kan hücreleri (monositler ve trombositler) ve plazma lipoproteinleri (LDL ve HDL) arasındaki etkileşimleri içerir (34).

Ateroskleroz, histolojik olarak plak adı verilen arteriyel lezyonlar biçiminde kendini gösterir. Aterosklerotik lezyonlarının morfolojisinde hastalığın erken, gelişen ve gelişmiş evrelerini gösteren altı major tip bulunmaktadır (Şekil 3) (14). Bu plakların histolojik sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir (35).



Şekil 3. Aterosklerozun değişen evreleri (14)

Lezyona eğilimli arter bölgelerinde intima kalınlaşması, en erken histolojik değişikliktir. Makrofajlar, lipid biriktirirken ‘yağlı çizgi’ adı verilen nodüler lipid birikinti bölgeleri halinde tip II lezyonlar oluşur. Bu yağlı çizgiler, lipid dolu makrofajlar veya köpük hücreleridir (14). Devam eden köpük hücre oluşumu ve makrofaj nekrozu, küçük ekstraselüler lipid havuzlarını içeren tip III lezyonları meydana getirir (1,14). Bu erken lezyonlar, genellikle 10 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Tip IV lezyonlarda, lipid çekirdeği arteriyel lümenin ince bir doku halinde ayrılır. Tip V lezyonlar ise, tip IV lezyonların fibröz

kalınlaşması ile kendini gösterir. Tip IV ve tip V lezyonlar başlangıçta koroner arterlerde, abdominal aortada ve karotid arterlerde bulunabilir (14). Tip IV lezyonlarının plak tipi aterom olup tip V lezyonlarının plak tipi ise fibroateromdur (1). Olgun tip VI lezyonları daha komplikedir (14) ve görünür ülserasyonlu, kalsifiye fibröz alanlarla karakterizedir (1,14). Bu tip lezyonlar arteriyel embolizasyon ile ilişkilidir (14).

Tablo 1. American Heart Association SAC/Steering Committee tarafından 10.07.1994'te onaylanan aterosklerozun histolojik sınıflandırılması ve aterosklerotik lezyon tipleri (35)

Nomenklatür ve esas histolojisi	İlerleme sırası	Esas büyüme mekanizması	En erken başlangıç	Klinik prezentasyon
Tip I (inisyal) lezyon İzole makrofaj, köpük hücresi	①			
Tip II (fatty streak) lezyon Tip II a, Tip II b Ekstrasellüler lipid havuzları belirmeye başlar	②	Büyüme kısmen lipid birikimi ile olmaktadır	İlk dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz
Tip III (intermediate, preateroma) lezyon Tip II değişimleri + ekstrasellüler lipid havuzları	③		Üçüncü dekattan itibaren	
Tip IV (ateroma) lezyon Tip II değişimleri + ekstrasellüler lipid yumakları	④			
Tip Va (fibroateroma) lezyon Tip Vb (Kalsifik/Tip VII) lezyon Tip Vc (Fibrotik/Tip VIII) lezyon Lipid yumakları + fibrotik tabaka veya multipl lipid çekirdekleri + kısmen kalsifik, kısmen fibrotik fibrotik tabakalar	⑤	Hızlanmış düz kas hücresi yapımı ve kollagen yapımında artış	Dördüncü dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz veya belirgin
Tip VI (komplike) lezyon Tip VIa, Tip VIb, Tip VIc, Tip VIabc Yüzey defekti, hematoma-kanama, trombus	⑥	Tromboz, hematoma		

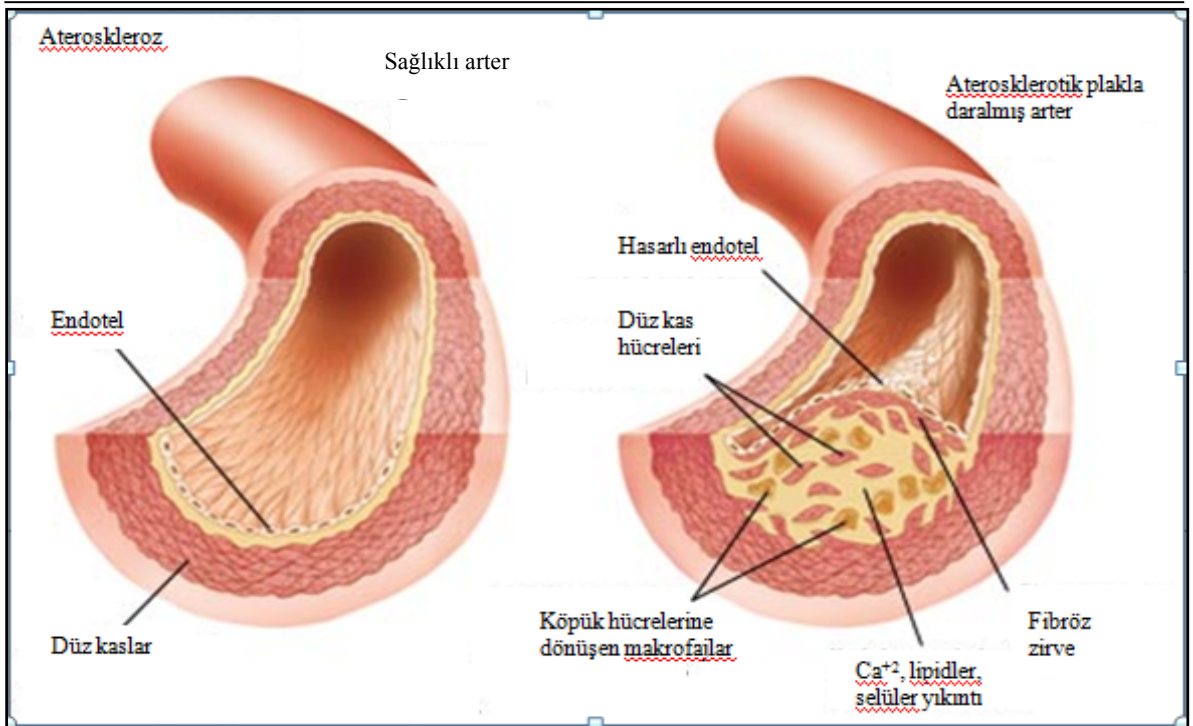
Olgun aterosklerotik plaklar, ruptür oluşması için zayıf ya da kuvvetli olarak kategorilendirilebilir (14). Zayıf plaklar, büyük bir lipid çekirdeği, ince fibröz bir yapı ve çok miktarda makrofajlar ve T hücreleri içerirken, kuvvetli plaklar daha küçük lipid çekirdeği, kalın fibröz bir örtü ve az miktarda inflamatuvar hücre içerirler (14,36). Zayıf plaklar yapısal olarak, kan akımının fiziksel kuvvetine yanıt olarak rüptüre daha meyillidir (14).

Aterojenez Hipotezi

Ateroskleroz patogenezi açıklamaya yönelik üç farklı hipotez bulunmaktadır. Birbirlerini destekleyen bu hipotezler zedelenmeye yanıt, tutulmaya yanıt ve oksidatif modifikasyon hipotezi olarak bilinmektedir (14).

1) Zedelenmeye yanıt hipotezi: Bu hipoteze göre, aterojenezdeki ilk basamak, normal vasküler hemostatik özellikleri değiştirecek çok sayıda kompensatuar yanıtı başlatan “endotelial zedelenme”dir. Örneğin, zedelenme, lökositler ve trombositler için endotelial yapışkanlığı artırır ve lokal vasküler antikoagülan ortamı prokoagülan ortama çevirir (14). Bir araya toplanan lökositler ve trombositlerden trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, sitokinler ve vazoaaktif ajanlar salıverilir. Bunlar düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve proliferasyonu ile karakterize olan bir inflamatuvar yanıtı başlatırlar. (14,37).

İnflamatuvar yanıtın başka bir komponenti arteriyel duvara makrofajların alınmasıdır. Bu makrofajlar, erken aterosklerotik lezyonun göstergesi olan lipid yüklü köpük hücrelerini oluşturmak üzere LDL kolesterolü alırlar (14). Lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu, makrofaj ve lenfosit toplanmasını devam ettiren bir inflamatuvar yanıtı sürdürür. Düz kas hücreleri mediadan proliferere oldukları intimaya göç ederler (14,38). Lezyon büyüdükçe lümeni daraltır ve kan akımı bozulur (Şekil 4) (14,39).



Şekil 4. Sağlıklı arter ve aterosklerotik plak içeren arter yapısı (39)

Lipid yüklü plakların rüptürü ve trombosit aktivasyonuna ve trombin oluşumuna yol açan maddelerin ortaya çıkması, kan akımının bozulmasına neden olan trombüs ile sonuçlanır. Bu durum, oksijen sağlanmasını bozar ve miyokart infarktüsüne yol açar (40,41).

Endotel hasarı, damar duvarında kronik inflamatuvar yanıtı başlatmakla birlikte, aterojenik lipoproteinlerin arter duvarına girişi, endotelyal fonksiyonun bozulmasına bağlı olmayabilir (14,42).

2) Tutulmaya yanıt hipotezi: Bu hipotez, lipoproteinlerin tutulmasının ateroskleroza başlatan olay olduğunu ileri sürer (14,43). Arteriyel duvarda lipoproteinlerin alıkonması, ekstraselüler matriksin komponentleri ile ilişkili görünmektedir. Aterosklozun erken evrelerinde, apolipoprotein B içerikli lipoproteinler arteriyel proteoglikanlar aracılığı ile arter duvarında tutulmaktadır (14).

Proteoglikanlarca bağlanmaya ek olarak, ekstraselüler matriksteki lipolitik ve lizozomal enzimler de bağlanmada rol oynarlar. Örneğin, lipoprotein lipaz in vitro ortamda LDL'nin yapışkanlığını artırır ve bu etki enzimatik aktiviteden bağımsızdır (14,43). Arter duvarında tutulan LDL, muhtemelen sfingomyelinaz etkisiyle mikroagregatlar oluşturur. Agregat haline gelmiş LDL, makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından alınır ve böylece köpük hücre oluşumuna neden olur (14). Aterosklozun birçok özelliği arteriyel duvar içinde LDL'nin tutulmasının ve proteoglikanlarla ilişkisinin artışına bağlıdır (14,43).

3) Oksidatif modifikasyon hipotezi: LDL doğal formunda aterojenik değildir (14). Oysa, modifiye olmuş LDL, çöpçü reseptör yolu aracılığıyla makrofajlar tarafından kolayca alınır. Oksidatif stres, okside-olmayan lipoproteinlere nazaran makrofajlar tarafından daha kolay alınan LDL oksidasyonuna neden olur (14,34). Kimyasal olarak modifiye edilmiş LDL, scavenger (çöpçü) reseptör denilen yolla makrofajlar tarafından kontrolsüzce ve daha hızlı alınır (34,44). LDL'yi çöpçü reseptör için bir substrat haline getiren modifikasyonlardan biri, LDL lipidlerinin oksidasyonu ve B-100 apolipoprotein (apo) modifikasyonudur (14). Oksidatif modifikasyon hipotezine göre, LDL lipidleri oksidasyona maruz kalır ve apo B-100'deki lizin kalıntıları modifiye edilir, böylece lipoprotein partikülünün negatif yükü artar (44,14). Apo B-100'ün bu modifikasyonu, LDL'nin çöpçü reseptör yolu aracılığıyla makrofajlar tarafından alınmasını artırır ve kolesterol yüklü köpük hücrelerini üretir (14). Köpük hücrelerinin birikimi, gelişmekte olan aterosklerotik lezyonun temelini oluşturur (14,45).

LDL oksidasyonu birkaç diğer proaterojenik olayla ilişkilidir. Örneğin, in vitro ortamda LDL oksidasyonunun ilk safhalarında, LDL lipidlerinin modifikasyonu apo B-100'de değişiklik olmaksızın gerçekleşebilir. Böyle modifiye edilmiş LDL “minimal modifiye edilmiş LDL” olarak adlandırılır ve bu LDL'nin hem düz kas hücreler hem de endotel hücrelerde inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olan monosit kemotaktik protein-1'in sentezini uyardığı gösterilmiştir (14). İn vitro ortamda, yoğun olarak okside olmuş LDL, okside LDL (ox-LDL) olarak adlandırılır ve monositler ve T lenfositler için kemotaktiktir. Ox-LDL, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ve immunojeniktir. İnflamatuvar hücrelerinin toplanması, LDL'nin sürekli oksidasyonuna yol açabilir (14,42).

LİPIDLER

Lipidler, organik çözücülerde çözünen ancak suda çözünmeyen, kimyasal olarak hidrolizlerinde yağ asitleri açığa çıkaran veya alkollerin yağ asitleri ile birleşerek oluşturdukları esterlerdir (1). Lipidler kimyasal yapılarına göre beş alt gruba ayrılır (Tablo 2) (46).

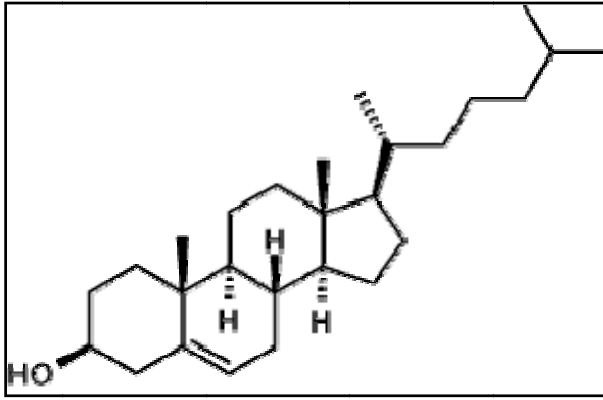
Tablo 2. Klinik önemi olan lipidlerin sınıflandırılması (46)

Klinik önemi olan lipidlerin sınıflandırılması				
Sterol Türevleri	Yağ Asitleri	Gliserol Esterleri	Sfingozin Türevleri	Terpenler
<ul style="list-style-type: none"> - Kolesterol ve kolesterol esterleri - Steroid hormonlar - Safra asitleri - Vitamin D 	<ul style="list-style-type: none"> - Kısa zincirli - Orta boy zincirli - Uzun zincirli - Prostaglandin 	<ul style="list-style-type: none"> - Trigliseridler, digliseridler, monogliseridler - Fosfoligliseridler 	<ul style="list-style-type: none"> - Sfingomiyelin - Glikosfingolipid 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamin A - Vitamin E - Vitamin K

Kolesterol

Tetrasiklik siklopentano-perhidrofenantren (steran) halkası içeren 27 karbonlu steroid bir alkol olan kolesterol, hemen hemen tüm hayvan hücre ve vücut sıvılarında bulunur.

Kolesterol, vitamin D, steroid hormonlar ve safra asitleri gibi moleküllerin sentezinde öncül maddedir (Şekil 5) (1,46,47).



Şekil 5. Kolesterolün yapısı (47)

Kolesterol, besinlerle vücuda alınabildiği gibi, daha küçük moleküllerden karaciğer ve diğer dokularda endojen olarak da sentezlenir. Tüm dokuların kolesterol sentezleme yeteneği olmasına karşın, sentezin hemen hemen % 90'ı karaciğer, bağırsak ve periferik hücrelerde gerçekleşir (46).

Kolesterol biyosentezi üç aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşamada, asetil KoA'lar 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA oluşturur. İkinci aşamada, 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA mevalonata indirgenir, daha sonra izopren birimlerine dönüşür. C₁₅ moleküllerinden iki tanesi birleşerek ikinci aşamanın son ürünü olan 30 karbonlu skualeni oluşturur. Kolesterol sentezinin üçüncü ve son aşamasında, skualenin bir dizi yükseltgenme-dekarboksilasyon reaksiyonu ile oluşan yapıdan, bazı yan zincirlerin çıkarılması ile 27 karbonlu kolesterol molekülü oluşur (1).

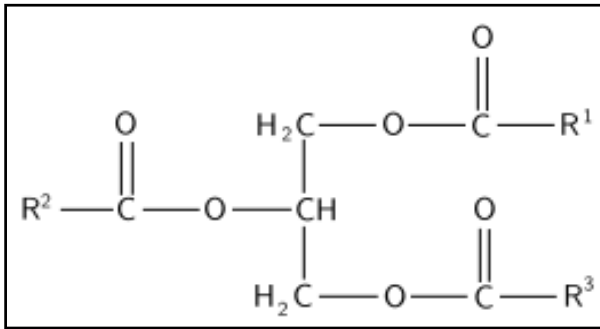
Kolesterol, dolaşıma başlıca VLDL şeklinde salınır. Bu olayda kolesterolün esterleşmesi, plazmadaki lipoproteinlerin lipid taşıma kapasitelerini arttırması ve esterleşmemiş (serbest) kolesterolün hücre içi toksisitesini önlemesi bakımından önemlidir (46). Reaksiyon, plazmada lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve hücre içinde açıl kolesterol açıl transferaz enzimleri ile katalizlenir (1,46). Kolesterol esterleri, plazmadaki kolesterolün %70'ini oluşturur ve LCAT tüm kolesterol esterlerinin oluşturulmasından sorumludur (46).

Lipoprotein kolesterolünün hücreye girmesi ile birlikte, kolesterol esterleri lizozomal asit lipaz ile hidrolize edilmektedir (1,46).

Karaciğere ulaşan kolesterol ya hiç değişmeden safraya salınır veya safra asitlerine metabolize olur. Günlük kolesterol üretiminin yaklaşık üçte biri safra asitlerine çevrilir. Safra asitleri glisin veya taurin ile konjuge edilerek safra kanallarına girer ve oradan ince bağırsağa ulaşır. Bağırsakta bazı safra asitleri, bakteriler tarafından dekonjugasyona uğratarak sekonder (ikincil) safra asitlerine çevrilirler. Safra asitlerinin % 90'ı, ileumdan geri emilerek portal ven ile karaciğere geri döner ve enterohepatik dolaşımı tamamlarlar (1).

Trigliseridler

Trigliserid (triaçilgliserol), gliserol ve üç yağ asidinden oluşan bir esterdir (46). Bunlar bitkisel ve hayvansal kaynaklı olabilir. Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan triaçilgliserollere sıvı yağlar, katı halde bulunan triaçilgliserollere ise katı yağlar denir. Trigliceridlerin üç açıl grubu da aynı olabilir, bunlar basit trigliceridler olarak adlandırılır. Açıl grupları farklı olduğunda karışık trigliceridler oluşur (Şekil 6) (48,49).

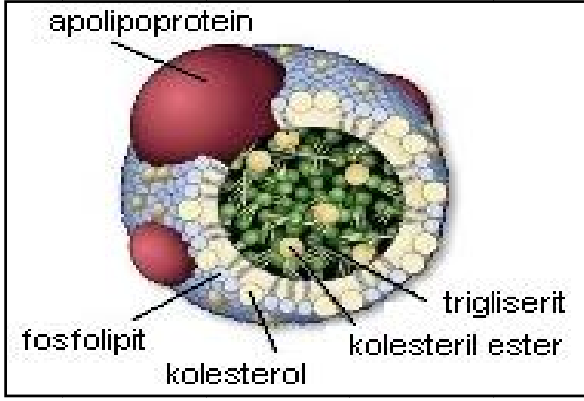


Şekil 6. Trigliceridin yapısı (49)

Trigliseridlerin sindirimi duodenum ve proksimal ileumda olur. Pankreatik ve intestinal lipazlarının etkisiyle safra asitlerinin varlığında gliserol, monogliserid ve yağ asitlerine hidroliz olurlar. Emilimden sonra trigliceridler bağırsak epitel hücrelerinde tekrar sentezlenerek kolesterol ve apo B-48 ile birleşerek şilomikronları oluştururlar. Daha sonra lenfatik sisteme salınırlar ve dolaşıma katılırlar (46,50).

