

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Haşim AKBALIK

**DERİN VEN TROMBOZU OLAN HASTALARDA PARAOKSONAZ 1
AKTİVİTESİ VE QR192 POLİMORFİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT**

YOZGAT- 2020

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Haşim AKBALIK

**DERİN VEN TROMBOZU OLAN HASTALARDA PARAOKSONAZ 1
AKTİVİTESİ VE QR192 POLİMORFİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT**

YOZGAT- 2020

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje numarası: 6601-SBE/19-322. (This work was supported by Research Fund of Bozok University. Project number: 6601-SBE/19-322)



**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI**

**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

“Derin ven trombozu olan hastalarda paraoksonaz I aktivitesi ve QR192 polimorfizmin değerlendirilmesi” adlı Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı yüksek lisans/doktora tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu’na uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Haşim Akbalık

İmza

Danışman

Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

İmza

Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

Ana Bilim Dalı Başkanı

İmza



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI**

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

T.C.

**YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Muharrem Fevzi POLAT
(Başkanı)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Ayşe CANİREKÖĞÜLÜ

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Ceylan HEPOKUR

ONAY:

Bu tasarı, Etik, Etik Yürütme Kurulu'nun .../.../2020 tarih ve .../.../2020 sayılı Etik Yürütme Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Haşim Akbalık

Prof. Dr. Yalçın ARAL
Enstitü Müdürü



T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Tezli Yüksek Lisans/Doktora Programı 90110517003 öğrenci numaralı öğrencisi Haşim AKBALIK'in hazırladığı “Derin Ven Trombozu Olan Hastalarda Paraoksonaz 1 Aktivitesi Ve QR192 Polimorfizmin Değerlendirilmesi” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 23/10/2020 Cuma günü saat: 10:00 yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan : Dr.Öğr.Üyesi Ceylan HEPOKUR

Jüri Üyesi :Prof.Dr.Muhammet Fevzi POLAT

(Danışman)

Jüri Üyesi : Dr.Öğr.Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr.Yalçın ARAL
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

KYT-FRM-110/00

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DERİN VEN TROMBOZU OLAN HASTALARDA PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİ VE QR192 POLİMORFİZMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Haşim AKBALIK

Amaç: Derin ven trombozu (DVT), venöz sistemin herhangi bir yerinde görülebilecek sistemik bir hastalıktır ve her branştan hekimi ilgilendirir. DVT tedavi edilmezse Pulmoner embolizm (PE) ve posttrombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Günümüzde DVT ve PE venöz tromboembolizm ortak ismiyle de anılmaktadır. Bu çalışma ile DVT'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde antioksidan bir enzim olan paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesi ve QR192 polimorfizmi değerlendirilerek oksidatif stres ile olan ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Böylece, oksidatif stres ile DVT patofizyolojisi arasındaki ilişkinin hücresel düzeyde daha da aydınlatılması ile, antioksidan yaklaşımların klinik uygulamalardaki yeri daha da güçlenmiş olacaktır.

Metot: Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğine başvuran ve derin ven tromboz tanısı alan 45 yetişkin hasta ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden benzer, başka bir amaçla hastaneye gelen ve derin ven tromboz tanısı olmayan 45 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 gönüllü çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların PON1 QR192 gen polimorfizmi ile PON1 aktivitesi, arilesteraz (ARES) aktivitesi, lipit profilleri, açlık kan şekerleri ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, glukoz ve CRP düzeyleri yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların PON1, ARES ve HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Hasta ve kontrol grubunun polimorfizm dağılımlarında istatistiksel olarak fark yoktu. Her iki grupta da QQ polimorfizmine sahip katılımcıların PON değerleri en düşük, RR polimorfizmine sahip katılımcıların PON değerleri en yüksek düzeyde idi. ARES değerleri ise hasta ve kontrol grubunda

QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi. Hasta grubunda polimorfizm dağılımları cinsiyete göre farklılık göstermekteydi.

Sonuç: DVT hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında PON1 ve ARES aktivitelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. PON1 QR 192 polimorfizminin DVT 'li hastalar ile DVT'li olmayan sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılım ve allel sıklığı bakımından önemli bir fark saptanmadı. PON1 genotip ve allel dağılımının kontrol ve DVT gruplarında farklı olmaması PON1 Q/R192 genotiplerinin DVT'ye yatkınlık için bağımsız bir risk faktör olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak DVT ile PON1 aktivitesi ve QR192 gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunamasa da mevcut literatür bilgilerimize göre çalışmamız DVT ile PON1 aktivitesi, ARES aktivitesi ve paraoksonaz QR 192 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, Gen Polimorfizmi(Q/R 192), Paraoksonaz Aktivitesi

ABSTRACT

Master's Thesis

Evaluation of Paraoxonase 1 Activity and QR192 Polymorphism in Patients with Deep Vein Thrombosis

Haşim AKBALIK

Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is a systemic disease that can be seen in any part of the venous system and it concerns physicians from all branches. If DVT is not treated, it can lead to serious complications such as pulmonary embolism (PE) and postthrombotic syndrome. Today, DVT and PE are also known by their common name venous thromboembolism. In this study, the antioxidant enzyme paraoxonase 1 (PON1) activity and QR192 polymorphism were evaluated and its relationship with oxidative stress was tried to be explained in patients with DVT and healthy individuals. Thus, by further clarifying the relationship between oxidative stress and DVT pathophysiology at the cellular level, the role of antioxidant approaches in clinical applications will be further strengthened.