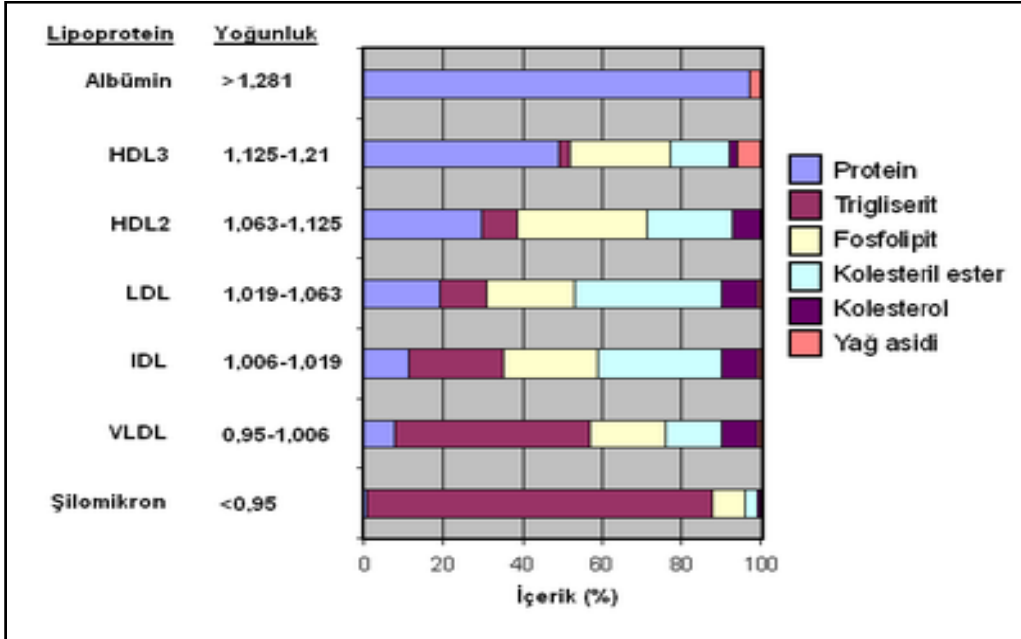
Lipoproteinler

Lipidler, sulu ortamlarda çözünememeleri sebebiyle plazmada lipoprotein olarak adlandırılan makromoleküler kompleksler halinde taşınırlar (1). Lipoproteinler merkezlerinde polar olmayan lipidleri (trigliseridler ve kolesterol esterleri) ve yüzeye yakın kısımlarında toplanmış daha polar lipidleri (fosfolipid ve serbest kolesterol) içeren küresel partiküllerdir (Şekil 7) (46,51). Yüzeylerinde bir veya daha fazla apolipoprotein olarak adlandırılan özgün proteinleri içerirler (46).



Şekil 7. Lipoprotein yapısı (51)

Lipoproteinler fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre beş ana sınıfa ayrılmaktadır. Lipoprotein kompleksleri farklı oranlarda lipid ve protein içermektedirler. Lipoproteinler ultrasantrifüjle yoğunluklarının farklılıklarına göre şilomikronlar, VLDL, ara yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL ve HDL olmak üzere ayrılırlar. HDL de HDL₂ ve HDL₃ alt fraksiyonlarından oluşur (Şekil 8) (46,52).



Şekil 8. Lipoproteinlerin yoğunluk ve bileşimleri (52)

Açlıkta, plazma trigliseridlerinin büyük bir kısmı VLDL'de bulunmaktadır. Toklukta ise şilomikronlar geçici olarak artmakta ve total plazma trigliseridini de arttırmaktadır. LDL, total plazma kolesterolünün %70'ini, HDL ise plazma kolesterolünün %20-30'unu taşımaktadır (46).

Lipoproteinler, eksojen yol, endojen yol, hücre içi LDL reseptör ve HDL ters kolesterol taşınması olmak üzere dört farklı yolla metabolize olabirler (46,53).

Eksojen yoldaki lipoproteinler diyet kaynaklıdır. Şilomikronlar, diyetle alınan trigliserid ve kolesterolün Golgi aygıtında bir araya getirilmesiyle oluşur ve sonra bağırsak villüslerinden dolaşıma verilirler. Yeni sentezlenmiş şilomikronların lipid içeriği başlıca trigliserid, protein içeriği ise apo B-48 ve apo A'dan oluşur. Dolaşıma katıldıktan sonra, HDL'den apo C'leri ve apo E'yi alırlar. Şilomikronların üzerinde bulunan apo C-II, endotel hücrelerinde bulunan lipoprotein lipaz (LPL)'ı aktifleştirir. Aktif LPL, trigliseridleri serbest yağ asitlerine hidroliz eder. Yağ asitleri albumine bağlanarak dolaşımda taşınır. Şilomikronlardan HDL'ye bir miktar fosfolipid ve apo A'ların taşınması gerçekleşir. Yeni oluşan şilomikron kalıntısı, karaciğerde endositoz ile hücre içine alınıp lizozomlarda hidrolize uğramaktadır (1,46).

Endojen yoldaki lipoproteinler karaciğer kaynaklıdır. Endojen olarak sentezlenen trigliseridler ve kolesterol, Golgi aygıtının sekretuar veziküllerinde paketlenerek hücre dışı boşluğa eksositozla verilirler ve dolaşıma yeni sentezlenmiş VLDL olarak katılırlar. VLDL'ler, trigliseridden zengin olup, partikül yüzeyinde apo B-100, apo E ve çok az miktarda apo C'leri içerirler. Şilomikron metabolizmasında olduğu gibi, VLDL'nin üzerinde bulunan apo C-II, LPL'ı aktifleştirerek VLDL trigliseridlerinin hidrolizine ve serbest yağ asitlerinin ayrılmasına neden olur. VLDL trigliseridlerinin, hidrolizi sırasında C apolipoproteinler tekrar HDL'ye taşınır, VLDL partikülleri ise VLDL kalıntılarına dönüşür. Bir kısmı karaciğer tarafından alınır, geri kalanı ise daha küçük yoğun, ara yoğunluklu lipoprotein partiküllerine dönüşür. Ara yoğunluklu lipoprotein, daha sonra LDL'ye dönüşür (1,54).

LDL yolunda plazma yüzeyinde bulunan özgül reseptörler, apo B-100'ü tanıyarak bağlarlar. LDL partikülleri biraraya gelerek endozomla hücre içine alınırlar. Endozomun asidik ortamından dolayı, LDL partikülleri reseptörlerinden ayrılmalarından sonra, reseptörler hücre yüzeyine geri dönerler. LDL ise lizozoma gider. Apo B-100, küçük peptidlere ve aminoasitlere parçalanır. Kolesterol esterlerinin hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol hücrenin ihtiyacına göre yönlendirilir. LDL, ekstrahepatik dokularda çöpçü reseptörler tarafından veya pinositoz ile alınabilir. Reseptörsüz alımın LDL düzeylerinin arttığı durumlarda söz konusudur. Bu alım doygunluğa ulaşmaz ve düzenlenmez. Çöpçü reseptörler tarafından ox-LDL'nin alınması da kontrol edilemez (46). Kolesterol esterleri ile yüklenmiş çöpçü hücreler aterosklerotik lezyonun ilk evresini oluşturmaktadır (50).

HDL ters kolesterol taşınım yolunda karaciğer ve bağırsaktan salınan fosfolipid, kolesterol ve apo A-I'den zengin öncül HDL partikülleri yüzey partiküllerinin ilavesiyle küresel parçacıklara dönüşmektedir. LCAT, kolesterolü kolesterol esterlerine çevirir. HDL'nin boyutu LCAT aktivitesi ve içinde biriken kolesterol esterlerinin miktarı ile ilişkilidir. HDL'nin taşıdığı kolesterol esterleri karaciğere üç yoldan biri ile girebilir:

- 1) Kolesterol esterleri HDL'den HDL reseptörleri ile alınır. HDL'ler taşıma işlemini sürdürmek için dolaşıma geri dönerler.
- 2) Kolesterol esterleri HDL'den apo B-100 içeren lipoproteinlere kolesterol ester transfer proteini aracılığı ile taşınırlar, daha sonra karaciğer tarafından bu lipoproteinler içinde alınırlar.
- 3) HDL'deki apo E, karaciğer scavenger (çöpçü) reseptör sınıf B tip I tarafından tanınır.

Bu yollar, hücrenel ve lipoproteine ait kolesterolün tekrar kullanımı veya atılımı için karaciğere döndüğü ters kolesterol taşıma yoludur (46).

Lipidlerin Aterosklerozdaki Rollerini

Hipertrigliseridemi, aterosklerozun değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bu faktör başlı başına da aterosklerozun gelişimini ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesini hızlandırabilir (55). Serum trigliserid düzeylerinin yükselmesi koroner arter hastalığı oranını artırır (56).

Erişkinlerde hiperkolesterolemi, koroner kalp hastalığı için risk faktörüdür (46). Hiperkolesteroleminin aterosklerozdaki rolü, dokudaki birikimi ve sistemik oksidatif stresteki artış ile ilişkilidir (57,58). Organizmadaki fazla kolesterol varlığı kolesterolün birikmesine neden olarak aterosklerotik plak oluşturur (59). Yapılan klinik çalışmalarla, hiperkolesterolemi tedavisi ile kardiyovasküler hastalık insidansının azaldığı gösterilmiştir (60).

Önemli bir risk faktörü olan major kolesterol taşıyıcısı LDL'den fazla miktarda kolesterolün makrofajlara aktarılması, aterosklerotik lezyonun göstergesi olan kolesterol ester yüklü köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur (59). Yapılan anjiyografik çalışmalarda başta LDL kolesterol düzeyinin azaltılması olmak üzere, lipid değiştirici tedavinin arter duvarına olan etkisi incelenmiş olup aterosklerozun gerilediği ya da ilerlemesinin yavaşladığı saptanmıştır (61). LDL'nin aksine, iyi kolesterol olarak da bilinen HDL, ateroskleroza karşı

koruyucu özelliklere sahiptir (62,63). En önemli rolü, tersine kolesterol taşıma yoluyla dokulardan kolesterolü uzaklaştırıp arter duvarını ateroskerozdan korumasıdır (63). HDL kolesterol düzeylerinde 1 mg/dL'lik artış koroner kalp hastalığı riskini erkeklerde %2, kadınlarda %3 oranında düşürmektedir (64).

OKSİDANLAR VE ANTİOKSİDANLAR

Son yıllarda, birçok hastalığın patogenezinin artmış serbest radikal aktivitesiyle ilişkili olduğu ortaya konmuş ve yaşlanmadan, kanser ve koroner kalp hastalıklarına kadar birçok durumun tedavisi için antioksidanların rolüne dikkat çekilmiştir (65). Oksidatif stresin ateroskeroz ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rolü bulunmaktadır (11).

Serbest radikal, dış orbitalinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip ve kısa ömürlü bir moleküldür (12). Metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen reaktif oksijen türleri, organizmada, güçlü radikal reaksiyonları başlatarak biyomoleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar (12-14).

Serbest radikaller başta mitokondriyal elektron transport zinciri olmak üzere peroksizomlarda, ksenobiyotik metabolizmasında, fagositik aktivasyon reaksiyonlarında, sitokrom P-450 enzimi aktivasyonu, çeşitli sentez ve yıkım reaksiyonlarında üretildikleri gibi ve hava kirliliği, ultraviyole ışınması ve toksikasyonlar gibi çevresel faktörlerin etkisiyle de üretilebilir (66). Süperoksit radikali (O_2^{\bullet}), hidroksil radikali (OH^{\bullet}) ve NO gibi serbest radikaller ortaklanmamış elektron içerirler ve güçlü oksidanlardır. Hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) serbest olmayan radikallerdir, ama yine de okside edebilme özelliğine sahiptirler (12).

H_2O_2 ve O_2^{\bullet} tek başlarına lipidleri, nükleik asitleri ve şekerleri direkt olarak okside edemezler. Fenton reaksiyonu ve/veya demir ile katalizlenen Haber-Weiss reaksiyonu ile oluşan OH^{\bullet} ve bundan kaynaklanan radikaller, reaktif oksijen türlerinin en zararlısıdır ve biyomoleküllerin oksidatif hasarından sorumludurlar. Okside olmuş moleküller ya radikal zincir reaksiyonlarına neden olacak yeni radikaller meydana getirirler ya da antioksidanlar tarafından nötralize edilirler (67,68).

Radikallerin yüksek kimyasal reaktiviteleri sebebiyle lipidler, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve karbonhidratlar gibi birçok önemli moleküle reaksiyona

girerek hasar verdikleri bilinmektedir (67-69). Çok miktardaki serbest radikaller lipid ve protein oksidasyonuna, çekirdek membranını yararak DNA'nın kırılmasına ve immün sistemdeki hücreleri öldürerek immün sistemin bozulmasına neden olmaktadır. Radikaller membran lipid ve proteinlerinin oksidasyonu ile hücre membranının bozulmasına ve hücre fonksiyonunun kaybolmasına yol açarlar (12).

Serbest radikaller, savunma sistemleri tarafından ya nötralize edilmekte ya da oluşumları engellenmektedir (12-14). Genelde antioksidanlar, serbest radikallerin (reaktif oksijen ve nitrojen türevlerin) temizlenmesi, oksidatif stresle hasarlanmış dokuların onarılması, diğer antioksidanların onarılması veya yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi birçok farklı etki mekanizmalarından bir veya birkaçını göstermektedir. İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden birçoğunu yerine getirebilme özelliğine sahiptir (70-72).

Normal koşullarda reaktif oksijen türleri, enzimatik ya da non-enzimatik antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılmalarına rağmen bazı durumlarda oksidanların düzeylerindeki artışa ve/veya antioksidanların düzeyindeki azalmaya bağlı olarak oksidatif/antioksidatif denge, oksidatif yöne kayar ve birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olan oksidatif strese yol açar (12-14).

Oksidatif stres, aterosklerozun patogenezinde önemli rol oynayan LDL oksidasyonuna neden olmaktadır (14,73,74). Aterosklerotik damarlarda oksidanların ve serbest oksijen türlerinin major kaynağı, makrofaj ve düz kas hücreleridir (68). Aynı zamanda, endotel hücreleri ve lenfositler gibi damar duvarındaki hücreler de LDL'yi modifiye edebilmektedir (68,75). Ox-LDL'ler kemotaktiktir, endotele monosit adezyonunu kolaylaştırır ve subendotelyal bölgeye kolayca girerler (76). Buna ilaveten, ox-LDL arteriyel endotel hücrelerine sitotoksiktir (77). Dolayısıyla, endotel hücrelerinin serbest radikallere maruz kalması endotelyal hücre ölümü, prokoagulatif ve aterojenik durum ile sonuçlanan apoptosisi teşvik etmektedir (78).

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır (16). Ancak bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı, hem de zordur. Ayrıca ekonomik yönden de zorlayıcıdır. Bu nedenle "total antioksidan durum" ya da "total oksidan durum" ölçümü bir örnekteki oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir (17-19).

Bir örnekteki total antioksidan düzeyi, antioksidan aktivite (TAA) (79), total antioksidan güç (TAOP) (80,81), total antioksidan durum (82) veya total antioksidan kapasite (TAC) (18,83) olarak da ifade edilmektedir.

TAS ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde bir radikal oluşturularak bu radikale karşı örneğin antioksidan aktivitesi ölçülür. En yaygın kullanılan kolorimetrik yöntemler, 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat) (=ABTS) kullanan yöntemlerdir. Renksiz indirgenmiş ABTS molekülü, mavi-yeşil renkli $ABTS^{\bullet+}$ radikaline okside edilir. Renkli $ABTS^{\bullet+}$ radikali, okside olabilecek herhangi bir molekül ile karıştırılırsa yeniden orijinal renksiz ABTS formuna dönüşür, reaksiyona giren madde ise okside olur. Bu özellik ABTS kullanan yöntemlerin temelini oluşturur (18,84-86).

İndirgenmiş ABTS molekülü çeşitli oksidanlarla okside edilebilir, potasyum persülfat (87) ve 2,2'-azo-bis (2-amidinopropan) (=ABAP) (88) bunlardan bazılarıdır. ABTS molekülünü okside etmek için H_2O_2 ve bir peroksidaz enzimini birlikte kullanan yöntemler de bulunmaktadır (85).

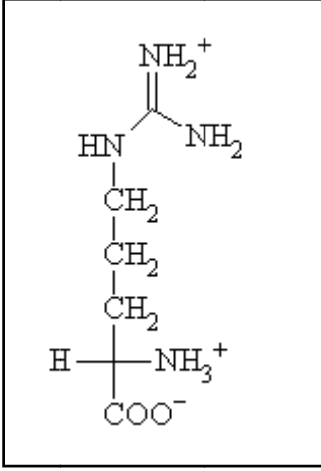
Erel ve ark (18) tarafından geliştirilen yöntemde, indirgenmiş ABTS molekülü herhangi bir peroksidaz ajan kullanılmadan sadece H_2O_2 varlığında ve asidik ortamda okside edilmekte ve böylece daha dayanıklı bir $ABTS^{\bullet+}$ radikali üretilmektedir. Asetat tampon solüsyonundaki konsantrasyon (koyu yeşil) $ABTS^{\bullet+}$ molekülü daha uzun süre dayanıklılığını korumaktadır.

TOS için total peroksid (TP) (89-92), serum oksidan aktivite (SOA) (93) veya reaktif oksijen metabolitleri (ROM) (94) gibi ifadeler kullanılmaktadır. TOS ölçümü için de çeşitli yöntemler bulunmaktadır (95). Erel ve ark (19), TOS ölçümü için oldukça kolay, dayanıklı, güvenilir ve ekonomik bir yöntem geliştirmişlerdir.

Oksidatif stres indeksi, TOS değerinin TAS değerine oranıdır. TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox Ekvivalent/L}$ 'ye çevrildikten sonra oksidatif stres indeksi hesaplanır (90).

L-ARGİNİN

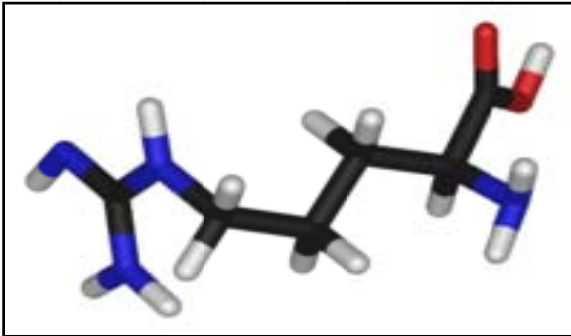
Arginin, pozitif yüklü (bazik) R grublu yarı esansiyel bir aminoasittir (Şekil 9) (96,97).



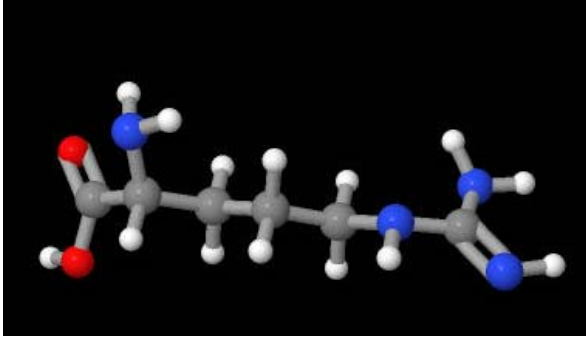
Şekil 9. Argininin kimyasal formülü (97)

İçerdiği guanidinyum grubu nedeniyle polardır ve nötral pH'da proton alıcısı olarak görev yapar. Genel olarak proteinlerin yüzeyinde yer alır. Argininin moleküler formülü C₆H₁₂N₄O₂ olup Arg veya R şeklinde gösterilir. Molekül ağırlığı 174 daltondur.

Argininin D- ve L- olmak üzere iki izomeri vardır. Bu izomerlerden, L-arginin formu proteinlerin yapısında yer alır (Şekil 10 ve 11) (96,98,99).



Şekil 10. L-Arginin izomeri (98)



Şekil 11. D-Arginin izomeri (99)

Sağlıklı erişkinler için esansiyel olmayan arginin travma, enfeksiyon ve büyüme dönemi gibi gereksinimin arttığı durumlarda esansiyeldir. Bu sebeple, arginine koşullara bağlı esansiyel bir aminoasit denebilir (21).

Besinlerdeki proteinlerin sindirim kanalında hidrolizi sonucu serbestleşen arginin, ince bağırsak lümeninden enterositler tarafından alınarak aktif transportla emilmektedir. İnce bağırsaktan emilen arginin, portal dolaşım ile karaciğere taşınmaktadır. Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçmektedir. Arginin, oral yol ile alındıktan yaklaşık 1-2 saat sonra plazmada en yüksek düzeylere ulaşmaktadır (20,21).

Arginin, endojen olarak glutamattan ve sitrülinden sentezlenebilir ve ayrıca proteinlerin yıkımından ele geçer. Glutamat ve sitrülinden arginin sentezi ince bağırsak, böbrek ve karaciğerde gerçekleşmektedir. İnce bağırsakta glutamattan oluşan sitrülün sistemik dolaşıma geçmektedir. Sitrülün böbrekler tarafından alınarak proksimal tübüllerde arginine çevrilir. Arginin, karaciğerde üre döngüsünde ara ürün olarak ortaya çıkmaktadır (21,22). Arginin, protein sentezi, ornitin ve üre sentezi, glutamat, prolin, kreatin sentezi, poliaminlerin biyosentezi ve NO sentezinde görev almaktadır (21). Arginin, arginaz enzimi yardımıyla ornitin ve üre oluşturur (22).

Argininden Nitrik Oksit Oluşumu

L-argininden NOS'un etkisiyle NO sentezlenir. Sentez için moleküler oksijen (O_2), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin (BH_4), kalsiyum (Ca^{+2}), hem kompleksi ve tiyol gibi çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır. NOS'un endotelial, nöronal ve indüklenebilir olmak üzere üç izoformu saptanmıştır (20,100).

L-Argininin Aterosklerozun Önlenmesindeki Rolü

L-Argininin, kardiyovasküler korumada önemli bir görevi bulunmaktadır (26,101). Argininin kalp hastalıkları riskini azaltması, NO üretimindeki rolü ile ilişkilidir (102). NO, vasküler fonksiyonun düzenlenmesi ve kan basıncının korunması ile ilişkili bir vazodilatördür (103). Aynı zamanda, kan hücrelerinin ve trombositlerin yapışkanlığını ve agregasyonunu önler (104). Düz kas hücre proliferasyonunun güçlü bir inhibitörüdür (105). Reaktif oksijen türlerinin etkisiyle oluşan oksidatif stres, NO üretimini bloke ederek NO etkisini azaltmaktadır (12). Bu da inflamasyon, trombozis gibi aterosklerozu şiddetlendiren olaylara yol açmaktadır (12,106). NO, antiaterojenik etkinin yanı sıra güçlü bir antioksidan etki de gösterir. NO, bazı reaktif oksijen türlerini (H_2O_2 , O_2^{\bullet}) temizleyerek antiinflamatuvar etkiyi sağlamakta ve LDL'nin oksidasyonunu engellemektedir (23,107). Reaktif oksijen türlerinin arttığı ateroskleroz modelinde, hem D-argininin, hem de NOS inhibitörlerinin oksidatif hasarı azaltıcı yönde etkisi olduğu gösterilmiştir (108). L-Arginin oksijen kaynaklı serbest radikalleri toplama yeteneğine sahiptir. L-Argininin bu radikal toplayıcılık aktivitesinin doza bağlı olduğu görülmüştür (22). Birçok hayvan çalışmalarında da L-arginin tedavisi ile aterosklerozun ilerlemesinin inhibe olduğu görülmüştür (109).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmada, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlanan toplam 40 adet sağlıklı yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında, 12 saat ışık 12 saat karanlık siklusu ile barındırıldı. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda hayvanların tartımları alındı. TAS, TOS, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda ölçüldü. LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve oksidatif stres indeksi hesaplanarak bulundu. Aort dokularının histopatolojik incelemesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 07.06.2010 tarihinde 04 sayılı oturumda TÜHDYEK-20010/020 protokol ile onaylandı (Ek 1).

ATEROSKLEROZ MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Kolesterolün deneysel ateroskleroz oluşturduğu farklı çalışmacılar tarafından gösterilmiştir. Deneysel ateroskleroz modelinin oluşturulduğu bu çalışmada Wistar albino sıçanlar, eşit sayıda ve rastgele seçilmiştir. Bu sıçanlar kontrol, L-arginin, kolesterol ve kolesterol+L-arginin olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Hayvanlara iki ay süresince normal diyet ve içme suyu verildi.

L-Arginin grubu: Hayvanlara iki ay süresince normal diyet uygulandı. İçme suyu olarak ise %3 oranında L-arginin içeren su verildi.

Kolesterol grubu: Hayvanlara iki ay süresince normal içme suyu ve %3 oranında kolesterol içeren yem verildi.

Kolesterol+L-Arginin grubu: Hayvanlara iki ay süresince %3 kolesterol içeren diyet ve %3 L-arginin içeren içme suyu verildi.

KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Tüm gruplardan ikinci ayın sonunda anestezi altında kardiyak kan örnekleri alındı. Anestezik ilaç olarak 5 mg/kg rompun (Ksilazin) ve 50 mg/kg ketalar (Ketamin) kullanıldı. Serum lipid, lipoprotein, TAS ve TOS analizi için kanlar biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri 11000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi. Serumlar tüplüklere konularak -80° C' de analiz gününe kadar saklandı.

SAKRİFİKASYON VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Tüm hayvanlar kardiyak kanlarının alınmasını takiben sakrifiye edildi ve aort dokuları çıkartıldı. Bu dokular, formol ile tespit edilip histopatolojik olarak incelenmek üzere Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

ANALİZLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

L-Arginin (Sigma)

Kolesterol (Sigma)

ANALİZLERDE KULLANILAN CAM VE LABORATUVAR MALZEMELERİ

Santrifüj (Rotofix-32,Hettich)

Otomatik pipetler (Eppendorf, Socorex, Microlit)

Hassas terazi (Sartorius)

Su banyosu (GFL 1083)

Vorteks (VELP)

Distile su cihazı (Nüve NS245)

Deney tüpleri

Balon jojeler

Erlen

Baget

Puar

Portüp

TAS ÖLÇÜMÜ

Serum TAS düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 1800 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) Rel Assay Total Antioksidan Status Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3.6) H_2O_2 kullanılarak $ABTS^{*+}$ molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) $ABTS^{*+}$ molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH'daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0.4 mol/L, pH:5.8) ile dilüe edildiğinde, renk, kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanlar konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırır. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renkteki açılma örnekteki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir (18).

TOS ÖLÇÜMÜ

Serum TOS düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 1800 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) Rel Assay Total Oksidan Status Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar, Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksini Fe^{3+} iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile artırılır. Fe^{3+} iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar $\mu\text{mol } H_2O_2$ ekivalent/L olarak ifade edilir (19).

OKSİDATİF STRES İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox ekivalent/L}$ 'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplanır (90).

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L})}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox ekivalent/L})} \times 100$$

TRİGLİSERİD ÖLÇÜMÜ

Serum trigliserid düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 1800 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) orijinal kitleri (Siemens, Camberley, UK) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Örnekte bulunan trigliserid, lipaz enzimi ile gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüşür. Ortaya çıkan gliserol, gliserol kinaz etkisi ile gliserol-3-fosfat'a dönüştürülür. Gliserol-3-fosfat'a, gliserol-3-fosfat oksidaz etkisiyle hidrojen peroksit oluşur. Oluşan hidrojen peroksit, 4-klorofenol ve 4-aminofenazon peroksidaz varlığında renkli bir kompleks oluşturur. Kompleksin absorbanı, 505/694 nm dalga boyunda endpoint reaksiyon olarak ölçülür (110).

TOTAL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ

Serum total kolesterol düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 1800 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) orijinal kitleri (Siemens, Camberley, UK) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

Örnekte bulunan kolesterol esterleri, kolesterol esteraz ile kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olur. Oksijen varlığında kolesterol oksidaz enzimiyle kolesterol, kolesterol-3-on'a dönüşür ve reaksiyondan hidrojen peroksit açığa çıkar. Peroksidazın katalitik etkisiyle hidrojen peroksit, 4-aminoantiprin ve fenol renkli bir kompleks meydana getirir. Kompleksin absorbanı, 505/694 nm dalga boyunda endpoint reaksiyon olarak ölçülür (111).

HDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ

Serum HDL kolesterol düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda otoanalizörle (Siemens Advia 1800 Chemistry System, Siemens, Tokyo, Japonya) orijinal kitleri (Siemens, Camberley, UK) kullanılarak ölçüldü.

Prensip

HDL kolesterol ölçüm yöntemi, iki ayrı reaksiyon basamağı içerir. İlki, şilomikronların, VLDL ve LDL kolesterolün kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz

enzimleriyle eliminasyonu ve oksidazla oluşan peroksidin katalazla ortadan kaldırılmasıdır. İkincisi ise, sürfaktanla HDL kolesterolün serbestleştirilmesi sonrası HDL kolesterolün spesifik ölçümüdür. 1. basamaktaki katalaz sodyum azidle inhibe edilir. Trinder reaksiyonunda oluşan kuinonemin boyasının şiddeti, kolesterol konsantrasyonuyla doğru orantılı olup 596 nm dalga boyunda ölçülür (112).

LDL VE VLDL KOLESTEROL HESAPLANMASI

LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (113).

LDL kolesterol: Total kolesterol -(HDL kolesterol+ VLDL kolesterol)

VLDL kolesterol: Trigliserit/5

ATEROSKLEROZ İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Ateroskleroz indeksi aşağıdaki formülle hesaplandı (114).

Ateroskleroz indeksi: Total kolesterol / HDL kolesterol

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Arcus ve abdominal aorta dokuları %10'luk formol solusyonunda bekletildi. Arcus ve abdominal aortadan uzun eksenine paralel olarak alınan kesitler yan-dik olarak rutin doku takibine alındı. Rutin doku takibi sonucu parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan kesitler Hematoksilen Eosin ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na kayıtlı STATISCA 7.0 (Lisans no: 31N6YUCV38) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini inceleyebilmek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testleri uygulandı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sonuçların değerlendirilmesinde parametrik olan verilerin gruplar arası karşılaştırması yapılırken One-way ANOVA testi kullanıldı. Nonparametrik veriler için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Nonparametrik verilerde gruplar arası fark $p<0.05$ olarak bulunduğundan Mann-Whitney U testi yapıldı. Veriler, gruplar arası farklılıklar yönünden değerlendirildi. TAS, TOS, ateroskleroz indeksi ve oksidatif stres indeksi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizleri için Spearman's rho testi uygulandı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu, L-arginin grubu, kolesterol grubu ve kolesterol+L-arginin çalışma grubuna ait sıçanların başlangıç ağırlıkları Tablo 3'te, son ağırlıkları Tablo 4'te, serum trigliserid düzeyleri Tablo 5'te, total kolesterol düzeyleri Tablo 6'da, HDL kolesterol düzeyleri Tablo 7'de, LDL kolesterol düzeyleri Tablo 8'de, VLDL kolesterol düzeyleri Tablo 9'da, ateroskleroz indeksi Tablo 10'da, TAS düzeyleri Tablo 11'de, TOS düzeyleri Tablo 12'de ve oksidatif stres indeksleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 3. Sıçanların başlangıç ağırlıkları

İlk Ağırlık (g)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	353	334	347	371
2	319	301	325	342
3	330	359	336	345
4	341	350	379	357
5	338	296	352	339
6	293	308	370	336
7	302	350	344	339
8	323	295	309	346
9	327	312	338	303
10	325	304	344	311

Tablo 4. Sıçanların son ağırlıkları

Son Ağırlık (g)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	398	385	384	437
2	355	331	354	375
3	377	407	367	391
4	380	402	410	410
5	392	336	391	450
6	337	355	391	377
7	343	397	411	424
8	371	352	375	385
9	378	355	360	355
10	348	323	418	349

Tablo 5. Sıçanların serum trigliserid düzeyleri

Trigliserid (mg/dL)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	60.00	90.00	84.00	100.00
2	69.00	78.00	84.00	55.00
3	62.00	103.50	84.00	55.00
4	83.00	102.00	76.00	74.00
5	78.00	74.50	74.00	73.00
6	70.00	107.00	96.00	89.00
7	70.00	64.00	79.00	64.00
8	76.00	103.00	93.00	100.00
9	64.00	90.00	95.00	56.00
10	73.00	91.00	75.00	74.00

Tablo 6. Sıçanların serum total kolesterol düzeyleri

Total kolesterol (mg/dL)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	51.00	56.00	81.00	61.00
2	48.00	55.00	64.00	52.00
3	49.00	64.00	64.00	47.00
4	54.00	57.00	80.00	54.00
5	49.00	51.00	65.75	49.00
6	52.00	51.00	61.00	57.00
7	53.00	49.00	58.00	54.00
8	42.00	46.00	60.00	52.00
9	46.00	61.00	58.00	51.00
10	49.00	59.00	65.75	46.00

Tablo 7. Sıçanların serum HDL kolesterol düzeyleri

HDL kolesterol (mg/dL)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	14.10	14.70	17.50	15.60
2	14.00	18.50	16.06	15.90
3	13.80	18.40	16.30	13.75
4	16.80	16.70	16.26	15.44
5	16.20	15.10	16.10	14.20
6	14.60	15.90	13.90	14.80
7	15.30	16.43	17.10	16.20
8	15.06	15.50	17.60	17.20
9	15.06	16.60	16.50	15.90
10	15.70	16.50	13.30	15.44

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 8. Sıçanların serum LDL kolesterol düzeyleri

LDL kolesterol (mg/dL)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	24.90	23.30	46.70	25.40
2	20.20	20.90	31.14	25.10
3	22.80	24.90	30.90	22.25
4	20.60	19.90	48.54	23.76
5	17.20	21.00	34.85	20.20
6	23.40	13.70	27.90	24.40
7	23.70	19.77	25.10	25.00
8	11.74	9.90	23.80	14.80
9	18.14	26.40	22.50	23.90
10	18.70	24.30	37.45	15.76

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 9. Sıçanların serum VLDL kolesterol düzeyleri

VLDL kolesterol (mg/dL)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	12.00	18.00	16.80	20.00
2	13.80	15.60	16.80	11.00
3	12.40	20.70	16.80	11.00
4	16.60	20.40	15.20	14.80
5	15.60	14.90	14.80	14.60
6	14.00	21.40	19.20	17.80
7	14.00	12.80	15.80	12.80
8	15.20	20.60	18.60	20.00
9	12.80	18.00	19.00	11.20
10	14.60	18.20	15.00	14.80

VLDL: Çok Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 10. Sıçanların ateroskleroz indeksleri

Ateroskleroz indeksi				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	3.62	3.81	4.63	3.91
2	3.43	2.97	3.99	3.27
3	3.55	3.48	3.93	3.42
4	3.21	3.41	4.92	3.50
5	3.02	3.38	4.08	3.45
6	3.56	3.21	4.39	3.85
7	3.46	2.98	3.39	3.33
8	2.79	2.97	3.41	3.02
9	3.05	3.67	3.52	3.21
10	3.12	3.58	4.94	2.98

Tablo 11. Sıçanların serum TAS düzeyleri

TAS (mmol Trolox Ekvivalent/L)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	1.47	1.52	1.34	1.51
2	1.52	1.57	1.45	1.83
3	1.57	1.59	1.49	1.71
4	1.60	1.71	1.56	1.55
5	1.58	1.63	1.42	1.47
6	1.60	1.61	1.40	1.57
7	1.54	1.86	1.56	1.48
8	1.42	2.34	1.60	1.59
9	1.41	2.73	1.56	1.55
10	1.50	1.70	1.60	1.56

TAS: Total Antioksidan Durum.

Tablo 12. Sıçanların serum TOS düzeyleri

TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent/L)				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	14.24	12.25	15.32	13.45
2	12.26	15.46	15.97	15.74
3	14.93	13.24	17.97	21.10
4	14.10	13.71	15.40	15.97
5	14.10	12.79	16.73	13.78
6	13.85	14.04	16.53	12.79
7	14.82	16.79	16.53	12.76
8	14.34	14.08	17.16	12.54
9	15.48	14.33	18.19	13.65
10	12.91	14.08	15.50	15.86

TOS: Total Oksidan Durum.

Tablo 13. Sıçanların oksidatif stres indeksleri

Oksidatif stres indeksi				
Grup No	Kontrol	L-Arginin	Kolesterol	Kolesterol+L-Arginin
1	0.97	0.81	1.14	0.89
2	0.81	0.98	1.10	0.86
3	0.95	0.84	1.21	1.23
4	0.88	0.80	0.99	1.03
5	0.89	0.79	1.18	0.94
6	0.87	0.87	1.18	0.82
7	0.96	0.90	1.06	0.86
8	1.01	0.60	1.07	0.79
9	1.10	0.52	1.17	0.88
10	0.86	0.83	0.97	1.02

Sıçanların başlangıç ağırlıklarının ortalaması kontrol grubunda 325.10 ± 17.74 g, L-arginin grubunda 320.90 ± 24.80 g, kolesterol grubunda 344.40 ± 20.16 g ve kolesterol+L-arginin grubunda 338.90 ± 19.81 g olarak bulundu. Grupların arasında ilk ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Sıçan gruplarının başlangıç ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	n	İlk Ağırlık (g)	
		Ort. \pm SD	min-max
Kontrol	10	325.10 ± 17.74	293.00-353.00
L-Arginin	10	320.90 ± 24.80	295.00-359.00
Kolesterol	10	344.40 ± 20.16	309.00-379.00
Kolesterol+L-Arginin	10	338.90 ± 19.81	303.00-371.00

One-Way Anova testi.

Sıçanların son ağırlıklarının ortalaması kontrol grubunda 367.90 ± 20.99 g, L-arginin grubunda 364.30 ± 31.06 g, kolesterol grubunda 386.10 ± 22.26 g ve kolesterol+L-arginin grubunda 395.30 ± 34.01 g olarak bulundu. Grupların arasında son ağırlık bakımından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Sıçan gruplarının son ağırlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	n	Son Ağırlık (g)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	367.90 ± 20.99	337.00-398.00
L-Arginin	10	364.30 ± 31.06	323.00-407.00
Kolesterol	10	386.10 ± 22.26	354.00-418.00
Kolesterol+L-Arginin	10	395.30 ± 34.01	349.00-450.00

One-Way Anova testi.

Trigliserid düzeyleri; kontrol grubunda 70.50 ± 7.28 mg/dL, L-arginin grubunda 90.30 ± 14.32 mg/dL, kolesterol grubunda 84.00 ± 8.27 mg/dL ve kolesterol+L-arginin grubunda 74.00 ± 17.40 mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun trigliserid düzeyleri, L-arginin grubunun trigliserid düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p = 0.006$). Kontrol grubunun trigliserid düzeyleri, kolesterol grubu ($p = 0.094$) ve kolesterol+L-arginin grubunun ($p = 0.924$) trigliserid düzeylerinden farklı değildi. Ayrıca L-arginin grubunun trigliserid düzeyleri ile kolesterol grubunun ($p = 0.678$) trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken kolesterol+L-arginin grubunun ($p = 0.030$) trigliserid düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Kolesterol grubunun trigliserid düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun ($p = 0.298$) trigliserid düzeyleri bakımından bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 16 ve Şekil 12).

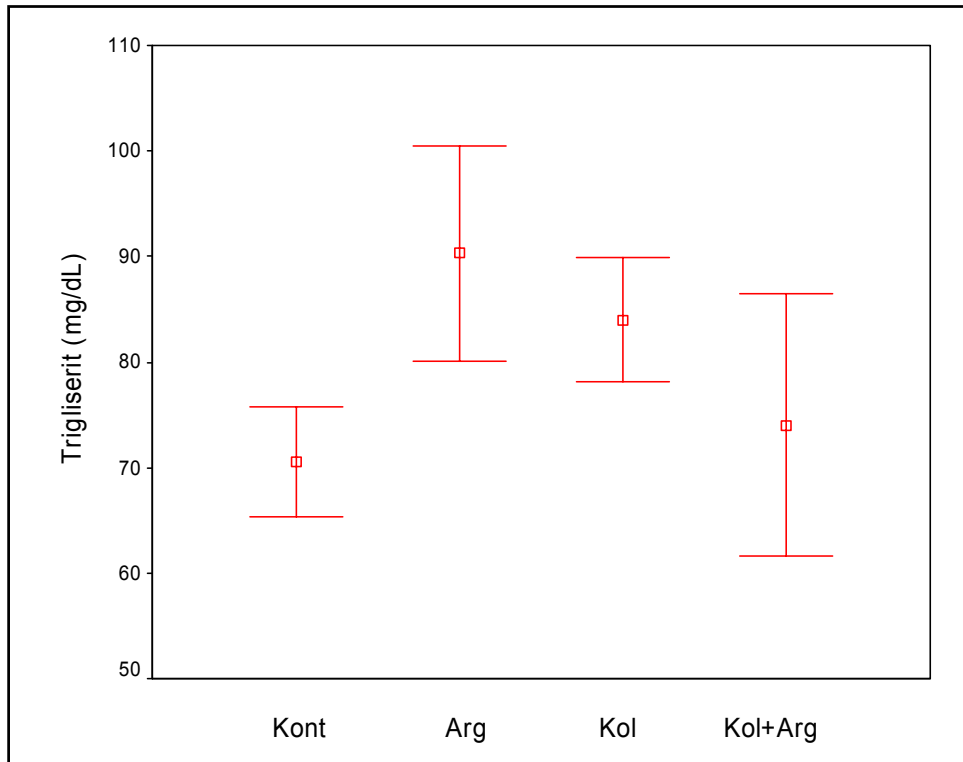
Tablo 16. Sıçan gruplarının serum trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Trigliserid (mg/dL)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	70.50±7.28	60.00-83.00
L-Arginin	10	90.30±14.32 *	64.00-107.00
Kolesterol	10	84.00±8.27	74.00-96.00
Kolesterol+L-Arginin	10	74.00±17.40 †	55.00-100.00

*p=0.006 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

† p=0.030 (Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 12. Sıçan gruplarının serum trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

Total kolesterol düzeyleri; kontrol grubunda 49.30±3.53 mg/dL, L-arginin grubunda 54.90±5.65 mg/dL, kolesterol grubunda 65.75±8.28 mg/dL ve kolesterol+L-arginin grubunda 52.30±4.52 mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri, L-arginin

grubunun ($p=0.027$) ve kolesterol grubunun ($p=0.000$) total kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun total kolesterol düzeyleri arasında bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Ayrıca L-arginin grubunun total kolesterol düzeyleri kolesterol grubunun total kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.003$). L-Arginin grubunun total kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Kolesterol grubunun total kolesterol düzeyleri, kolesterol+L-arginin grubunun total kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ($p=0.000$) (Tablo 17 ve Şekil 13).