Methods: A total of 90 volunteers, 45 adult patients admitted to the Yozgat Bozok University Research and Application Hospital Cardiovascular Surgery Clinic and diagnosed with deep vein thrombosis and 45 healthy controls who were similar in age and gender as the control group, who came to the hospital for another purpose and did not have a diagnosis of deep vein thrombosis was taken to the study. PON1 activity, arylesterase (ARES) activity, lipid profiles, fasting blood glucose and C-reactive protein (CRP) values of all participants were measured by PON1 QR192 gene polymorphism..

Results: In the patient group, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, glucose and CRP levels were high compared to the control group. No statistical difference was found between PON1, ARES and HDL cholesterol values of participants in the patient and control group. There was no statistical difference in the polymorphism distribution of the patient and control groups. In both groups, participants with QQ polymorphism had the lowest PON values and the participants with RR polymorphism had the highest PON values. ARES values were statistically similar to QQ, QR and RR

polymorphisms in the patient and control groups. Polymorphism distributions in the patient group differed by gender.

Conclusion: There was no significant difference in PON1 and ARES activities in DVT patients compared with healthy controls. There was no significant difference in genotype distribution and allele frequency of PON1 QR 192 polymorphism between patients with DVT and healthy controls without DVT. The fact that PON1 genotype and allele distribution are not different in the control and DVT groups indicates that the PON1 Q/R192 genotypes are not an independent risk factor for DVT susceptibility. As a result, although there is no significant relationship between DVT and PON1 activity and QR192 gene polymorphism, our study is important in that it is the first study investigating the relationship between DVT and PON1 activity, ARES activity and paraoxonase QR 192 gene polymorphism.

Key words: Deep Vein Thrombosis, Gene Polymorphism (Q/R 192), Paraoxonase Activity

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

YÖNERGE UYGUNLUK SAYFASI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEZ ONAY FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ÖNSÖZ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Hemostaz	3
2.2. Venöz Tromboembolizm.....	6
2.2.1. Derin ven trombozu	6
2.2.1.1. Derin ven tromboz epidemiyolojisi	7
2.2.1.2. Derin ven tromboz patofizyolojisi	8
2.2.1.2.1. Venöz Staz.....	9
2.2.1.2.2. Endotel Hasarı (Damar Duvarı Değişiklikleri).....	10
2.2.1.2.3. Hiperkoagülabilite	11
2.2.1.3. Derin ven tromboz risk faktörleri	13
2.2.1.4. Derin ven tromboz lokalizasyonu.....	16
2.2.1.4.1. Distal derin ven trombozu	16
2.2.1.4.2. Proksimal derin ven trombozu.....	17
2.2.1.4.3. Üst ekstremitte derin ven trombozu.....	17
2.2.1.5. Derin ven tromboz tanı yöntemleri.....	18
2.2.1.6. Derin ven trombozunun önlenmesi ve tedavisi	22
2.3. Lipoproteinler	24
2.3.1. Apoproteinler.....	25
2.3.2. Lipoprotein metabolizması	26
2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem	29

2.4.1. Serbest radikaller ve oksidatif stres	29
2.4.2. Antioksidan savunma sistemi	31
2.5. Paraoksonaz ve Arilesteraz.....	35
2.5.1. Paraoksonaz gen ailesi.....	36
2.5.2. Paraoksonaz1	37
2.5.2.1. Biyokimyasal yapısı	37
2.5.2.2. PON1'in HDL ile ilişkisi.....	38
2.5.2.3. PON1 sentezlenmesi, salgılanması ve substratları	39
2.5.2.4. PON1 polimorfizmleri.....	39
2.5.2.5. PON1'in fonksiyonel önemi.....	41
2.5.2.6. PON1 ve çevresel faktörler.....	42
2.5.2.7. Paraoksonaz enzimi ve diğer hastalıklarla ilişkisi.....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı	44
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	44
3.3. Gereç.....	44
3.4. Çalışma Grubu.....	45
3.5. Yöntem	46
3.5.1. Rutin analizler	46
3.5.2. Biyokimyasal ölçümler.....	46
3.5.2.1. Paraoksonaz aktivitesi ölçümü	47
3.5.2.2. Arilesteraz aktivitesi ölçümü	48
3.5.3. Genetik çalışma	49
3.6. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ	74
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER	100
EK 1. Etik Kurul Raporu	100
9. ÖZGEÇMİŞ	102

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. Edinsel tromboli nedenleri	11
Tablo 2. Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler (Caprini, 2010; Demir vd., 2010; Lewis, Heitkomper, Dirksen ve Bucher, 2007).....	12
Tablo 3. Derin ven trombozu için primer ve sekonder risk faktörleri (Erol, 2011).....	13
Tablo 4. DVT tanı algoritması (Bozkurt vd., 2008)	19
Tablo 5. DVT tanısında wells klinik risk değerlendirmesi (Ho vd., 2005)	19
Tablo 6. Antioksidanlar ve mekanizmaları (Soylu, 2015).....	32
Tablo 7. PCR reaksiyonunda kullanılan maddeler ve miktarları.....	49
Tablo 8. Kullanılan primerlerin dizileri.....	49
Tablo 9. PCR programı.....	50
Tablo 10. PCR ürünleri için PCR reaksiyonunda kullanılan maddeler ve miktarları....	51
Tablo 11. DVT'li hasta ve kontrol gruplarının lipid profilleri, glukoz, CRP düzeyleri ve PON1 ve ARES aktivitelerin karşılaştırılması	54
Tablo 12. Cinsiyet ve polimorfizm dağılımının gruplar arasında karşılaştırılması	55
Tablo 13. PON için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları	56
Tablo 14. ARES için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları.....	57
Tablo 15. Kolesterol için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları	58
Tablo 16. Trigliserit için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları	59
Tablo 17. HDL için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları.....	60
Tablo 18. LDL için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları	61
Tablo 19. Glukoz için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları	62
Tablo 20. LogCRP için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Hemostazda gerçekleşen vazokonstriksiyon (Yenerman, 1994).....	3
Şekil 2. Hemostazda gerçekleşen primer hemostaz (Yenerman, 1994)	4
Şekil 3. Normal hemostaz ve hassas denge (Kayaalp, 1998).....	5
Şekil 4. Alt ekstremitte venöz sistemi (Çırak, 2010)	17
Şekil 5. DVT tedavi şeması (Bengisun, 2019)	23
Şekil 6. Lipoprotein partikülünün yapısı (Harisa ve Alanozi, 2014)	24
Şekil 7. Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre gösterimi (Feingold ve Grunfeld, 2019).....	25
Şekil 8. HDL partikülünün yapısı (Boes vd., 2009).....	27
Şekil 9. HDL döngüsü (Boes vd., 2009).	28
Şekil 10. Serbest oksijen radikallerin etkileri (https://www.slideserve.com/oona/)	30
Şekil 11. Redoks dengesi belirleyicileri (Catania vd., 2009; Thamilselvan vd., 2014) .	31
Şekil 12. Paraokson'un kimyasal yapısı (Mackness, Durrington ve Mackness, 1998)..	36
Şekil 13. PON1'in üç boyutlu yapısı (Harel vd., 2004)	37
Şekil 14. PON1'in HDL'ye bağlanması ve HDL ile ilişkisi (Harel vd., 2004)	38
Şekil 15. PON1 enziminin yapısı (Kowalska vd., 2015).....	40
Şekil 16. Paraoksonun enzimatik hidrolizi (Dragonov ve La Du, 2004)	47
Şekil 17. Fenilasetatın enzimatik hidrolizi	48
Şekil 18. 16 örnek için örnek jel görüntüsü.....	50
Şekil 19. Örnek IGV yazılımı analiz görüntüsü (8 örnek.)	52

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
AHRQ	: Sağlık Bakım Araştırma ve Kalite Birliği
Apo	: Apolipoprotein
ARES	: Arilesteraz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
CRP	: C reaktif protein
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DVT	: Derin Ven Trombozu
ENDORSE	: Epidemiologic International Dayforthe Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting. (Akut hastane bakım ortamında venöz tromboemboli riskli hastaların değerlendirilmesi için Uluslararası Epidemiyoloji Günü)
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL	: Hepatik lipaz
IDL	: Orta dansiteli lipoprotein
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MR	: Manyetik Rezonans
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NO	: Nitrik oksit
OKS	: Oral Kontraseptif

OP	: Organofosfat
PAF-AH	: Platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz
PCD	: Phlegmasia cerulea dolens (şiş mavi ağırlı bacak)
PE	: Pulmoner emboli
PGI2	: Prostaglandin I2
PNP	: Paranitrofenol
PON1	: Paraoksonaz1
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RNA	: Ribo Nükleik asit
SH	: Standart heparin
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TG	: Trigliserit
TXA2	: Tromboksan A2
UFH	: Unfraksiyone heparin
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VTE	: Venöz tromboembolizm
vWF	: Von- Willebrand Faktörü
YOAK	: Yeni oral antikoagulanlar

ÖNSÖZ

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje numarası: 6601-SBE/19-322.(This work was supported by Research Fund of Bozok University. Project number: 6601-SBE/19-322)

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Muhammed Fevzi POLAT'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverlikleri ve hoşgörülerıyla katkılarını esirgememiş olan Dr.Öğretim üyesi Ayşen Canıklıoğlu'na Prof. Dr. Hasan Ekim'e ve Doç.Dr. Meral Ekime çok teşekkür ederim.

Tezim için gerekli olan katılımcıların numunelerini biriktirip çalışmamda yardımcı olan Biyokimya Laboratuvarında çalışan arkadaşlara teşekkür ederim.