Tablo 17. Sıçan gruplarının serum total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

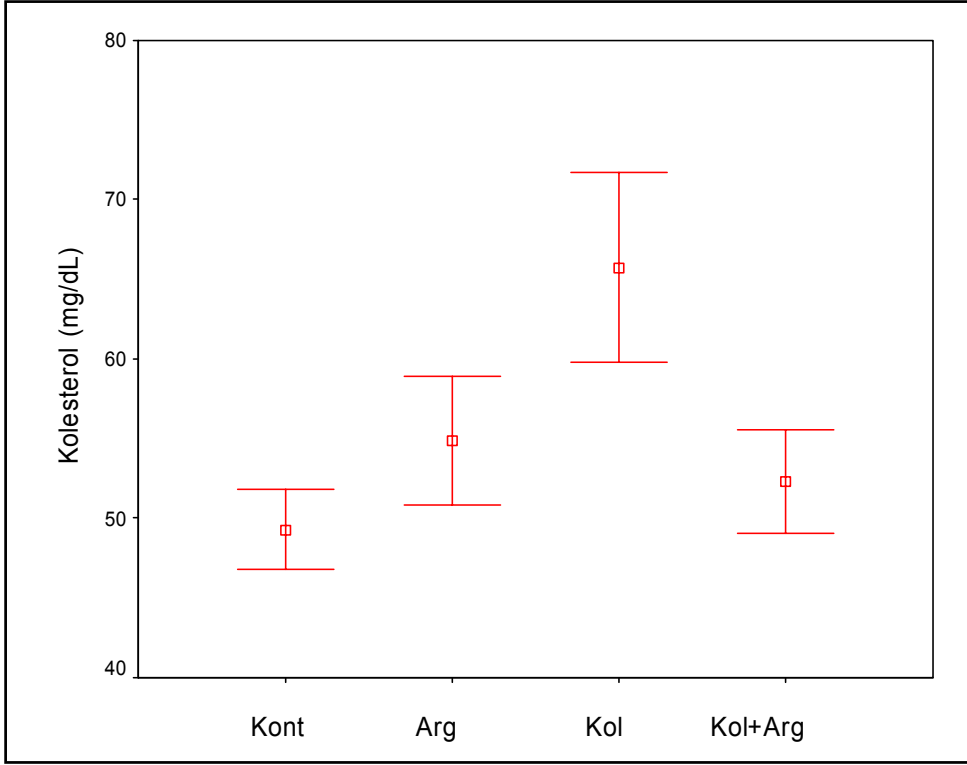
Gruplar	n	Total Kolesterol (mg/dL)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	49.30±3.53	42.00-54.00
L-Arginin	10	54.90±5.65 *	46.00-64.00
Kolesterol	10	65.75±8.28 †, ‡	58.00-81.00
Kolesterol+L-Arginin	10	52.30±4.52 §	46.00-61.00

* $p=0.027$, † $p=0.000$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0.003$ (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

§ $p=0.000$ (Kolesterol grubu ile karşılaştırılmıştır).

Kruskal-Wallis testi.



Şekil 13. Sıçan gruplarının serum total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

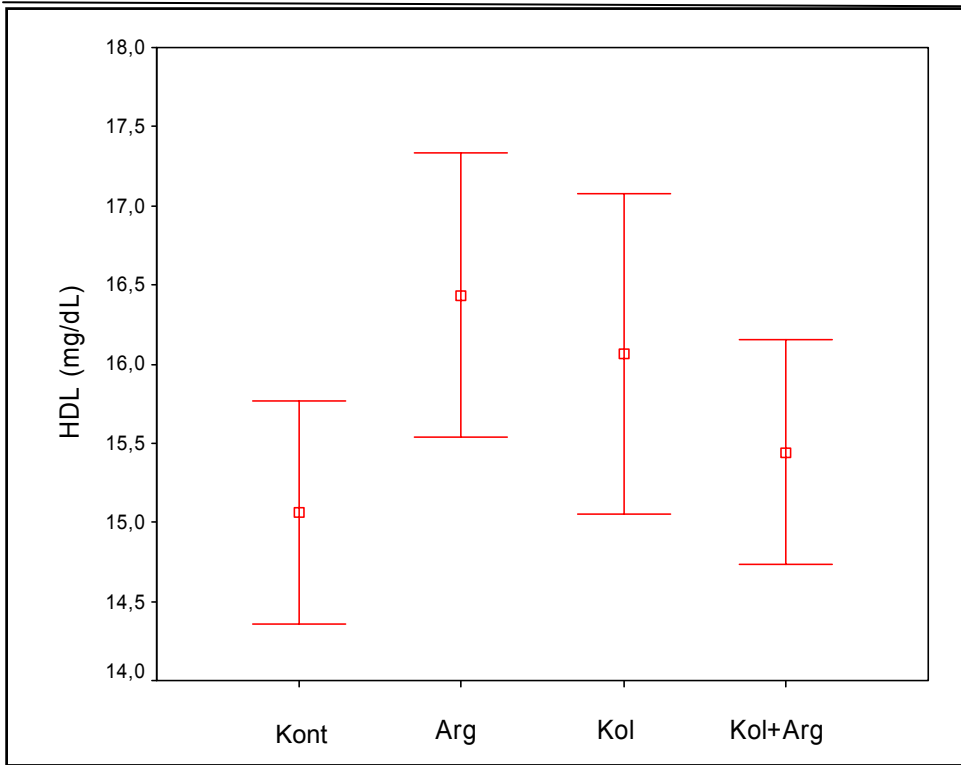
HDL kolesterol düzeyleri; kontrol grubunda 15.06 ± 0.98 mg/dL, L-arginin grubunda 16.43 ± 1.26 mg/dL, kolesterol grubunda 16.06 ± 1.42 mg/dL ve kolesterol+L-arginin grubunda 15.44 ± 1.00 mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri ile L-arginin grubunun ($p=0.061$), kolesterol grubunun ($p=0.246$) ve kolesterol+L-arginin grubunun ($p=0.887$) HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu. L-Arginin grubunun HDL kolesterol düzeyleri ile kolesterol grubunun ($p=0.894$) ve kolesterol+L-arginin grubunun ($p=0.254$) HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde, kolesterol grubuyla kolesterol+L-arginin grubunun HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.645$) (Tablo 18 ve Şekil 14).

Tablo 18. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	HDL Kolesterol (mg/dL)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	15.06±0.98	13.80-16.80
L-Arginin	10	16.43±1.26	14.70-18.50
Kolesterol	10	16.06±1.42	13.30-17.60
Kolesterol+L-Arginin	10	15.44±1.00	13.75-17.20

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

One-Way Anova testi.



Şekil 14. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

LDL kolesterol düzeyleri; kontrol grubunda 20.14 ± 3.92 mg/dL, L-arginin grubunda 20.41 ± 5.12 mg/dL, kolesterol grubunda 32.89 ± 9.09 mg/dL ve kolesterol+L-arginin grubunda 22.06 ± 3.90 mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile L-arginin grubunun ($p=0.623$) ve kolesterol+L-arginin grubunun ($p=0.140$) LDL kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.001$). Ayrıca, L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri de kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.001$). Ancak L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri arasında bir fark yoktu ($p=0.326$). Kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeyleri, kolesterol+L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.005$) (Tablo 19 ve Şekil 15).

Tablo 19. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	LDL Kolesterol (mg/dL)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	20.14 ± 3.92	11.74-24.90
L-Arginin	10	20.41 ± 5.12	9.90-26.40
Kolesterol	10	32.89 ± 9.09 *, †	22.50-48.54
Kolesterol+L-Arginin	10	22.06 ± 3.90 ‡	14.80-25.40

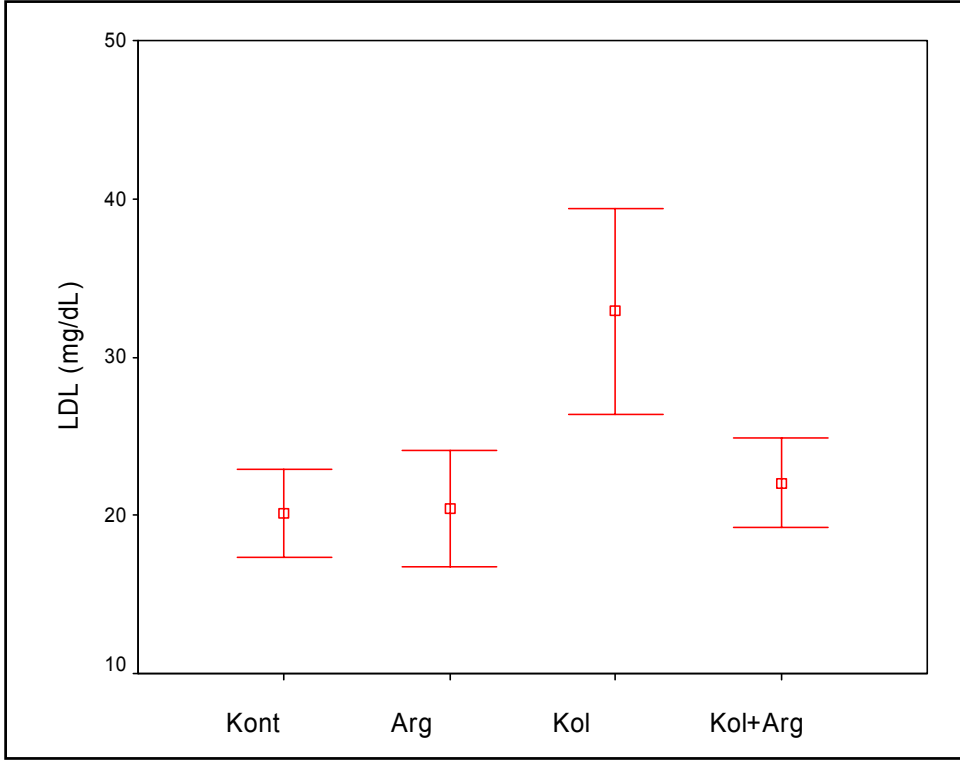
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

* $p=0.001$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

† $p=0.001$ (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0.005$ (Kolesterol grubu ile karşılaştırılmıştır).

Kruskal-Wallis testi.



Şekil 15. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

VLDL kolesterol düzeyleri; kontrol grubunda 14.10 ± 1.46 mg/dL, L-arginin grubunda 18.06 ± 2.86 mg/dL, kolesterol grubunda 16.80 ± 1.65 mg/dL ve kolesterol+L-arginin grubunda 14.80 ± 3.48 mg/dL olarak bulundu. Kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeyleri, L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.006$). Kontrol grubu ile kolesterol grubu ($p=0.094$) ve kolesterol+L-arginin grubu ($p=0.924$) arasında VLDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu. Ayrıca L-arginin grubu ile kolesterol grubu ($p=0.678$) VLDL kolesterol düzeyleri arasında bir fark bulunmazken L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeyleri, kolesterol+ L-arginin grubundan ($p=0.030$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Kolesterol grubu ile kolesterol+L-arginin grubu arasında VLDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.298$) (Tablo 20 ve Şekil 16).

Tablo 20. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

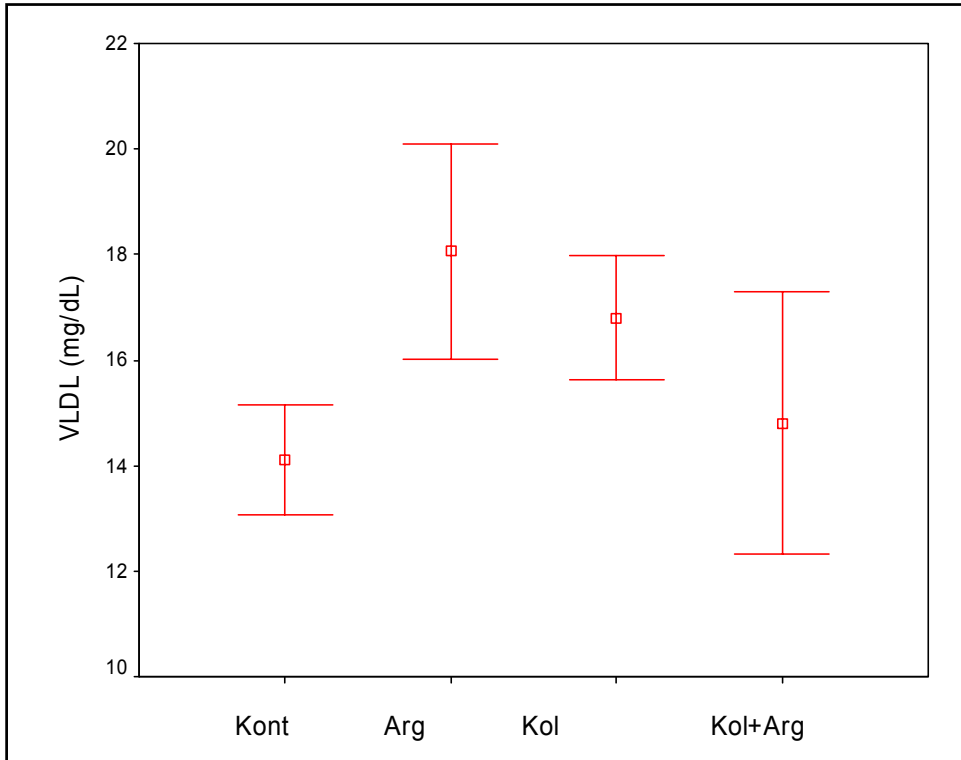
Gruplar	n	VLDL Kolesterol (mg/dL)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	14.10±1.46	12.00-16.60
L-Arginin	10	18.06±2.86 *	12.80-21.40
Kolesterol	10	16.80±1.65	14.80-19.20
Kolesterol +L-Arginin	10	14.80±3.48 †	11.00-20.00

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

*p=0.006 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

†p=0.030 (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 16. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

Ateroskleroz indeksi; kontrol grubunda 3.28 ± 0.28 , L-arginin grubunda 3.35 ± 0.30 , kolesterol grubunda 4.12 ± 0.59 ve kolesterol+L-arginin grubunda 3.39 ± 0.31 olarak bulundu. Kontrol grubunun ateroskleroz indeksi, kolesterol grubunun ateroskleroz indeksinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.008$). Kontrol grubu ile L-arginin grubunun ($p=0.997$) ve kolesterol+L-arginin grubunun ($p=0.955$) ateroskleroz indeksleri bakımından fark yoktu. Ancak L-arginin grubunun ateroskleroz indeksi, kolesterol grubunun ateroskleroz indeksinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.015$). L-Arginin grubunun ateroskleroz indeksi düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun ateroskleroz indeksi arasında bir fark bulunmadı ($p=1.000$). Ancak, kolesterol grubunun ateroskleroz indeksi kolesterol+L-arginin grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.023$) (Tablo 21 ve Şekil 17).

Tablo 21. Sıçan gruplarının ateroskleroz indekslerinin karşılaştırılması

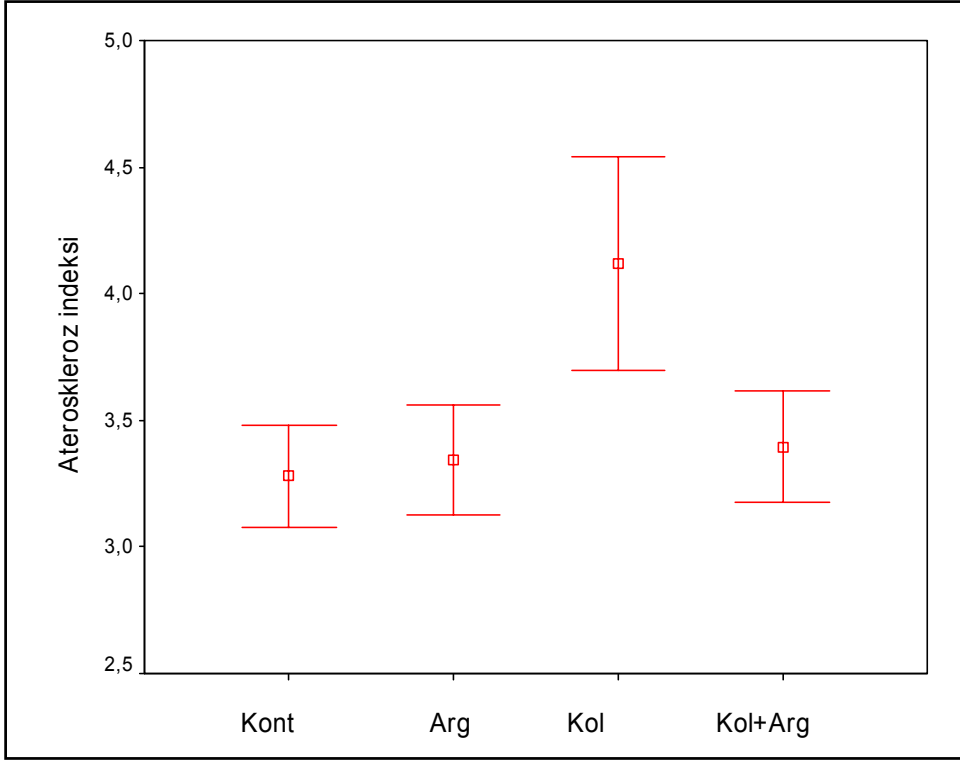
Gruplar	n	Ateroskleroz indeksi	
		Ort. \pm SD	min-max
Kontrol	10	3.28 ± 0.28	2.79-3.62
L-Arginin	10	3.35 ± 0.30	2.97-3.81
Kolesterol	10	4.12 ± 0.59 *, †	3.39-4.94
Kolesterol+L-Arginin	10	3.39 ± 0.31 ‡	2.98-3.91

* $p=0.008$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

† $p=0.015$ (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0.023$ (Kolesterol grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 17. Sıçan gruplarının ateroskleroz indekslerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

TAS düzeyleri; kontrol grubunda 1.52 ± 0.07 mmol Trolox Ekvivalent/L, L-arginin grubunda 1.83 ± 0.40 mmol Trolox Ekvivalent/L, kolesterol grubunda 1.50 ± 0.09 mmol Trolox Ekvivalent/L ve kolesterol+L-arginin grubunda 1.58 ± 0.11 mmol Trolox Ekvivalent/L olarak bulundu. Kontrol grubunun TAS düzeyleri, L-arginin grubunun TAS düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.003$). Kontrol grubu ile kolesterol grubu ($p=0.569$) ve kolesterol+L-arginin grubu ($p=0.364$) arasında TAS düzeyleri bakımından fark yoktu. Buna karşın, L-arginin grubunun TAS düzeyleri kolesterol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.002$). L-Arginin grubunun TAS düzeyleri, kolesterol+L-arginin grubundan da anlamlı olarak yüksekti ($p=0.026$). Kolesterol grubu ile kolesterol+L-arginin grubu arasında TAS düzeyleri bakımından fark bulunmadı ($p=0.239$) (Tablo 22 ve Şekil 18).