Sevgileri ve destekleriyle yanımda olduklarını her daim hissettiren canım eşim ve kızlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Haşim AKBALIK

Yozgat-2020

1. GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT) , alt ve üst ekstremitenin derin venlerindeki pıhtılarla onun dallarında meydana getirdiği tıkanıklık ve sonrasında kan akışındaki yavaşlama sonucunda gelişen komplikasyonlar olarak tanımlanabilir (Oger, 2000). Akut koroner sendrom ve inme sonrası Venöz Tromboemboli'nin en yaygın üçüncü damarsal bozukluk olduğu tahmin edilmektedir (Thom, 2004). İlk venöz tromboz 1644'te Schenk tarafından inferior vena kava da okluzyon olarak bildirilmiştir (Balcı ve Hazinedaroğlu, 2003).

DVT, günümüzde gerek tıbbi gerekse cerrahi tedavi imkanlarının gelişmiş olmasıyla birlikte geç dönemde pulmoner emboliye (PE) neden olarak hastanın yaşamının sonlanmasına sebep olurken, kronik dönemde ise; kronik pulmoner hipertansiyon, post-trombotik sendrom ve tekrarlayan venöz tromboemboliler nedeniyle hastanın yaşam kalitesinin önemli derecede bozulmasına neden olmaktadır (Beck, 2006; Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008; White, 2003).

DVT gelişiminde rol oynayan ana kriterler, on dokuzuncu yüzyılın başlarında Alman Patolog Rudolf Ludving Virchow tarafından tanımlanmıştır ve halen geçerliliğini korumaktadır. Virchow triadı olarak bilinen bu kriterler: venöz staz (kan akımında yavaşlama), endotel hasarı (damar duvar harabiyeti) ve hiperkoagülabilitedir. Bunlar koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengeyi bozarak tromboza neden olmaktadır. Hastada bu kriterlerden birinin bulunması bile DVT riskinin artması için yeterlidir (Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008; Line, 2001).

Serbest radikal molekülleri vücutta normal düzeylerde bulunduğu yararlı etkiler gösterirler (Giorgio, 2015). Organizmada üretimlerinin artması ve/veya antioksidan savunma sisteminin yetersizliği sonucu oluşan oksidatif stres, hücresel yapılarda reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin aşırı miktarda birikmesine neden olarak hücresel hasar meydana gelmesine sebep olmaktadır (Catania, Barros ve Ferreira, 2009; Phaniendra, Jestadi ve Periyasamy, 2015). Antioksidanlar ise serbest radikallerin olumsuz etkilerini tersine çeviren moleküllerdir (Thamilselvan, Menon ve Thamilselvan, 2014).

Paraoksonaz (PON) hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, organofosfatların hidrolizini katalizlediği bilinen kalsiyum bağımlı, antioksidan ve antiaterojenik etkileri olan bir esterazdır. PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 türü vardır. PON1 enzimi serumda HDL'ye bağlıdır ve PON1'in kararlılığı HDL içerisinde değişimine neden olur (Li, Liu ve Liang, 2003). İnsan serumundaki PON-1, LDL ve hücre zarı oksidasyonunu önleyebilen HDL ile ilişkili bir lipolaktonazdır ve bu nedenle koruyucu olduğu düşünülmektedir (Gugliucci, 2017). HDL, PON1'in salgılanmasını kolaylaştırır ve PON1 aktivitesi için gerekli olan hidrofobik ortamı sağlar. PON1 enzimi de HDL'nin oksidasyonunu önler ve kolesterol akışını, ters kolesterol taşınım kapasitesini artıran hücrelerden korur (Vekic vd., 2010).

Serumdaki PON düzeyi ve aktivitesi kişiler arasında oldukça farklılık göstermektedir (Blatter-Garin vd., 1994). PON1'in aynı substrata farklı aktivite göstermesi polimorfik yapısından kaynaklanmaktadır (Başkol ve Köse, 2004).

PON'ın, kalp damar hastalıkları ile ilişkisinin yanı sıra, pek çok klinik yayınlarda gösterildiği gibi enzimin aktivitesinin diğer hastalıklarla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir (James vd., 2000b).

Çalışmamızın amacı; derin ven trombozlu (DVT) hastalarda ve sağlıklı bireylerde PON1 QR 192 gen polimorfizminin dağılımını tespit etmek ve bu polimorfizmin PON1 ve arilesteraz (ARES) aktivitesindeki etkilerini araştırmaktır. Buna ek olarak, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve CRP düzeylerini DVT'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde değerlendirip, bu parametrelerin PON1 polimorfizmi ile ilişkisini araştırmaktır.

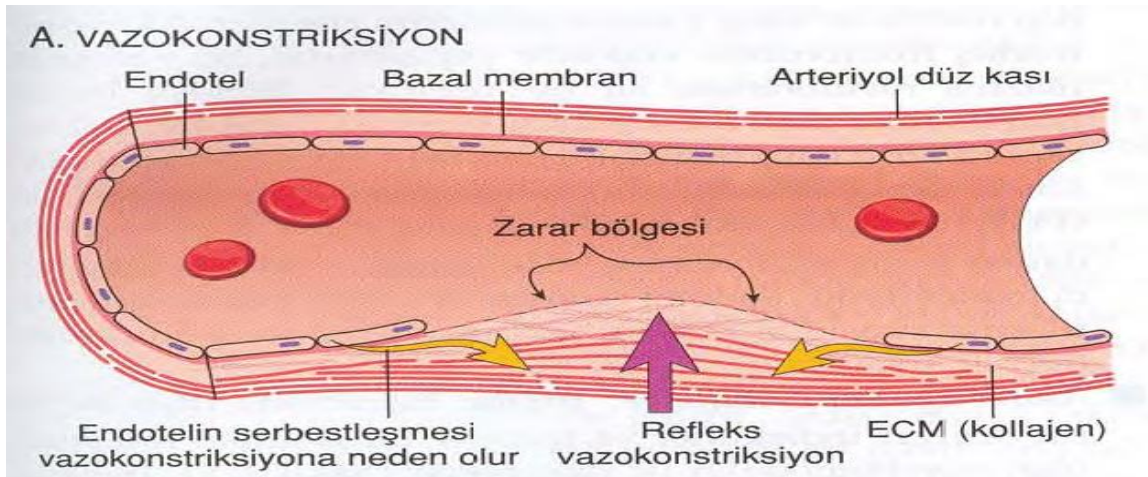
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Hemostaz

Normal hemostaz; kanın damarların içinde pıhtılaşmadan akışkanlığını korumasını ve damardaki zedelenmeler sonrasında hızlı ve yerinde müdahale ile kanamanın durmasını sağlayan mekanizmaları içermektedir. (Mitchell, 2010). Bu mekanizmalarda; endotel, trombositler ve koagülasyon sistemi etkili olmaktadır. Hemostaziste rol alan bu mekanizmaların arasındaki dengenin bozulması arteriyel ve venöz sistemde trombozise yol açmaktadır (Balcı ve Hazinedaroğlu, 2003).

Normal hemostaz mekanizmasının işlemesi için, trombositler yeterli sayıya sahip olmalı, kan damarları zarar görmemiş olmalı ve ihtiyaç anında pıhtılaşma mekanizmaları sorunsuz çalışmalıdır (Partridge, Campbell ve Alvarado, 2008).

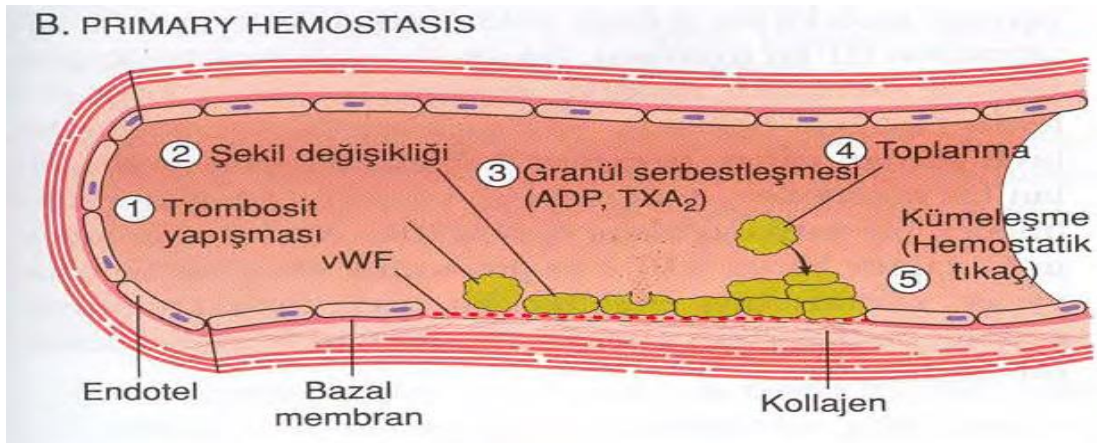
Normal koşullarda zedelenen damarda refleks olarak çok kısa bir sürede düz kasların kasılmasına bağlı olarak vazokonstriksiyon meydana gelir. (Şekil 1). Vazokonstriksiyon sonrası zedelenen damarda kan akış hızı yavaşlamaya başlar. Endotel kökenli endotelin gibi faktörler vazokonstriksiyonun artmasına sebep olur. Bu etki devamlı değildir ve kanamanın durması için trombositlerin ve pıhtılaşma sisteminin müdahalesi gereklidir (Yenerman, 1994).



Şekil 1. Hemostazda gerçekleşen vazokonstriksiyon (Yenerman, 1994)

Endotel hücreleri, organizmada meydana gelen bazı olayları düzenleyen moleküller salgılayarak damar homeostazını korumaktadır (Torisu vd., 2016). Endotel hücrelerinin ürünleri, hemostazda birbirine zıt olan mekanizmaların içerisinde yer alır. Zedelenme ve hasar oluşmadığında antitrombosit, fibrinolitik ve antikoagülan özellikte iken, zarar görmeleri ve aktive olmaları durumunda endotel hücreleri yerel pıhtı oluşumuna sebep olan prokoagülan özellik kazanırlar (Beutler, Lichtman, Coller ve Kipps, 1995). Endotel hücre yüzeylerinin heparan sülfat ile kaplı olması ve prostaglandin I₂ (PGI₂) sentezinin de yardımıyla endotel, nontrombojenik yüzey alanı meydana getirmektedir. Ayrıca damar genişletici etkisi olan PGI₂, trombosit kümeleşme inhibitörü olarak görev almaktadır (Birukova vd., 2015).