Tablo 22. Sıçan gruplarının serum TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	TAS (mmol Trolox Ekvivalent/L)	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	1.52±0.07	1.41-1.60
L-Arginin	10	1.83±0.40 *	1.52-2.73
Kolesterol	10	1.50±0.09 †	1.34-1.60
Kolesterol+L-Arginin	10	1.58±0.11 ‡	1.47-1.83

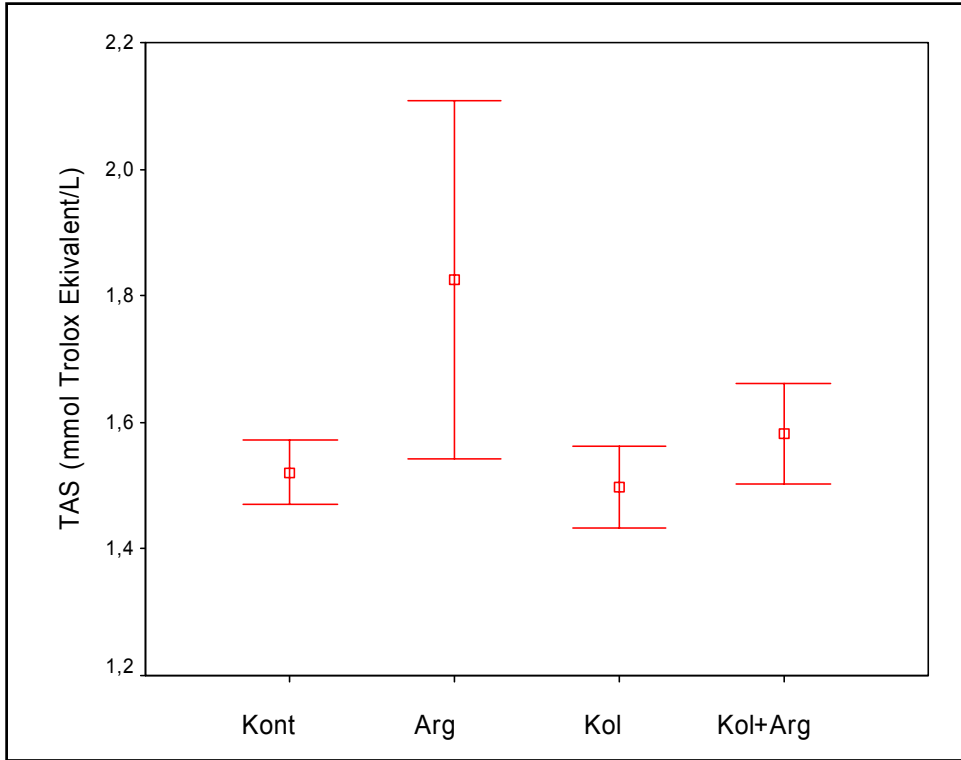
TAS: Total antioksidan status.

*p=0.003 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

†p=0.002 (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p=0.026 (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

Kruskal-Wallis testi.



Şekil 18. Sıçan gruplarının serum TAS düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

TAS: Total antioksidan status.

TOS düzeyleri; kontrol grubunda 14.10 ± 0.95 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L, L-arginin grubunda 14.08 ± 1.30 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L, kolesterol grubunda 16.53 ± 1.02 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L ve kolesterol+L-arginin grubunda 14.76 ± 2.59 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L olarak bulundu. Kontrol grubunun TOS düzeyleri, kolesterol grubunun TOS düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.000$). Kontrol grubu ile L-arginin grubu ($p=0.405$) ve kolesterol+L-arginin grubu ($p=0.940$) arasında TOS düzeyleri bakımından fark yoktu. Ayrıca L-arginin grubu ile kolesterol+L-arginin grubu arasında TOS düzeyleri bakımından fark bulunmadı ($p=0.970$). L-Arginin grubunun TOS düzeyleri kolesterol grubunun TOS düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.002$). Aynı şekilde kolesterol+L-arginin grubunun TOS düzeyleri kolesterol grubunun TOS düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.021$) (Tablo 23 ve Şekil 19).

Tablo 23. Sıçan gruplarının serum TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekivalent/L)	
		Ort. \pm SD	min-max
Kontrol	10	14.10 ± 0.95	12.26-15.48
L-Arginin	10	14.08 ± 1.30	12.25-16.79
Kolesterol	10	16.53 ± 1.02 *, †	15.32-18.19
Kolesterol+L-Arginin	10	14.76 ± 2.59 ‡	12.54-21.10

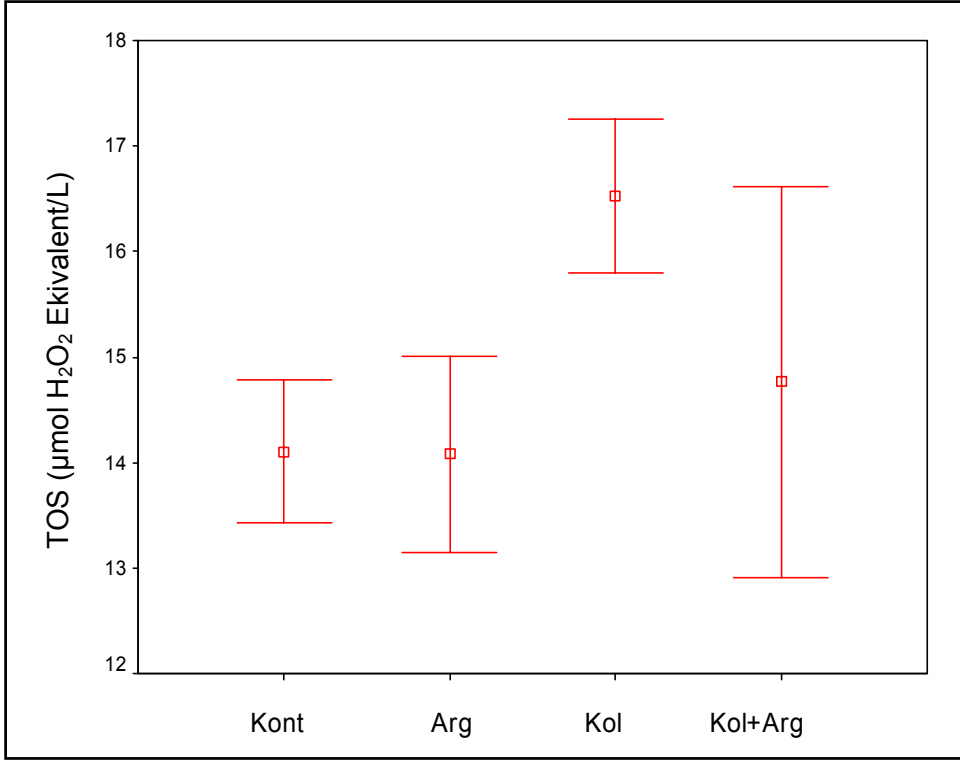
TOS: Total oksidan status.

* $p=0.000$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

† $p=0.002$ (L-Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0.021$ (Kolesterol grubu ile karşılaştırılmıştır).

Kruskal-Wallis testi.



Şekil 19. Sıçan gruplarının serum TOS düzeylerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

TOS: Total oksidan status.

Oksidatif stres indeksi; kontrol grubunda 0.93 ± 0.08 , L-arginin grubunda 0.79 ± 0.14 , kolesterol grubunda 1.11 ± 0.08 ve kolesterol+L-arginin grubunda 0.93 ± 0.13 olarak bulundu. L-arginin grubunun oksidatif stres indeksi, kontrol grubundan ($p=0.047$), kolesterol grubundan ($p=0.000$) ve kolesterol+L-arginin grubundan ($p=0.043$) daha düşük bulundu. Kontrol grubu ile kolesterol+L-arginin grubunun oksidatif stres indeksi bakımından fark yoktu ($p=1.000$). Kolesterol grubunun oksidatif stres indeksi, kontrol grubundan ($p=0.006$) ve kolesterol+L-arginin grubundan ($p=0.007$) daha yüksekti (Tablo 24 ve Şekil 20).

Tablo 24. Sıçan gruplarının oksidatif stres indekslerinin karşılaştırılması

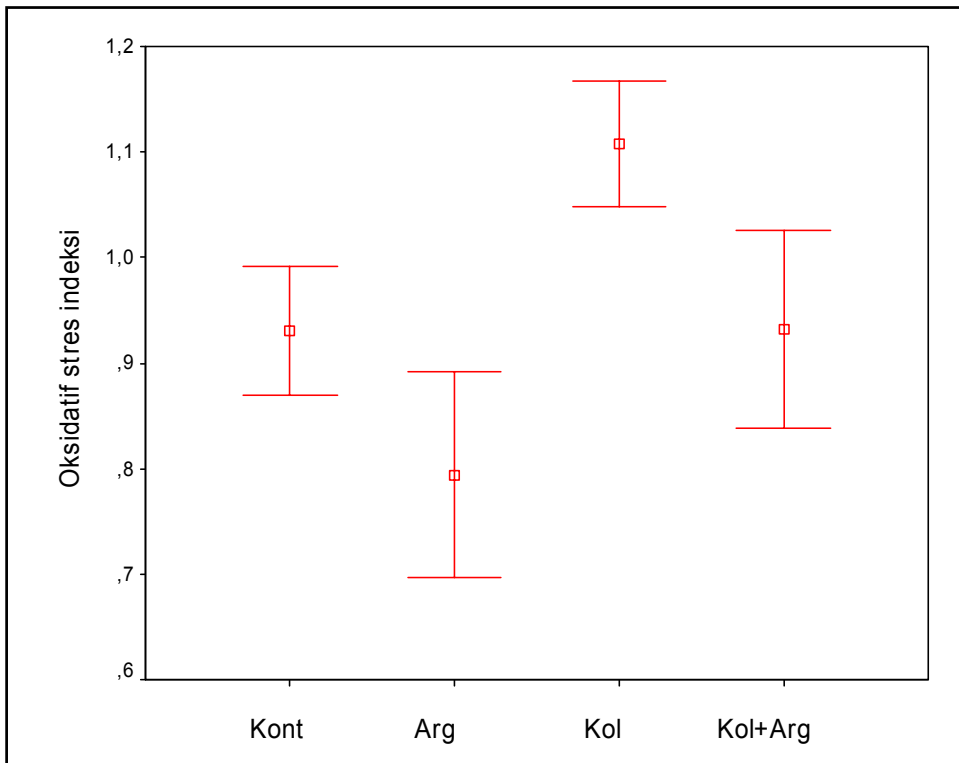
Gruplar	n	Oksidatif stres indeksi	
		Ort.±SD	min-max
Kontrol	10	0.93±0.08	0.81-1.10
L-Arginin	10	0.79±0.14*	0.52-0.98
Kolesterol	10	1.11±0.08 †, ‡	0.97-1.21
Kolesterol+L-Arginin	10	0.93±0.13 §,	0.79-1.23

*p=0.047 †p=0.006 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡p=0.000 §p=0.043 (Arginin grubu ile karşılaştırılmıştır).

||p=0.007 (Kolesterol grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 20. Sıçan gruplarının oksidatif stres indekslerinin karşılaştırılması

Kont: Kontrol; **Arg:** L-Arginin; **Kol:** Kolesterol; **Kol+Arg:** Kolesterol+L-Arginin.

Kontrol grubunda, TAS ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.708$, $p=0.022$). Kolesterol grubunda ise TAS ile oksidatif stres indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0.648$, $p=0.043$) (Tablo 25).

Tablo 25. TAS'ın diğer parametrelerle korelasyonu

Parametre \ Grup	Kontrol		L-Arginin		Kolesterol		Kolesterol+L-Arginin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Trigliserid (mg/dL)	0.412	0.237	-0.061	0.868	-0.156	0.667	-0.230	0.523
Kolesterol (mg/dL)	0.708	0.022*	-0.158	0.663	-0.357	0.311	-0.205	0.570
HDL (mg/dL)	0.232	0.519	0.006	0.987	0.111	0.761	0.018	0.960
LDL (mg/dL)	0.310	0.383	-0.139	0.701	-0.277	0.439	-0.109	0.763
VLDL (mg/dL)	0.412	0.237	-0.061	0.868	-0.156	0.667	-0.230	0.523
Ateroskleroz indeksi	0.310	0.383	-0.122	0.738	-0.215	0.550	-0.328	0.354
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekivalent/L)	-0.357	0.312	0.498	0.143	0.228	0.526	0.237	0.510
Oksidatif stres indeksi	-0.571	0.084	-0.552	0.098	-0.648	0.043*	-0.152	0.674
İlk ağırlık (g)	-0.043	0.907	-0.109	0.763	-0.398	0.254	0.073	0.841
Son ağırlık (g)	-0.146	0.688	-0.006	0.987	0.247	0.492	-0.620	0.056

Spearman Korelasyon Analizi.

Kontrol grubunda, TOS ile oksidatif stres indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.888$, $p=0.001$). Kolesterol grubunda ise TOS ile total kolesterol düzeyleri ($r=-0.721$, $p=0.019$), LDL kolesterol düzeyleri ($r=-0.815$, $p=0.004$) ve ateroskleroz indeksi ($r=-0.711$, $p=0.021$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Kolesterol+L-arginin grubunda, TOS ile HDL kolesterol düzeyleri ($r=-0.646$, $p=0.043$) arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken, TOS ile oksidatif stres indeksi ($r=0.875$, $p=0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo 26).

Tablo 26. TOS'un diğer parametrelerle korelasyonu

Parametre \ Grup	Kontrol		L-Arginin		Kolesterol		Kolesterol+L-Arginin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Trigliserid (mg/dL)	-0.348	0.325	-0.305	0.392	0.388	0.268	-0.514	0.129
Kolesterol (mg/dL)	-0.148	0.684	-0.226	0.531	-0.721	0.019*	-0.524	0.120
HDL (mg/dL)	-0.128	0.724	0.438	0.206	0.225	0.532	-0.646	0.043*
LDL (mg/dL)	0.030	0.934	-0.207	0.567	-0.815	0.004*	-0.152	0.676
VLDL (mg/dL)	-0.348	0.325	-0.305	0.392	0.388	0.268	-0.514	0.129
Ateroskleroz indeksi	-0.061	0.868	-0.491	0.150	-0.711	0.021*	0.018	0.960
Oksidatif stres indeksi	0.888	0.001*	0.310	0.383	0.552	0.098	0.875	0.001*
İlk ağırlık (g)	0.207	0.567	-0.122	0.737	-0.491	0.150	0.055	0.881
Son ağırlık (g)	0.267	0.455	-0.262	0.464	-0.460	0.181	-0.139	0.701

Spearman Korelasyon Analizi.

Kontrol grubunda, ateroskleroz indeksi ile LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.952$, $p=0.000$). L-Arginin grubunda ise ateroskleroz indeksi ile total kolesterol ($r=0.744$, $p=0.014$) ve LDL kolesterol düzeyleri ($r=0.784$, $p=0.007$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Aynı şekilde kolesterol grubunda, ateroskleroz indeksi ile total kolesterol ($r=0.832$, $p=0.003$) ve LDL kolesterol düzeyleri ($r=0.842$, $p=0.002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Kolesterol+L-arginin grubunda ise ateroskleroz indeksi ile total kolesterol düzeyleri ($r=0.671$, $p=0.034$) ve son ağırlık ($r=0.661$, $p=0.038$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Tablo 27).

Tablo 27. Ateroskleroz indeksinin diğer parametrelerle korelasyonu

Parametre \ Grup	Kontrol		L-Arginin		Kolesterol		Kolesterol+L-Arginin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Trigliserid (mg/dL)	-0.626	0.053	0.067	0.854	-0.374	0.287	0.257	0.474
Kolesterol (mg/dL)	0.583	0.077	0.744	0.014*	0.832	0.003*	0.671	0.034*
HDL (mg/dL)	-0.553	0.097	-0.122	0.738	-0.600	0.067	-0.457	0.184
LDL (mg/dL)	0.952	0.000*	0.784	0.007*	0.842	0.002*	0.527	0.117
VLDL (mg/dL)	-0.626	0.053	0.067	0.854	-0.374	0.287	0.257	0.474
Oksidatif stres indeksi	-0.188	0.603	-0.371	0.291	-0.231	0.521	0.158	0.663
İlk ağırlık (g)	-0.030	0.934	0.439	0.204	0.620	0.056	0.456	0.185
Son ağırlık (g)	-0.139	0.701	0.232	0.519	0.413	0.235	0.661	0.038*

Spearman Korelasyon Analizi.

Kolesterol+L-arginin grubunda, oksidatif stres indeksi ile HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=0.670$, $p=0.034$) (Tablo 28).

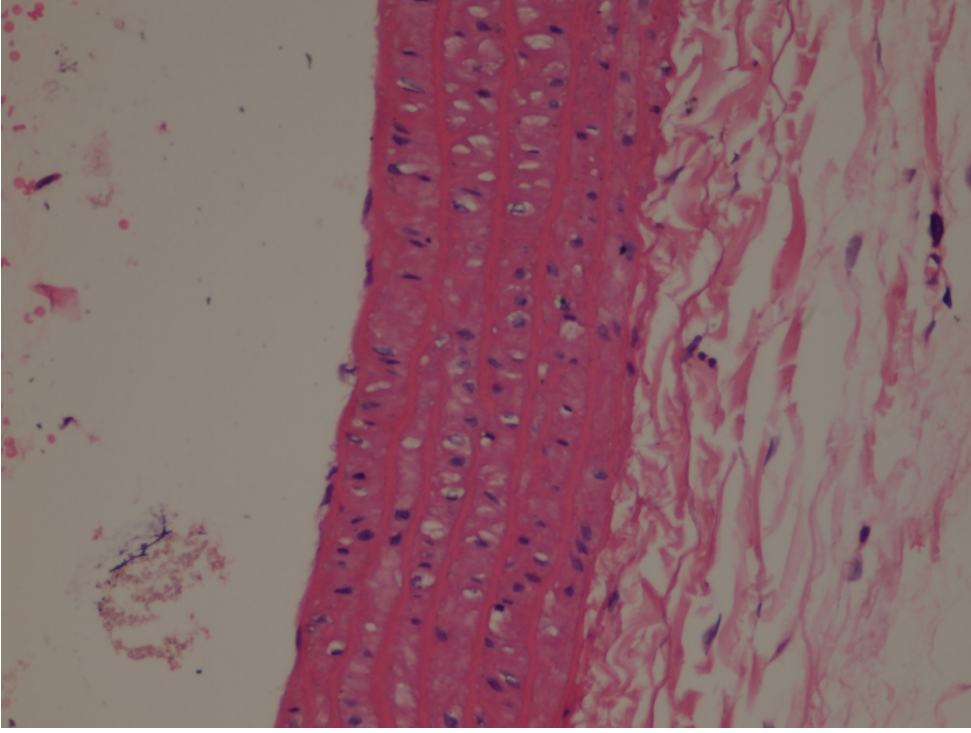
Tablo 28. Oksidatif stres indeksinin diğer parametrelerle korelasyonu

Parametre \ Grup	Kontrol		L-Arginin		Kolesterol		Kolesterol+L-Arginin	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Trigliserid (mg/dL)	-0.274	0.444	-0.091	0.802	0.394	0.260	-0.310	0.384
Kolesterol (mg/dL)	-0.276	0.440	-0.109	0.763	-0.120	0.742	-0.453	0.189
HDL (mg/dL)	-0.049	0.894	0.358	0.310	0.018	0.960	-0.670	0.034*
LDL (mg/dL)	-0.091	0.803	-0.212	0.556	-0.280	0.434	-0.195	0.590
VLDL (mg/dL)	-0.274	0.444	-0.091	0.802	0.394	0.260	-0.310	0.384
İlk ağırlık (g)	0.261	0.467	0.255	0.476	-0.024	0.947	0.143	0.693
Son ağırlık (g)	0.394	0.260	0.036	0.920	-0.537	0.110	0.170	0.638

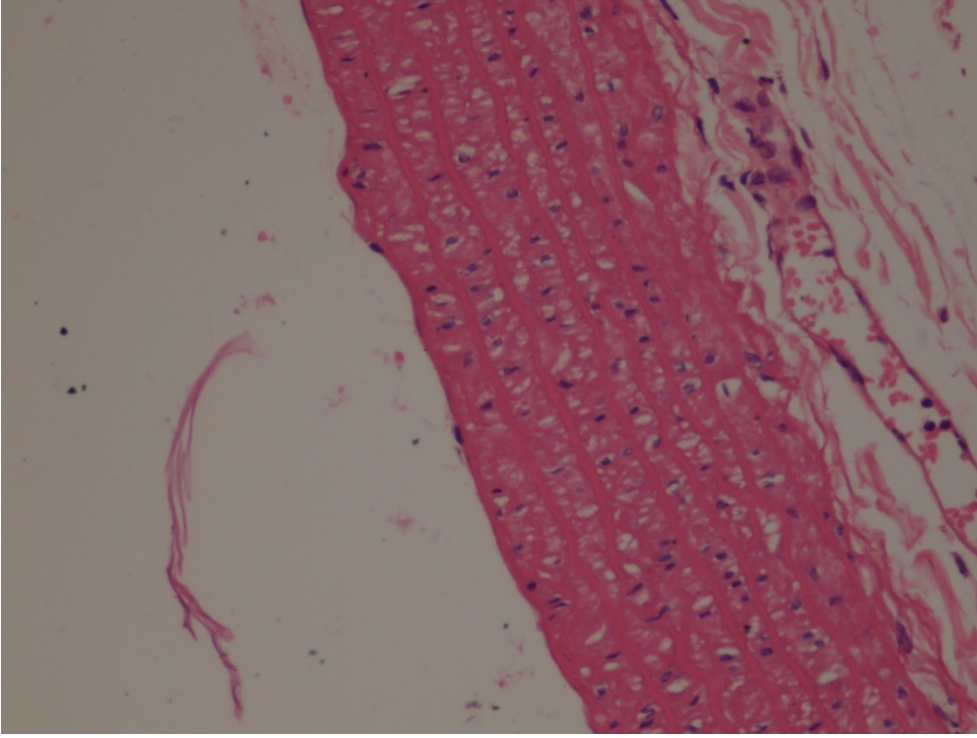
Spearman Korelasyon Analizi.