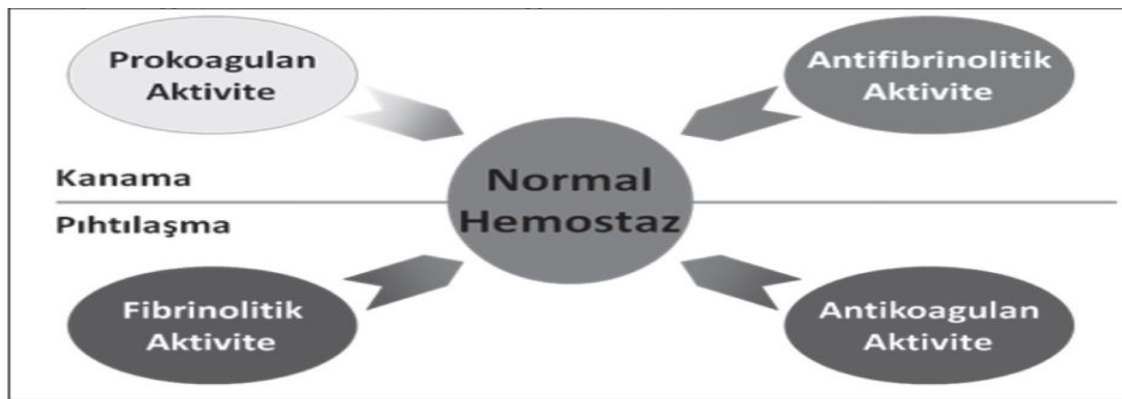
Endotel; kan dolaşımı ve doku arasındaki madde alışverişini, trombosit kümelenmesi ve koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonunu gerçekleştirir. Fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey meydana getirerek lökosit ve trombosit yapışmasının düzenlenmesi sağlamaktadır (Kietadisorn, Juni ve Moens, 2012; Mehta ve Malik, 2006). Trombositler yapışma sonrası şekil değişikliğine uğrayarak sekretuar granüllerini serbestleştirirler. Bu granüllerden salınan adenosin difosfat (ADP) ve endotel hücrelerinde üretilen Tromboksan A₂ (TXA₂) daha fazla trombositin kümeleşmesine yol açarak hemostatik tıkaç oluşturur; böylelikle primer hemostaz aşaması gerçekleşmiş olur (Prendergast ve Ruoss, 1997; Yenerman,1994). (Şekil 2).



Şekil 2. Hemostazda gerçekleşen primer hemostaz (Yenerman, 1994)

Zedelenme bölgesinde trombositlerde aktivasyon ve kümeleşme olmasının yanı sıra endotelden prokoagulan olan doku faktörü salınır. Doku faktörü, serbestleşen trombosit faktörleri ve trombosit yüzeyinde fosfolipid kompleks salınımı, pıhtılaşma sistemini aktive eder ve bu sistem işleyişi içerisinde trombin oluşur. Trombin dolaşımdaki fibrinojenin monomerize fibrin haline dönüşmesini sağlar. Fibrin trombositlerin kümeleşme gösterdiği bölgede birikir. Trombin daha fazla trombosit kümeleşmesini ve granül serbestleşmesine katkıda bulunur, ayrıca fibrin oluşumunu da artırır. Sekonder hemostaz olarak tanımlanan bu süreç daha uzun zaman alır (Kuhn, West., Craihhead ve Gibbs, 1996; Moore, 1996; Yenerman,1994).

Trombositler ve fibrinden oluşan hemostatik trombüse dolaşımdaki eritrosit ve lökositler de katılır ve trombüs büyür. Bu dönemde fibrinolitik sistem ve pıhtılaşma sistemini bloke eden mekanizmalar harekete geçer, hemostatik tıkaç zedelenen bölgeye yönlendirilir ve trombozis oluşumu kontrol altına alınır. Hemostatik trombüsün eritilmesi, fibrinolitik sistem elemanlarından olan ve endotelden sentezlenen doku plazminojen aktivatörleri salınımı ile başlar ve endotel yüzeyinden fibrin birikintileri temizlenir. Fibrinolitik sistem de, plazminojen aktivatör inhibitörleri ile kontrol altındadır. Normal koşullarda trombüsün ortadan kaldırılması halinde endotel örtüsü yenilenerek hasarlanan bölge onarılır. Kanın akışkanlığı, pıhtılaşma ve pıhtılaşma karşıtı mekanizmalar arasındaki hassas dengenin sürdürülmesi ile sağlanmaktadır (Kohler ve Grant, 2000; Kuhn vd., 1996). (Şekil 3).