Kontrol ve L-arginin gruplarında düzenli damar endoteli bulguları izlendi. Kolesterol grubunda, damar iç yüzeyi endotelinde düzensizlik ve mukoid dejenerasyon görüldü. Bulgular ateroskleroz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kolesterol+L-arginin grubunda ise normale

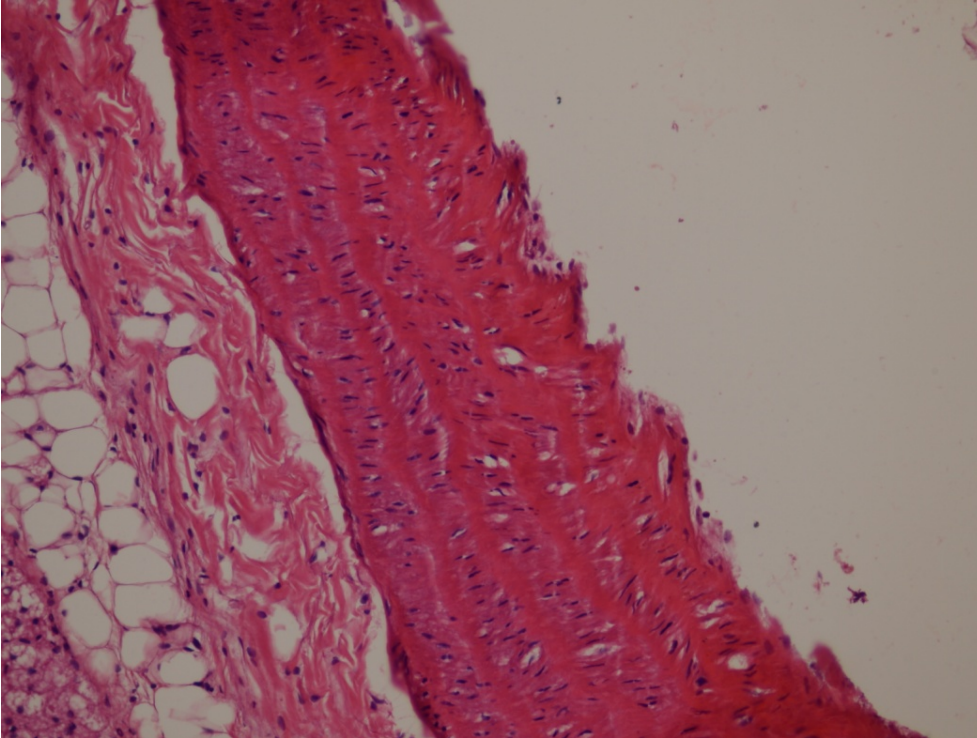
yakın görünüm olmakla birlikte endotelin iç yüzeyi, tek sıralı ve musküler dokuya bitişik olarak görüldü (Şekil 21-24).



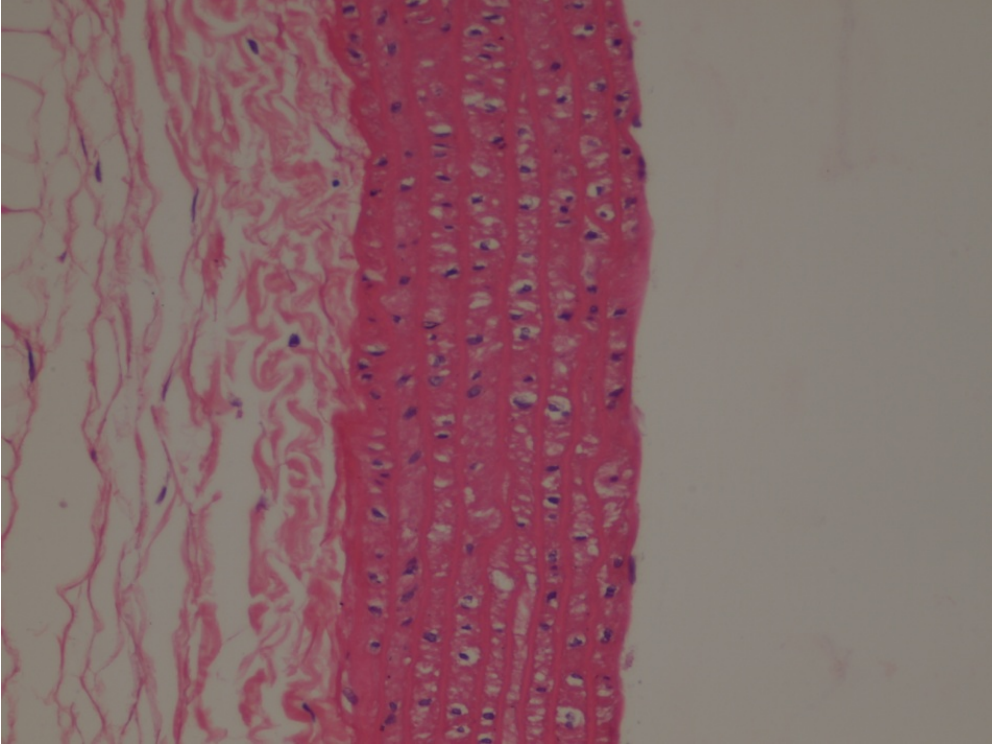
Şekil 21. Kontrol grubunun düzenli damar endoteli ve musküler yapısı (H+E, X400)



Şekil 22. L-Arginin grubunun düzenli damar endoteli ve müsküler yapısı (H+E, X400)



Şekil 23. Kolesterol grubunda damar i yüzeyinde endotelde düzensizlik ve mukoid dejenerasyon (H+E, X100)



Şekil 24. Kolesterol+L-Arginin grubunun damar duvarında normale yakın görünüm (H+E, X100)

TARTIŞMA

Ateroskleroz, dünya çapında morbidite ve mortalitenin en büyük sebebidir (8). Arterlerin iç duvarları boyunca lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerinin birikimi ile karakterize olan ateroskleroz, kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalığın en önemli nedenidir. Aterosklerotik lezyonlar çoğunlukla düşük veya bozulmuş kan akımına sahip olan dallanma, kıvrılma ve çatallanma bölgelerinde gelişmektedir (115).

Ateroskleroz patogeneğinde birçok genetik ve çevresel risk faktörü rol oynar. Epidemiyolojik olarak dislipidemi, hipertansiyon, insülin rezistansı, diabetes mellitus, yaş, sigara içimi ve aile öyküsü gibi bazı risk faktörlerine sahip insanlar ateroskleroz hastalığının gelişimine daha yatkındırlar (6-10). Aynı zamanda, oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ile oluşan oksidatif stres de, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir faktördür (14,74).

Aterosklerozun ilk basamaklarından olan lezyon oluşumu, reaktif oksijen türleri tarafından LDL'nin oksidatif modifikasyonu ile gerçekleşmektedir. Okside olmuş LDL, endotelial hücrelerde adhezyon proteinlerinin, kemokinlerin ve diğer proinflamatuvar moleküllerin ekspresyonunu uyararak, kan dolaşımından arteriyel duvara lökositlerin tutulmasını arttırmaktadır. Ekstraselüler matriks, atorejenez sırasında düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarmaktadır ve aterosklerotik plak gelişimine yardımcı olan proinflamatuvar iletişimi arttırmaktadır (115). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, artmış LDL kolesterol düzeyine sahip bireylerin kardiyovasküler hastalıklar için daha fazla risk taşımakta olduklarını kanıtlamıştır (46,57-59).

Hiperkolesterolemik diyetin serum kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid

düzeylerinde artışa, HDL kolesterol düzeylerinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (116). Yüksek kolesterol diyeti, kanda ve hücre içinde kolesterol artışına ve arter duvarlarında kolesterol birikimine neden olur (117). Hücre içindeki fazla kolesterol, oksidanlar aracılığıyla oksisterole çevrilir. Oksisterol, hücre içi kolesterol sentezini baskımlarken, safra asitlerinin sentez ve sekresyonunu arttırır. Fazla yağ asitleri, trigliserid sentezine kayar (47).

Kolesterolden zengin diyetin, kardiyak NO düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açtığı ve kardiyak O_2^{\bullet} ve $ONOO^-$ oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (57, 58). Ayrıca yüksek kolesterol diyetinin, NOS aktivitesini ya da protein miktarını etkilemediği, ancak NO'nun kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (57). NO'nun O_2^{\bullet} ile hızlıca reaksiyona girerek sitotoksik $ONOO^-$ oluşturduğu bilinmektedir (118). Hiperlipidemi, damarlarda $ONOO^-$ ve diğer reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırır (57,58). Sonuç olarak, kolesterolden zengin beslenme, serum lipid düzeylerinin ve oksidatif stresin artmasına, NO'nun ise azalmasına neden olur.

Proteinlerde bulunan ve insan hücreleri tarafından sentezlenen 20 aminoasitten biri olan L-arginin hem arginazın, hem de NOS'un substratıdır. Arginaz aracılığı ile L-argininden, üre ve ornitin oluşur (119). Bilinen en güçlü endojenöz vazodilatör olan NO, memelilerde vasküler fonksiyon ve homeostazda önemli bir sinyal molekülüdür (100). NOS enzimi aracılığıyla L-argininden NO oluşur. NO, trombositlerin adezyonunu, agregasyonunu ve bir araya toplanmasını inhibe eder, vasküler düz kas hücre göçünü ve büyümesini inhibe eder ve LDL oksidasyonunu azaltır (73,103). Bazal NO üretiminin azalmasının insanlarda ateroskleroza eğilimi arttırdığı bilinmektedir (120). Hem L-argininin, hem de NO'nun radikal tutucu etkisi olduğu gösterilmiştir (22,23). Arginin, gerek sağlıkta, gerekse hastalık durumunda vasküler fonksiyonda önemli bir rol oynar (20). L-Arginin verilisinin aterosklerozlu hastalarda vasküler fonksiyonu iyileştirdiğini ileri süren çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır (121-123). L-Argininin inflamatuvar duruma ya da endotele bağlı dilatasyona etki etmediğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (124).

L-Argininin, deneysel ateroskleroz oluşturulan sıçanlarda oksidatif stresin ve aterosklerozun önlenmesindeki rolünün araştırılmasını amaçlayan bu çalışma, %3 kolesterol katkılı yemle beslenen sıçanların aort dokularında, damar iç yüzeyinde endotelde düzensizlik ve mukoid dejenerasyon olduğunu ortaya koydu.

Çalışmamızda kolesterolle beslenen sıçanların serum total kolesterol düzeylerini, kontrol grubu, L-arginin grubu ve kolesterol+L-arginin grubundan anlamlı olarak yüksek

bulduk. Bulgularımız, kolesterol diyetinin serum total kolesterol düzeylerinde belirgin bir artışa yol açtığını gösteren diğer çalışmalarla uyumludur (125-128).

Literatürde, kolesterolden zengin diyetle birlikte verilen antioksidanların serum total kolesterol düzeylerini düşürdüğünü gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (129-133). Kolesterolden zengin diyetle beraber verilen L-argininin de serum total kolesterol düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (133). Bu çalışmalara paralel olarak biz de, %3 kolesterol ile beslenen sıçanlara L-arginin verilmesinin serum total kolesterol düzeylerini belirgin olarak azalttığını gösterdik. Bu bulgu, L-argininin aterosklerotik bireylerin tedavisinde lipid düşürücü olarak etkili olabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte yüksek kolesterol diyeti ile beraber verilen L-argininin serum total kolesterol düzeylerini arttırdığını (134) ve L-argininin ateroskleroza önlemede uzun süreli fayda sağlamayacağını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (135,136). Ateroskleroz modelinde L-argininin serum total kolesterol düzeylerine etkisi ile ilgili literatürde yer alan çelişkili sonuçlar, diyete eklenen kolesterol miktarı, verilme süresi ve hayvan cinsinin ateroskleroza direnci gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

Diğer yandan, çalışmamız sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi ile serum total kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu da gösterdi. Bununla birlikte, L-arginin verilen sağlıklı sıçanların serum total kolesterol düzeylerinde gözlenen bu artış, tek başına kolesterol ile beslenen sıçanların serum total kolesterol düzeylerinde gözlenen artıştan anlamlı olarak daha düşüktü. Bir başka deyişle L-arginin uygulaması, kolesterol diyetine göre serumda total kolesterol artışını daha az uyardı. Literatürde, L-argininin sağlıklı sıçanlarda serum total kolesterol düzeylerini arttırdığını ileri süren başka çalışmalar da bilinmektedir (134,137). Sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi ile serumda total kolesterol düzeylerinde gözlenen artıştan, serum VLDL kolesterol düzeylerindeki artış sorumlu olabilir.

Kolesterolce zengin diyetle beslenen hayvanlarda, serum trigliserid düzeylerinde önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (125-128,133,136,138). Bununla birlikte, kolesterolce zengin diyetle beslenmenin serum trigliserid düzeylerini değiştirmedini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (129,132,139-141). Çalışmamızda %3 kolesterolle beslenen sıçanların serum trigliserid düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak farklı değildi. Literatürde, ateroskleroz modeli oluşturulan hayvanlarda serum trigliserid düzeyleri bakımından çelişkili sonuçların bulunmasında diyete eklenen

kolesterol miktarı, verilme süresi ya da kullanılan hayvanın ateroskleroza direnci gibi faktörlerin rolü olabilir.

Kolesterolce zengin diyetle birlikte antioksidan verilisinin, serum trigliserid düzeylerindeki artışı önlediği bildirilmiştir (128,130,131,133). Çalışmamız %3 kolesterol katkılı yemle beslenen sıçanlara %3 L-arginin verilmesinin, serum trigliserid düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalttığını gösterdi. Kolesterol ile birlikte arginin verilen grubun serum trigliserid düzeyleri kontrol grubu değerlerine oldukça yakındı. Bu bulgu, L-argininin kolesterol ile birlikte verildiğinde serum trigliserid düzeylerindeki artışı önleme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, %3 L-arginin verilisi sağlıklı sıçanların serum trigliserid düzeylerinde belirgin bir artışa da yol açtı. Hayashi ve ark. (142) da kolesterolce zengin diyetle beslenen tavşanlara arginin verilisinin serum trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir artışın varlığını göstermişlerdir.

Arginin verilisinden sonra insülin sekresyonunun anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (143,144). İnsülinin, adipoz dokuda triaçilgliserol sentezini uyaran bir hormon olduğu bilinmektedir (145). Çalışmamızda sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi ile gözlenen serum trigliserid düzeylerindeki artış, L-arginin tarafından uyarılan insülin sekresyonuna ve dolayısıyla trigliserid sentezinin artışına bağlı olabilir.

Diğer yandan, kolesterol ile birlikte L-arginin verilen grubun serum trigliserid düzeylerinin kontrol grubu değerlerine oldukça yakın bulunması, sağlıklı sıçanlarda L-argininin daha ön plana çıkan insülin sekresyonunu arttırıcı etkisinin, kolesterol verilen grupta baskılandığını göstermektedir. Hiperkolesterolemik sıçanlarda insülin düzeylerinin azaldığını ve glukoz düzeylerinin arttığını gösteren Bonfleur ve ark (146) çalışması da bu bulguyu desteklemektedir.

HDL kolesterol düşüklüğü, aterosklozün risk faktörlerinden biridir (1). Kolesterol ile beslenen hayvanlarda, serum HDL kolesterolün belirgin olarak azaldığını bildiren çalışmaların yanı sıra (125,126,130,133), değişmediğini (129,138,139) ya da arttığını (127,128,131,136,141) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Çalışmamızda, sıçanlara 2 ay boyunca %3 kolesterol katkılı yem verilmesi serum HDL kolesterol düzeylerini etkilemedi. Diğer yandan, %3 L-arginin verilisi de serum HDL

kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı. Literatürde, antioksidan verilişinin serum HDL kolesterol düzeylerini arttırdığını (130,132) ya da değiştirmedğini (129,131) ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.

Kolesterolden zengin diyetle beslenen deney hayvanlarında serum LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (126,128,133,139). Çalışmamızda %3 kolesterol ile beslenen sıçanların serum LDL kolesterol düzeyleri, kontrol, L-arginin ve kolesterol+L-arginin gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tek başına L-arginin verilişi, sağlıklı sıçanların serum LDL kolesterol düzeylerini değiştirmede. Kolesterol ile birlikte verilen L-arginin, sıçanlarda serum LDL kolesterol artışını önledi. Bu bulgu, 100mg/kg dozunda haftada 3 kez verilen L-argininin serum LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığını gösteren El-Kirsh ve ark (133) çalışması ile tutarlıdır. Çeşitli antioksidanların, serum LDL kolesterol düzeylerinin azalttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (130,131).

Kolesterolce zengin diyetle beslenen hayvanların serum VLDL kolesterol düzeylerinde önemli bir artış olduğu ve L-arginin verilişinin bu artışı önlediği bildirilmiştir (133). VLDL kolesterol değerleri, trigliserid/5 formülü ile hesaplandığından çalışmamızdaki VLDL kolesterol bulguları, trigliserid bulguları ile benzerdi. Çalışmamızda kolesterol ile beslenen sıçanların serum VLDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma eğilimi gösterdi. Kolesterol ile birlikte L-arginin verilen grubun serum VLDL kolesterol düzeyleri kontrol grubu ile neredeyse aynı bulundu. Diğer yandan, tek başına L-arginin verilişi sağlıklı sıçanlarda VLDL kolesterol düzeylerinde artışa yol açtı.

Total kolesterolün HDL kolesterole oranı, ateroskleroz indeksi olarak bilinmektedir. Bu indeks, koroner kalp hastalıkları ile güçlü bir ilişki içindedir. Hiperkolesterolemik hayvanlarda, ateroskleroz için risk faktörü olan ateroskleroz indeksinde artış görülmektedir (128). Yaptığımız çalışmada literatürdeki bilgilere paralel olarak kolesterol verilen grupta ateroskleroz indeksinin kontrol, L-arginin ve kolesterol+L-arginin grubuna göre arttığını bulduk.

Kolesterolden zengin diyetle beslenen deney hayvanlarına antioksidan verilişinin ateroskleroz indeksini, sadece kolesterolle beslenen hayvanlara göre anlamlı olarak düşürdüğü

bildirilmiştir (133). Bu çalışmaya paralel olarak biz de çalışmamızda kolesterol ve L-argininin birlikte verilmesinin sadece kolesterol ile beslenen hayvanlara göre ateroskleroz indeksini anlamlı derecede düşürdüğünü gösterdik.