Şekil 3. Normal hemostaz ve hassas denge (Kayaalp, 1998)

2.2. Venöz Tromboembolizm

Venöz tromboemboli (VTE); klinik olarak pulmoner arterlerde gerçekleşen pulmoner emboli (PE) ve alt ekstremitte venlerinde oluşan derin ven tromboz (DVT) terimlerini kapsayan, venlerde trombüslerin ve bunlardan kopan parçaların dolaşım sisteminde oluşturduğu tüm patolojik trombozların genel adıdır (Korkmaz ve Çullu, 2015; Zöllner, Li, Sundquist ve Sundquist, 2012). Akut koroner sendrom ve inme sonrası VTE'nin en yaygın üçüncü damarsal bozukluk olduğu tahmin edilmektedir (Thom, 2004). VTE tekrarlama riskinin yüksek olması, morbiditeyi ve mortaliteyi artırması, yüksek sağlık maliyetlerine yol açmasıyla önemli bir sağlık sorunudur (White, 2003). VTE çoğunlukla alt ekstremitenin derin venlerinde görülür. Bu açıdan venöz tromboz DVT ile eş anlamda kullanılır. Pıhtı kan akımını tamamen ya da kısmen engelleyerek bacak toplardamarında kanın toplanmasına sebep olmakta ve bu durum akut veya kronik birçok sorunu beraberinde getirmektedir (<http://www.cuneytkoksoy.com/derin-ven-trombozu>).

VTE'nin hayatı tehdit eden en önemli tehlikesi, venöz trombüsün pulmoner dolaşıma embolizasyonu, yani PE'dir (Segal vd., 2003). VTE gelişiminde birçok risk faktörünün rolü olabilir. Risk faktörü ne kadar çoksa VTE'nin oluşma olasılığı da o oranda artmaktadır (Gerotziakas ve Samama, 2004).

2.2.1. Derin ven trombozu

DVT, alt ve üst ekstremitte venlerindeki pıhtılar ile onun dallarında meydana getirdiği tıkanıklık ve sonrasında kan akışındaki yavaşlama sonucunda gelişen komplikasyonlar olarak tanımlanabilir (Oger, 2000). Tutulma sadece baldır venlerinde ise distal DVT, popliteal ven ve proksimal venlerde ise proksimal DVT olarak adlandırılır. İzole baldır ven trombozu ise semptomatik hastaların sadece % 20'sinde rastlanır. Bunların sadece % 20-30'u proksimal venöz sisteme doğru yol alır (Scarvelis ve Wells, 2006).

DVT'li hastaların yaklaşık % 50'sinde hiçbir ciddi belirti görülmeyebilir. Fakat en yaygın şikayet bacakta ağrı, şişlik ve bacağın renginin özellikle ayakta iken mor ya da mavimsi olmasıdır. Bu saydığımız belirtiler birden veya yavaşça ortaya çıkabilir.

Hastalar şiddetli ağrı nedeni ile yürüyemeyecek duruma gelebilirler (Kakkar, 1985; Kearon, Salzman ve Hirsh, 2001; Salzman ve Hirsh, 1993).

DVT, günümüzde gerek tıbbi gerekse cerrahi tedavi imkanlarının gelişmiş olmasıyla birlikte PE, venöz gangren ve kronik venöz yetmezliğe yol açmasıyla ciddi bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Başka bir ifade ile DVT, yalnızca kendi morbiditesi ile değil, aynı zamanda yol açtığı komplikasyonlar ve yine tedavisinin getirebileceği komplikasyonlar ile de morbidite ve mortalitesi artabilen önemli bir hastalık grubudur (Heit vd., 2001).

DVT tedavi edilmeyip doğal seyrine bırakılırsa, erken dönemde phlegmasia cerulea dolens, phlegmasia alba dolens, venöz gangren, pulmoner emboli (PE) ve geç dönemde postflebitik sendrom, posttrombotik sendrom gelişimine neden olabilir (Arcelus, Caprini, Monreal, Suarez ve Gonzalez-Fajardo, 2003).

DVT yaşlı hastalığı olarak bilinmesine rağmen her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve 40 yaşın üstündekilerde genellikle daha yaygın olarak görülmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde ise yaklaşık olarak aynı oranda rastlanmaktadır (Heit vd., 2001; Kniffin, Baron, Barrett, Birkmeyer ve Anderson, 1994). Venöz trombozun kökeni bütünüyle anlaşılamamasına rağmen, Virchow'un 1856 yılında yapmış olduğu araştırmalar sonucunda tanımladığı staz, hiperkoagülabilite ve endotel hasarı triadı halen geçerliliğini devam ettirmektedir (Cushman vd., 2004; Virchow, 1856).

İlk venöz tromboz 1644'te Schenk tarafından inferior vena kava da okluzyon olarak bildirilmiştir. Wisenam 1676'da PE'yi, Hunter ise flebotrombozu tanımlamıştır. Ancak bunların arasındaki ilişkiyi ilk fark eden 1846'da Virchow olmuştur. Homans 1934'te alt ekstremitelerde derin venlerinde tromboz insidansının yüksekliğini fark ederek, stazın bu venlerde tromboz gelişmesinde önemli bir faktör olduğunu belirtmiştir. Heparinin de 1937 yılında klinik uygulamaya girmesiyle DVT ve komplikasyonlarının tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur (Balcı ve Hazinedaroğlu, 2003).