Antioksidan savunma mekanizmasının bir göstergesi olan TAS düzeylerinin, koroner arter hastalığında anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (147). Sağlıklı sıçanlara %3 L-arginin verilmesinin serum TAS düzeylerini anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (25). Bir başka hayvan çalışmasında ise, kolesterolden zengin diyetle beslenen hayvanların TAS düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (148).

Çalışmamızda %3 kolesterol ile beslenen sıçanların serum TAS düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi. Ancak, sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi TAS düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açtı. L-Arginin grubunun serum TAS düzeyleri ayrıca kolesterol grubuna ve kolesterol+L-arginin grubuna göre de daha yüksekti. Kolesterol+L-arginin grubunun serum TAS düzeyleri kolesterol grubundan daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu, L-argininin sağlıklılarda serum TAS düzeylerini arttırmada daha etkili olduğunu göstermektedir.

TOS, bir örnekte bulunan tüm oksidanların total miktarını gösteren bir parametredir (19). Kolesterolce zengin diyetin ya da değişik antioksidanların oksidatif durumu yansıtan çeşitli parametrelere etkisi gösterilmiş olmasına rağmen (130-132), literatürde direkt olarak TOS düzeylerine etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, %3 kolesterol ile beslenen sıçanların serum TOS düzeyleri, kontrol, L-arginin ve kolesterol+L-arginin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi serum TOS düzeylerini etkilemedi. Bu bulgular, kolesterol katkılı diyetin sıçanlarda oksidatif stresi arttırdığını, kolesterol katkılı diyet ile birlikte verilen L-argininin ise oksidatif stresi önlediğini göstermektedir.

Oksidatif stres indeksi, TOS değerinin TAS değerine oranıdır (90). Literatürde, kolesterolce zengin diyetin veya L-argininin oksidatif stres indeksine etkisini gösteren bir çalışma da bulunmamaktadır. Çalışmamızda %3 kolesterol ile beslenen sıçanlarda oksidatif stres indeksi, kontrol, L-arginin ve kolesterol+L-arginin gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sağlıklı sıçanlara L-arginin verilmesi oksidatif stres indeksini anlamlı olarak azalttı. Ayrıca %3 kolesterol ile birlikte verilen L-arginin de oksidatif stres indeksinin artışını önledi.

Korelasyon analizi sonucu TAS'ın, kontrol grubunda total kolesterol ile pozitif, kolesterol grubunda oksidatif stres indeksi ile negatif ilişkili olduğu bulundu. Kontrol grubunda total antioksidan kapasite ile total kolesterol arasında bulunan pozitif korelasyon, artan kolesterol düzeylerine organizmanın bir yanıtı olarak değerlendirildi. Diğer yandan kolesterol grubundaki total antioksidan kapasite ile oksidatif stres indeksi arasındaki negatif korelasyon ise kolesterol verilmesi ile organizmada ortaya çıkan oksidatif stres nedeniyle antioksidanların azalması olarak yorumlandı.

Çalışmamızda TOS'un, kontrol grubunda oksidatif stres indeksi ile pozitif, kolesterol grubunda total kolesterol, LDL kolesterol ve ateroskleroz indeksi ile negatif, kolesterol+L-arginin grubunda HDL kolesterol ile negatif, oksidatif stres indeksi ile pozitif ilişkili olduğu bulundu. Kontrol grubunda TOS ile oksidatif stres indeksi arasında bulduğumuz pozitif korelasyon, oksidan kapasite artışı ile oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Diğer yandan kolesterol grubundaki TOS ile total kolesterol, LDL kolesterol ve ateroskleroz indeksi arasındaki negatif korelasyonlar ise serumda LDL düzeyi artışı ile daha çok sayıda LDL'nin oksidasyona uğradığını ve bu oksidasyonlar için de daha çok oksidan molekülün kullanıldığını göstermektedir. Kolesterol+L-arginin grubundaki HDL kolesterol ile TOS arasındaki negatif ilişki, kolesterol verilmesi ile artan oksidatif strese karşı dışarıdan verilen L-argininin antioksidan olarak yanıtını yansıtmaktadır. L-Arginin verilmesinin HDL kolesterol düzeylerini arttırdığı (130) ve HDL'nin yapısında bulunan paraoksonaz (PON)'ın, LDL oksidasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (149).

Çalışmamızda ateroskleroz indeksinin, kontrol grubunda LDL kolesterol ile pozitif, L-arginin ve kolesterol gruplarında total kolesterol ve LDL kolesterol ile pozitif, kolesterol+L-arginin grubunda total kolesterol ve son ağırlık ile pozitif ilişkili olduğu bulundu. Bu bulgular, total kolesterol, LDL kolesterol ve ağırlık artışı ile ateroskleroz riskinin arttığını göstermektedir.

Oksidatif stres indeksinin, kolesterol+L-arginin grubunda HDL kolesterol ile negatif ilişkili olduğu bulundu. Bu bulgu, aynı grupta HDL kolesterol ile TOS arasında negatif ve TOS ile oksidatif stres indeksi arasında pozitif korelasyon bulunduğunu gösteren bulgularımız ile de tutarlıdır ve HDL kolesterol artışı ile diğer bir değişle antioksidan kapasite artışı ile oksidatif stresin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamız, iki ay süresince %3 kolesterol katkılı yemle beslenen sıçanlarda sağlıklı sıçanlara göre serum total kolesterol, LDL kolesterol ve TOS düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu gösterdi. Kolesterol katkılı yem ile beslenen sıçanların ateroskleroz indeksi ve oksidatif stres indeksi de sağlıklı sıçanlara göre anlamlı olarak arttı. Kolesterol grubunda ateroskleroz ile uyumlu olarak damar iç yüzeyi endotelinde gözlenen düzensizlik ve mukoid dejenerasyon da yukarıdaki bulguları destekledi. Bu bulgular, serum kolesterol düzeylerindeki artışın ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır.

Diğer yandan, kolesterol ile birlikte L-arginin verilen sıçanlarda, sadece kolesterol verilen sıçanlara göre serum total kolesterol, LDL kolesterol ve TOS düzeylerinde, ateroskleroz indeksi ve oksidatif stres indeksinde belirgin bir azalmanın olduğu görüldü. Bu bulgular, L-argininin aterosklerotik sıçanlarda lipid düşürücü ve antioksidan etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ayrıca, sadece L-arginin verilen sağlıklı sıçanlarda, kontrol grubuna göre, serum trigliserid, total kolesterol, VLDL kolesterol ve TAS düzeylerinde anlamlı bir artış, oksidatif stres indeksinde ise belirgin bir azalmanın olduğu görüldü. L-Arginin verilen sağlıklı sıçanların serum total kolesterol düzeylerinde gözlenen hafif ama istatistiksel olarak anlamlı bu artışa, VLDL kolesterol düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı artış katkıda bulunmuş olabilir. L-Argininin sağlıklı sıçanlarda serum trigliserid, total ve VLDL kolesterol düzeylerinde hafif ama anlamlı bir artışa yol açması, sağlıklılarda tedavi amaçlı kullanılmasını sınırlayabilir. Bununla birlikte, L-arginin verilen sağlıklı sıçanların serum total kolesterol düzeylerindeki artışın, kolesterol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması, L-argininin sağlıklı sıçanlarda başlıca ateroskleroz risk faktörü olan LDL kolesterol düzeylerinde artışa yol açmaması ve L-arginin verilen grupta histopatolojik olarak ateroskleroz bulgularına rastlanmaması önemli bulgulardır. Diğer yandan, L-argininin sağlıklı sıçanlarda TAS düzeylerinde önemli bir artışa, oksidatif stres indeksinde ise belirgin bir azalmaya yol açması, L-argininin sağlıklılarda antioksidan bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Daha uzun süreli ateroskleroz modellerinde, farklı L-arginin dozları ile yapılacak çalışmalar, L-argininin sağlıklılarda antioksidan olarak güvenli bir biçimde kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak çalıřmamız, L-argininin aterosklerozda lipid dūřurcū ve antioksidan olarak faydalı olabileceđini gōstermektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, L-argininin aterosklerozdaki rolünün araştırılması amaçlanmış olup %3'lük kolesterol ile deneysel olarak ateroskleroz oluşturulmuş sıçanlarda L-argininin TAS, TOS ve oksidatif stres indeksine etkisi incelenmiştir. Ayrıca, bu ateroskleroz modelinde sıçanların içme suyuna katılan %3'lük L-arginin suplementasyonunun trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Wistar albino cinsi erkek sıçanlarla yaptığımız bu çalışmada;

1. Gruplar arasında başlangıç ağırlıkları bakımından istatistiksel fark yoktu.
2. Gruplar arasında son ağırlıkları bakımından istatistiksel fark yoktu.
3. Kontrol grubu sıçanların aort dokularının histopatolojik incelemesi sonucu, damar endoteli ve müsküler yapısının düzenli olduğu; L-arginin grubu sıçanların aort dokularının histopatolojik incelemesi sonucu, damar endoteli ve müsküler yapısının düzenli olduğu; kolesterol grubu sıçanların aort dokularının histopatolojik incelemesi sonucunda, damar i yüzeyinde endotelde düzensizlik ve mukoid dejenerasyon bulgularına rastlandığı; kolesterol+L-arginin grubu sıçanların aort dokularının histopatolojik incelemesi sonucunda, damar duvarının normale yakın grndğu ve damar i yüzeyinde endotelin tek sıralı ve müsküler dokuya bitişik olduğu;
4. Kontrol grubunun trigliserid düzeyleri ile kolesterol grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun trigliserid düzeyleri arasında fark olmadığı;
5. L-Arginin grubunun trigliserid düzeylerinin, kontrol grubunun trigliserid düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;

6. L-arginin grubunun trigliserid düzeyleri ile kolesterol grubunun trigliserid düzeyleri arasında fark olmadığı;
7. L-Arginin grubunun trigliserid düzeylerinin, kolesterol+L-arginin grubunun trigliserid düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
8. Kolesterol grubunun trigliserid düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun trigliserid düzeyleri arasında fark olmadığı;
9. Kontrol grubunun total kolesterol düzeylerinin, L-arginin grubunun ve kolesterol grubunun düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
10. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
11. L-Arginin grubunun total kolesterol düzeylerinin, kolesterol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu;
12. L-Arginin grubunun total kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
13. Kolesterol grubunun total kolesterol düzeylerinin, kolesterol+L-arginin grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
14. Gruplar arasında HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark olmadığı;
15. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeylerinin, kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
16. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile L-arginin grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
17. Kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeylerinin, L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
18. L-Arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
19. Kolesterol grubunun LDL kolesterol düzeylerinin, kolesterol+L-arginin grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
20. Kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeylerinin, L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
21. Kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeyleri ile kolesterol grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
22. L-Arginin grubu ile kolesterol grubunun arasında VLDL kolesterol düzeyleri bakımından fark olmadığı;

23. L-Arginin grubunun VLDL kolesterol düzeylerinin, kolesterol+L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
24. Kolesterol grubunun VLDL kolesterol düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun VLDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
25. Kontrol grubunun ateroskleroz indeksleri ile L-arginin grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun ateroskleroz indeksleri arasında fark olmadığı;
26. Kontrol grubunun ateroskleroz indekslerinin, kolesterol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu;
27. L-Arginin grubunun ateroskleroz indekslerinin, kolesterol grubunun ateroskleroz indekslerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
28. L-Arginin grubu ile kolesterol+L-arginin grubu arasında ateroskleroz indeksleri bakımından fark olmadığı;
29. Kolesterol grubunun ateroskleroz indekslerinin kolesterol+L-arginin grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
30. L-Arginin grubunun TAS düzeylerinin, kontrol grubunun TAS düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
31. Kontrol grubunun TAS düzeyleri ile kolesterol grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun TAS düzeyleri arasında fark olmadığı;
32. L-Arginin grubunun TAS düzeylerinin, kolesterol grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun TAS düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
33. Kolesterol grubu ile kolesterol+L-arginin grubu arasında TAS düzeyleri bakımından fark olmadığı;
34. Kontrol grubunun TOS düzeylerinin, kolesterol grubunun TOS düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
35. Kontrol grubunun TOS düzeyleri ile L-arginin grubunun ve kolesterol+L-arginin grubunun TOS düzeyleri arasında fark olmadığı;
36. L-Arginin grubunun TOS düzeylerinin, kolesterol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu;
37. L-Arginin grubunun TOS düzeyleri ile kolesterol+L-arginin grubunun TOS düzeyleri arasında fark olmadığı;
38. Kolesterol+L-arginin grubunun TOS düzeylerinin, kolesterol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu;

39. Kontrol grubunun oksidatif stres indekslerinin, L-arginin grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
40. Kontrol grubunun oksidatif stres indekslerinin, kolesterol grubunun oksidatif stres indekslerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu;
41. Kontrol grubu ile kolesterol+L-arginin grubunun oksidatif stres indeksleri arasında fark olmadığı;
42. L-Arginin grubunun oksidatif stres indekslerinin, kolesterol grubu ve kolesterol+L-arginin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu;
43. Kolesterol grubunun oksidatif stres indekslerinin, kolesterol+L-arginin grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
44. Kontrol grubunda, TAS ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;
45. Kolesterol grubunda, TAS ile oksidatif stres indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu;
46. Kontrol grubunda, TOS ile oksidatif stres indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;
47. Kolesterol grubunda, TOS ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu;
48. Kolesterol grubunda, TOS ile LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu;
49. Kolesterol grubunda, TOS ile ateroskleroz indeksi arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu;
50. Kolesterol+L-arginin grubunda, TOS ile HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu;
51. Kolesterol+L-arginin grubunda, TOS ile oksidatif stres indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;
52. Kontrol grubunda, ateroskleroz indeksi ile LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;
53. L-Arginin grubunda, ateroskleroz indeksi ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;
54. L-Arginin grubunda, ateroskleroz indeksi ile LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;

55. Kolesterol grubunda, ateroskleroz indeksi ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;

56. Kolesterol grubunda, ateroskleroz indeksi ile LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;

57. Kolesterol+L-arginin grubunda, ateroskleroz indeksi ile total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;

58. Kolesterol+L-arginin grubunda, ateroskleroz indeksi ile son ağırlık arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu;

59. Kolesterol+L-arginin grubunda, oksidatif stres indeksi ile HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunduğu görüldü.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, L-argininin, ateroskleroz oluşturulmuş sıçanlarda total antioksidan durum, total oksidan durum ve oksidatif stres indeksine etkisini ve ateroskleroza önlemedeki rolünü incelemektir.

Çalışmada 40 adet Wistar albino erkek sıçan eşit olarak dört gruba ayrıldı. İki ay süresince, kontrol grubuna normal diyet ve su, L-arginin grubuna normal diyet ve L-arginin içeren su, kolesterol grubuna kolesterol diyeti ve normal su, kolesterol+L-arginin grubuna kolesterol diyeti ve L-arginin içeren su verildi.

Serum total antioksidan durum, total oksidan durum, trigliserid, total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri otoanalizörde ölçüldü. Oksidatif stres indeksi, total oksidan durumun total antioksidan duruma oranlanmasıyla bulundu. Serum düşük yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. Ateroskleroz varlığı histopatolojik değişiklikler ile kanıtlandı.

Kolesterol grubunun serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve total oksidan durum düzeylerinde, ateroskleroz indeksi ve oksidatif stres indeksinde kontrol grubuna göre artış vardı. Kolesterol grubunda, ateroskleroz ile uyumlu olarak damar iç yüzeyi endotelinde gözlenen düzensizlik ve mukoid dejenerasyon da yukarıdaki bulguları destekledi.

Kolesterol+L-arginin grubunun kolesterol grubuna göre serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve total oksidan durum düzeylerinde, ateroskleroz indeksi ve oksidatif stres indeksinde anlamlı bir azalma vardı.

Sonuç olarak çalışmamız, L-argininin aterosklerozda lipid düşürücü ve antioksidan olarak faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel Ateroskleroz, L-Arginin, Total Antioksidan Durum, Total Oksidan Durum, Oksidatif Stres İndeksi.

THE EFFECT OF L-ARGININE ON TAS, TOS AND OXIDATIVE STRESS INDEX IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS IN RATS

SUMMARY

The purpose of this study is to investigate the effect of L-arginine on total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in experimental atherosclerosis in rats and its role in the prevention of atherosclerosis.

Forty male Wistar albino rats divided into four groups for the experiment. To control group, normal diet and water, to L-arginine group, normal diet and water containing L-arginine, to cholesterol group, cholesterol diet and normal water and to cholesterol+L-arginine group, cholesterol diet and water containing L-arginine were given during two months.

Serum total antioxidant status, total oxidant status, triglyceride, total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels were measured by autoanalyser. Oxidative stress index was found by the ratio of total oxidant status to total antioxidant status. Serum low density and very low density lipoprotein cholesterol levels were calculated by using Friedewald formula. Atherosclerosis was confirmed by histopathologic changes.

There was an increase in serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and total antioxidant status levels, atherosclerosis index and oxidative stress index in cholesterol group as compared to control group. In cholesterol group, disorder and mucoid

degeneration observed in the internal elastic lamina as compatible with atherosclerosis supported to above findings.

There was a decrease in serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and total oxidant status levels, atherosclerosis index and oxidative stress index in the cholesterol+L-arginine group as compared with cholesterol group.

In conclusion, this study demonstrates that L-arginine may be useful as a lipid-lowering and an antioxidant in atherosclerosis.

Key Words: Experimental Atherosclerosis, L-Arginine, Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status, Oxidative Stress Index.

KAYNAKLAR

1. Toker GA, Özben T, Kökoğlu E, Değer O, Örem A, Tanyalçın T ve ark. Lipidler. Onat T, Emerk K, Sözman EY (Editörler). İnsan Biyokimyası'nda. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002. s.291-354.
2. Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F. Aterosklerozun Patogenezi. T Klin Tıp Bilimleri 1998;18:360-8.
3. Farmer JA, Gotto A. Risk factor for coronary artery disease. In: Braunwald E (Ed.). Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1125-55.
4. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-75.
5. Witztum JL, Steinberg D. Role of Oxidized Low Density Lipoprotein in Atherogenesis. J Clin Invest 1991;88(6):1785-92.
6. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991;121(1 Pt 2):293-8.
7. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. Obes Rev 2011;12(5):282-9.
8. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med 1993;153(5):598-615.
9. Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E (Ed.). Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.1126-60.
10. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. Curr Opin Cardiol 2001;16(4):251-60.
11. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens 2000;18(6):655-73.

12. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
13. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991;91(3C):23S-30S.
14. Stocker R ve Keaney JF Jr. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
15. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
16. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3):R431-44.
17. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000;29(11):1106-14.
18. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
20. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998;336(Pt 1):1-17.
21. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol* 2009;158(3):638-51.
22. Lass A, Suessenbacher A, Wölkart G, Mayer B, Brunner F. Functional and analytical evidence for scavenging of oxygen radicals by L-arginine. *Mol Pharmacol* 2002;61(5):1081-8.
23. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(21):9813-7.
24. Barış N, Turgan N, Ersöz B. Argininin Tıpsal Biyokimyadaki Önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004;2(2):83-90.
25. Krauss H, Jablecka A, Sosnowski P, Bogdanski P. Influence of L-arginine on the nitric oxide concentration and level of oxidative stress during ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(8):533-8.
26. Dhawan V, Handu SS, Nain CK, Ganguly NK. Chronic L-arginine supplementation improves endothelial cell vasoactive functions in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Mol Cell Biochem* 2005;269(1-2):1-11.
27. Akdemir İ, Gündoğdu R, Demir AS. Damar Sertliği. <http://www.semakardiyoloji.com/sayfa/7/damar-sertligi.aspx>.
28. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16.

29. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009;203(2):331-45.
30. Halvorsen DS, Johnsen SH, Mathiesen EB, Njølstad I. The association between inflammatory markers and carotid atherosclerosis is sex dependent: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(4):392-7.
31. De Lorenzo F, Collot-Teixeira S, Boffito M, Feher M, Gazzard B, McGregor JL. Metabolic-inflammatory changes, and accelerated atherosclerosis in HIV patients: rationale for preventative measures. *Curr Med Chem* 2008;15(28):2991-9.
32. Pasterkamp G, Hillen B, Borst C. Arterial remodelling by atherosclerosis. *Semin Interv Cardiol* 1997;2(3):147-52.
33. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. Dosya:Anatomy artery tr.png. 2006. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Ateroskleroz>.
34. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986;314(8):488-500.
35. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
36. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94(8):2013-20.
37. Noll G, Lüscher TF. Influence of lipoproteins on endothelial function. *Thromb Res* 1994;74 Suppl 1:S45-54.
38. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155(1):1-5.
39. Hicks B. Management of Atherosclerosis Symptoms and Treatment. Clivir Learning Community. 2009. <http://www.clivir.com/lessons/show/management-of-atherosclerosis-symptoms-and-treatment.html>.
40. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134(3):224-38.
41. Chesebro JH, Rauch U, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenesis of thrombosis in coronary artery disease. *Haemostasis* 1997;27 Suppl 1:12-8.
42. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37:1-6.
43. Edwards IJ, Goldberg IJ, Parks JS, Xu H, Wagner WD. Lipoprotein lipase enhances the interaction of low density lipoproteins with artery-derived extracellular matrix proteoglycans. *J Lipid Res* 1993;34(7):1155-63.
44. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994;94(1):437-44.
45. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008;451(7181):904-13.

46. Yenson M. İnsan Biokimyası. 5. baskı. İstanbul: beta Basım, Yayım, Dağıtım AŞ; 1984. s. 275-90.
47. Liscum L. Cholesterol Biosynthesis. In: Vance DE, Vance JE (Eds.). Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. 5th ed. USA: Elsevier BV; 2008. p.399-421.
48. Graham Solomons TW, Fryhle CB. Lipidler. Okay G, Yıldırım Y (Editörler). Organik Kimya'da. İstanbul: Literatür Yayıncılık; 2002. s.1144-5.
49. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. Trigliserid. 2005.
<http://tr.wikipedia.org/wiki/Trigliserit>.
50. Champe PC, Harvey RA. Diyetteki lipidlerin metabolizması (çeviri: Ulukaya E). Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Editörler). Lippincott's Illustrated reviews serisinden: Biyokimya'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1997. s.163-70.
51. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. Dosya:Lipoprotein.JPG. 2006.
<http://tr.wikipedia.org/wiki/Lipoproteinler>.
52. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. Dosya:lipoprotein comp.PNG. 2006.
http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Lipoprotein_comp.PNG.
53. Nelson DL, Cox MM. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu (çeviri: Çetinkaya Ö). Kılıç N (Ed.). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri'nde. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s.598-622.
54. Mayes PA. Lipid Transport & Storage. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (Eds.). A Lange medical book Harper's Biochemistry. 21th ed. California: Appleton & Lange Company; 1988. p.226-40.
55. McKenney JM. Pharmacotherapy of dyslipidemia. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15(5):413-22.
56. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11(1):2-14.
57. Onody A, Csonka C, Giricz Z, Ferdinandy P. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet leads to enhanced peroxynitrite formation in rat hearts. Cardiovasc Res 2003;58(3):663-70.
58. Csont T, Bereczki E, Bencsik P, Fodor G, Görbe A, Zvara A, et al. Hypercholesterolemia increases myocardial oxidative and nitrosative stress thereby leading to cardiac dysfunction in apoB-100 transgenic mice. Cardiovasc Res 2007;76(1):100-9.
59. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Annu Rev Biochem 1983;52:223-61.
60. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. Circulation 1990;81(5):1721-33.
61. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990;323(19):1289-98.

62. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62(5):707-14.
63. Sviridov D, Mukhamedova N, Remaley AT, Chin-Dusting J, Nestel P. Antiatherogenic functionality of high density lipoprotein: how much versus how good. *J Atheroscler Thromb* 2008;15(2):52-62.
64. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8-15.
65. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4):526-45.
66. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(17):7915-22.
67. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1985;260(6):3275-80.
68. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176-86.
69. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 1997;3-4:92-5.
70. Chen HJ, Wu SB, Chang CM. Biological and dietary antioxidants protect against DNA nitration induced by reaction of hypochlorous acid with nitrite. *Arch Biochem Biophys* 2003;415(1):109-16.
71. Biewenga G, de Jong J, Bast A. Lipoic acid favors thiolsulfinate formation after hypochlorous acid scavenging: a study with lipoic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys* 1994;312(1):114-20.
72. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19(2):227-50.
73. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2009;50(5):402-9.
74. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006;13(3):129-42.
75. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984;4(4):357-64.
76. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991;88(6):2039-46.
77. Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM 3rd. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis* 1979;32(3):213-29.

78. Dimmeler S, Zeiher AM. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors. *Regul Pept* 2000;90(1-3):19-25.
79. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol* 2001;54(5):356-61.
80. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996;239(1):70-6.
81. Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol* 1999;299:15-27.
82. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994;234:279-93.
83. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol* 2002;2(1):3-18.
84. Janaszewska A, Bartosz G. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(3):231-6.
85. Laight DW, Gunnarsson PT, Kaw AV, Anggård EE, Carrier MJ. Physiological microassay of plasma total antioxidant status in a model of endothelial dysfunction in the rat following experimental oxidant stress in vivo. *Environ Toxicol Pharmacol* 1999;7(1):27-31.
86. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med* 1999;26(9-10):1231-7.
87. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)* 1993;84(4):407-12.
88. Campos AM, Escobar J, Lissi EA. The total reactive antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity (TAR) of *Ilex paraguayensis* extracts and red wine. *J Braz Chem Soc* 1996;7(1):43-9.
89. Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A, et al. Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res* 2005;17(1):19-22.
90. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100(1):61-4.
91. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr* 2004;16(4):200-3.
92. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133(41-42):563-6.
93. Nakamura K, Endo H, Kashiwazaki S. Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React* 1987;9(4):307-16.

94. Ceylan E, Gülsün A, Gencer M, Aksoy N. A new parameter in the detection of tuberculosis activity: reactive oxygen metabolites. *Respiration* 2005;72(2):156-9.
95. Lindschinger M, Nadlinger K, Adelwöhrer N, Holweg K, Wögerbauer M, Birkmayer J, et al. Oxidative stress: potential of distinct peroxide determination systems. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(8):907-14.
96. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN* 1986;10(2):227-38.
97. English Wikipedia. L-Arginine. 2007.
<http://en.wikipedia.org/wiki/Arginine>.
98. Webster's Online Dictionary. Definition: Arginine.
<http://www.websters-online-dictionary.org/definitions/Arginine?cx=partner-pub-0939450753529744%3Av0qd01-tdlq&cof=FORID%3A9&ie=UTF-8&q=Arginine&sa=Search#922>.
99. McMurry JE. Biomolecules: Amino Acids, Peptides and Proteins. In: *Organic Chemistry*. 7th ed. Thomson Brooks/Cole; 2008. p.1019.
http://www.chemeddl.org/alfresco/service/org/chemeddl/ttoc/ttoc_results/?id=8328&mode=primary&type=molecule&num_results=&guest=true.
100. Förstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994;23(6 Pt 2):1121-31.
101. Tripathi P, Misra MK. Therapeutic role of L-arginine on free radical scavenging system in ischemic heart diseases. *Indian J Biochem Biophys* 2009;46(6):498-502.
102. Carrier M, Khalil A, Tourigny A, Solymoss BC, Pelletier LC. Effect of L-arginine on metabolic recovery of the ischemic myocardium. *Ann Thorac Surg* 1996;61(6):1651-7.
103. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109-42.
104. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(4):281-7.
105. Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH, Bauer PM, Wu G, del Soldato P. Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(7):4202-8.
106. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996;20(5):707-27.
107. Napoli C, Ackah E, De Nigris F, Del Soldato P, D'Armiento FP, Crimi E, et al. Chronic treatment with nitric oxide-releasing aspirin reduces plasma low-density lipoprotein oxidation and oxidative stress, arterial oxidation-specific epitopes, and atherogenesis in hypercholesterolemic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(19):12467-70.
108. Haklar G, Ulukaya-Durakbaşa C, Yüksel M, Dağlı T, Yalçın AS. Oxygen radicals and nitric oxide in rat mesenteric ischaemia-reperfusion: modulation by L-arginine and NG-nitro-L-arginine methyl ester. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25(11):908-12.
109. Böger RH, Bode-Böger SM, Brandes RP, Phivthong-ngam L, Böhme M, Nafe R, et al. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997;96(4):1282-90.

- 110.Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28(10):2077-80.
- 111.Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER (Eds.). *Tietz Text Book of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 1994. p.1002-93.
- 112.Barham D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst* 1972;97(151):142-5.
- 113.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 114.Chu NF, Lin FH, Chin HC, Hong YJ. Association between Interleukin-6 Receptor Gene Variations and Atherosclerotic Lipid Profiles among Young Adolescents in Taiwan. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):136-64.
- 115.Warboys CM, Amini N, de Luca A, Evans PC. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques. *F1000 Med Rep* 2011;3:5-12.
- 116.Zulet MA, Barber A, Garcin H, Higuera P, Martínez JA. Alterations in carbohydrate and lipid metabolism induced by a diet rich in coconut oil and cholesterol in a rat model. *J Am Coll Nutr* 1999;18(1):36-42.
- 117.Castro C, Campistol JM, Baretino D, Andrés V. Transcriptional profiling of early onset diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Front Biosci* 2005;10:1932-45.
- 118.White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(3):1044-8.
- 119.Dioguardi FS. To give or not to give? Lessons from the arginine paradox. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4(2):90-8.
- 120.Schroeder RA, Kuo PC. Nitric oxide: physiology and pharmacology. *Anesth Analg* 1995;81(5):1052-9.
- 121.Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129(2):261-9.
- 122.Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996;93(12):2135-41.
- 123.Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992;90(4):1248-53.
- 124.Tousoulis D, Böger RH, Antoniades C, Siasos G, Stefanadi E, Stefanadis C. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(5):274-83.
- 125.Zhang W, Wang CH, Li F, Zhu WZ. 2,3,4',5-Tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside suppresses matrix metalloproteinase expression and inflammation in atherosclerotic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(3):310-6.

126. Wu Y, Li J, Wang J, Si Q, Zhang J, Jiang Y, et al. Anti-atherogenic effects of centipede acidic protein in rats fed an atherogenic diet. *J Ethnopharmacol* 2009;122(3):509-16.
127. Keyzer DD, Karabina SA, Wei W, Geeraert B, Stengel D, Marsillach J, et al. Increased PAFAH and oxidized lipids are associated with inflammation and atherosclerosis in hypercholesterolemic pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(12):2041-6.
128. Kaur HD, Bansal MP. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis* 2009;8:55-64.
129. Huang X, Tang J, Zhou Q, Lu H, Wu Y, Wu W. Polysaccharide from fuzi (FPS) prevents hypercholesterolemia in rats. *Lipids Health Dis* 2010;9:9-15.
130. Belguith-Hadriche O, Bouaziz M, Jamoussi K, El Feki A, Sayadi S, Makni-Ayedi F. Lipid-lowering and antioxidant effects of an ethyl acetate extract of fenugreek seeds in high-cholesterol-fed rats. *J Agric Food Chem* 2010;58(4):2116-22.
131. Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H, et al. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2008;47(5):235-43.
132. Amom Z, Zakaria Z, Mohamed J, Azlan A, Bahari H, Taufik Hidayat Baharudin M, et al. Lipid lowering effect of antioxidant alpha-lipoic Acid in experimental atherosclerosis. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43(2):88-94.
133. El-Kirsh AA, Abd El-Wahab HM, Abd-Ellah Sayed HF. The effect of L-arginine or L-citrulline supplementation on biochemical parameters and the vascular aortic wall in high-fat and high-cholesterol-fed rats. *Cell Biochem Funct* 2011;29(5):414-28.
134. Kumar P, Kumar A, Tiwari S. L-Arginine supplementation increases serum cholesterol level. *Indian J Pharmacol* 2005;37(3):183.
135. Jeremy RW, McCarron H, Sullivan D. Effects of dietary L-arginine on atherosclerosis and endothelium-dependent vasodilatation in the hypercholesterolemic rabbit. Response according to treatment duration, anatomic site, and sex. *Circulation* 1996;94(3):498-506.
136. Javanmard SH, Nematbakhsh M, Sanei MH. Early prevention by L-Arginine attenuates coronary atherosclerosis in a model of hypercholesterolemic animals; no positive results for treatment. *Nutr Metab (Lond)* 2009;6:13-9.
137. Kumar P, Goyal M, Agarwal JL. Effect of L-arginine on electrocardiographic changes induced by hypercholesterolemia and isoproterenol in rabbits. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9(1):45-52.
138. Cheik NC, Rossi EA, Guerra RL, Tenório NM, Oller do Nascimento CM, Viana FP, et al. Effects of a ferment soy product on the adipocyte area reduction and dyslipidemia control in hypercholesterolemic adult male rats. *Lipids Health Dis* 2008;7:50-8.
139. Jeon SM, Park YB, Kwon OS, Huh TL, Lee WH, Do KM, et al. Vitamin E supplementation alters HDL-cholesterol concentration and paraoxonase activity in rabbits fed high-cholesterol diet: comparison with probucol. *J Biochem Mol Toxicol* 2005;19(5):336-46.

140. Joris I, Zand T, Nunnari JJ, Krolkowski FJ, Majno G. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol* 1983;113(3):341-58.
141. Bolayirli IM, Aslan M, Balci H, Altug T, Hacibekiroglu M, Seven A. Effects of atorvastatin therapy on hypercholesterolemic rabbits with respect to oxidative stress, nitric oxide pathway and homocysteine. *Life Sci* 2007;81(2):121-7.
142. Hayashi T, Juliet PA, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Funami J, et al. L-citrulline and L-arginine supplementation retards the progression of high-cholesterol-diet-induced atherosclerosis in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(38):13681-6.
143. Yasuda K, Takashima S, Takagi M, Nishii N, Ohba Y, Kitagawa H. Insulin Responses to Administrations of Amino Acids and Fatty Acids in Healthy Cats. *J Vet Med Sci* 2011 Jun 3. [Epub ahead of print]
144. Muniappan L, Ozcan S. Induction of insulin secretion in engineered liver cells by nitric oxide. *BMC Physiol* 2007;7:11-9.
145. Granner DK. Hormones of the pancreas. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (Eds.). *Harper's Biochemistry*. 21th ed. California: Appleton and Lange; 1988. p.547-63.
146. Bonfleur ML, Ribeiro RA, Balbo SL, Vanzela EC, Carneiro EM, Franco de Oliveira HC, et al. Lower expression of PKA α impairs insulin secretion in islets isolated from low-density lipoprotein receptor (LDLR(-/-)) knockout mice. *Metabolism* 2011;60(8):1158-64.
147. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, Iwama Y, Mae K, Ushio F, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J* 2001;42(6):677-90.
148. Percario S, Odorizzi VF, Souza DR, Pinhel MA, Gennari JL, Gennari MS, et al. Edible mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemic rabbits. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2008;54 Suppl:OL1055-61.
149. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130(4):361-8.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Normal ve aterosklerozlu damar yapıları	4
Şekil 2. Normal arter	5
Şekil 3. Aterosklerozun değişen evreleri	6
Şekil 4. Sağlıklı arter ve aterosklerotik plak içeren arter yapısı	8
Şekil 5. Kolesterolün yapısı	11
Şekil 6. Trigliseridin yapısı	12
Şekil 7. Lipoprotein yapısı	13
Şekil 8. Lipoproteinlerin yoğunluk ve bileşimleri	13
Şekil 9. Argininin kimyasal formülü	19
Şekil 10. L-Arginin izomeri	19
Şekil 11. D-Arginin izomeri	20
Şekil 12. Sıçan gruplarının serum trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması	35

Şekil 13. Sıçan gruplarının serum total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 14. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	38
Şekil 15. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	40
Şekil 16. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	41
Şekil 17. Sıçan gruplarının ateroskleroz indekslerinin karşılaştırılması	43
Şekil 18. Sıçan gruplarının serum TAS düzeylerinin karşılaştırılması	44
Şekil 19. Sıçan gruplarının serum TOS düzeylerinin karşılaştırılması	46
Şekil 20. Sıçan gruplarının oksidatif stres indekslerinin karşılaştırılması	47
Şekil 21. Kontrol grubunun düzenli damar endoteli ve müsküler yapısı	51
Şekil 22. L-Arginin grubunun düzenli damar endoteli ve müsküler yapısı	52
Şekil 23. Kolesterol grubunda damar i yüzeyinde endotelde düzensizlik ve mukoid dejenerasyon	52
Şekil 24. Kolesterol+L-Arginin grubunun damar duvarında normale yakın görünüm	53

TABLÖLAR

Tablo 1. American Heart Association SAC/Steering Committee tarafından 10.07.1994'te onaylanan aterosklerozun histolojik sınıflandırılması ve aterosklerotik lezyon tipleri	7
Tablo 2. Klinik önemi olan lipidlerin sınıflandırılması	10
Tablo 3. Sıçanların başlangıç ağırlıkları	28
Tablo 4. Sıçanların son ağırlıkları	28
Tablo 5. Sıçanların serum trigliserid düzeyleri	29
Tablo 6. Sıçanların serum total kolesterol düzeyleri	29
Tablo 7. Sıçanların serum HDL kolesterol düzeyleri	30

Tablo 8. Sıçanların serum LDL kolesterol düzeyleri	30
Tablo 9. Sıçanların serum VLDL kolesterol düzeyleri	31
Tablo 10. Sıçanların ateroskleroz indeksleri	31
Tablo 11. Sıçanların serum TAS düzeyleri	32
Tablo 12. Sıçanların serum TOS düzeyleri	32
Tablo 13. Sıçanların oksidatif stres indeksleri	33
Tablo 14. Sıçan gruplarının başlangıç ağırlıklarının karşılaştırılması	33
Tablo 15. Sıçan gruplarının son ağırlıklarının karşılaştırılması	34
Tablo 16. Sıçan gruplarının serum trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 17. Sıçan gruplarının serum total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 18. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 19. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 20. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 21. Sıçan gruplarının ateroskleroz indekslerinin karşılaştırılması	42
Tablo 22. Sıçan gruplarının serum TAS düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 23. Sıçan gruplarının serum TOS düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 24. Sıçan gruplarının oksidatif stres indekslerinin karşılaştırılması	47
Tablo 25. TAS'ın diğer parametrelerle korelasyonu	48
Tablo 26. TOS'un diğer parametrelerle korelasyonu	49
Tablo 27. Ateroskleroz indeksinin diğer parametrelerle korelasyonu	50
Tablo 28. Oksidatif stres indeksinin diğer parametrelerle korelasyonu	50

ÖZGEÇMİŞ

30.08.1987 yılı Edirne doğumluyum. Yüksel Yeşil ve Süleyman Demirel İlköğretim Okulu, F.B.M. Işık Lisesi ve Beykent Koleji'nde ilkokulu tamamladıktan sonra orta ve lise öğrenimimi Frick International Studies Academy ve Özel Bahçeşehir Lisesi'nde gördüm. Üniversite öğrenimimi Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde 2004-2008 yılları arasında tamamlayarak aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD' da yüksek lisans öğrenimime başladım.

EKLER

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

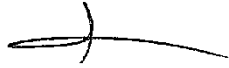

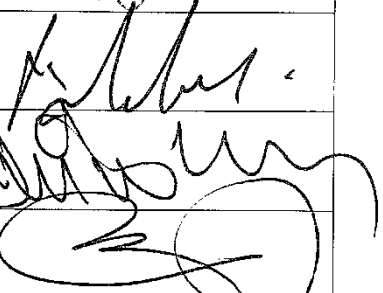
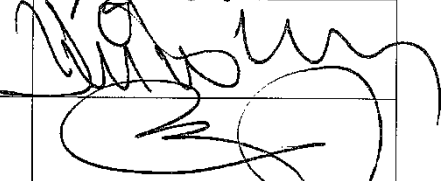
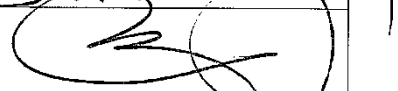
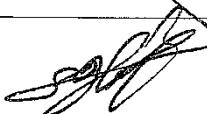
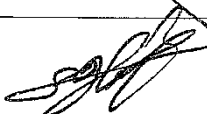

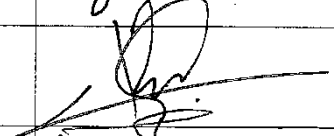
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 4

Karar Tarihi: 07.06.2010

KARAR NO: 2010/04.07

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'in yaptığı SİMLA ÇOBANOĞLU yüksek lisans tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2010/020 protokol nolu "Deneysel Ateroskleroz Oluşturulmuş Ratlarda L-Argininin TAS, TOS ve Oksidatif Stres İndeksine Etkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	