2.2.1.1. Derin ven tromboz epidemiyolojisi

DVT, klinik olarak hiçbir belirti göstermeyeceği gibi, hayatımızı ciddi derecede etkileyecek akut başlangıçlı ciddi solunum sıkıntısına sebep olan PE'ye kadar geniş bir çerçevede karşımıza çıkar. Belirti vermeyen olguların varlığı sebebiyle hastalığın gerçek insidansı kesin olarak bilinmemektedir (Geerts vd., 2005). Dünyada cerrahi

girişimlerin artması ve yaşam süresinin uzamasıyla DVT önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Caprini, 2010).

DVT'nin yıllık olarak genel popülasyonda görülme oranı % 0,1-0,2 olarak belirtilmekte, insidans 40 yaş altında % 0,1 iken, 60 yaş üzerinde % 1' e kadar yükselmektedir (Demir, Erdemli, Kurtoğlu ve Öngen, 2010; Ho, Hankey, Lee ve Eikelboom, 2005). Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda DVT oranı % 1-2 olarak belirtilmektedir. Bu oran uygun profilaksi uygulanmayan medikal hastalarda % 10-20, cerrahi geçiren hastalarda ise % 15-40'a ulaşmaktadır (Geerts vd., 2005). Malignite nedeniyle cerrahi uygulandığında ise, DVT riskinin dört-altı kat arttığı ifade edilmektedir (Heit vd., 2001).

Hastanede ölen hastalar üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında ise % 10 oranında PE saptanmış ve bu hastaların da % 83'ünde DVT olduğu görülmüştür (Sandler, 1989).

Türkiye'nin de katıldığı ENDORSE (Epidemiologic International dayforthe Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital CareSetting = Akut hastane bakım ortamında venöztromboemboli riskli hastaların değerlendirilmesi için Uluslararası Epidemiyoloji Günü) ortak çalışmasının sonuçlarına göre hastaların DVT geçirme olasılığının toplumlarda çok yüksek olduğu ve bu nedenle hastalara önleyici tedavinin uygulanma oranının artırılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Arseven, Öngen, Müsellim ve Okumuş, 2010).

2.2.1.2. Derin ven tromboz patofizyolojisi

DVT gelişiminde rol oynayan ana kriterler, on dokuzuncu yüzyılın başlarında Alman Patolog Rudolf Ludving Virchow tarafından tanımlanmıştır ve halen geçerliliğini korumaktadır. Virchow triadı olarak bilinen bu kriterler: venöz staz (kan akımında yavaşlama), endotel hasarı (damar duvar harabiyeti) ve hiperkoagülabilitedir. Bu kriterler koagülasyon ve fibrinolizi bozarak trombüse neden olmaktadır. Bu triada yer alan bir kriterin bulunması DVT riskinin artması için yeterlidir (Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008; Line, 2001). Bunların tamamen normal olduğu durumlarda da tromboz gelişebilir (Baykal, Özet ve Kocabalkan, 1999). Bu durum bize VTE'nin patogenezinin görüldüğünden daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu gösterdiği gibi kalıtsal ve

edinsel risk faktörlerinin de etkili olduğunu gösterir (Kepenekçi, Celasin ve Mahmoud, 2003; Kurtoğlu ve Öztürk, 2008).

1970' lerde, Gwendylen Stewart trombüs ve inflamasyon arasında sıkı bir ilişki olduğunu savunmuştur. Bu ilişkinin trombojenik oluşumda önemli katkısı olduğu görülmüştür (Stewart, 1993).

Hemostaziste görev alan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması arteriyel ve venöz sistemde trombozise yol açmaktadır. Venöz sistem içerisinde trombüs gelişimine neden olan mekanizmalarla, arteriyel sistem içerisinde trombüs gelişimine neden olan mekanizmalar birbirinden farklıdır. Benzer şekilde bu farklı sistemler içerisinde oluşan trombüslerin içeriğinin de birbirinden farklı olduğu düşünülmektedir. Lümeninden geçen akımın azaldığı ya da hiç akım olmayan arterler içerisinde oluşan trombüs iç içe geçmiş fibrin ve eritrositlerden oluşmuşken, venöz sistem içerisinde oluşan trombüs laminar tarzda uzanır. Bunun baş kısmını trombositler ve fibrin ağı oluştururken, kuyruk kısmı fibrin ve eritrositlerden oluşur (Balcı ve Hazinedaroğlu, 2003).

Günümüzde arteriyel sistem trombozisinde de geçerli olan Virchow triadı, bilgi birikimi arttıkça özellikle de hiperkoagülopati ve endotel değişiklikleri konusunda genişleyerek güncelliğini koruyacaktır. Endotelyal zedelenme sonrasında yerel kan akımını ve/veya koagübilite zarar görebilceği gibi, normal olmayan kan akımı da endotelyal zedelenmeye sebep olabilir. Fibrinolitik mekanizmalarda defekt ya da inhibisyon olması trombozis riskini artırır. VTE'nin patogenezinin tam olarak anlaşılabilmesi, etkin tedavi seçeneklerinin değerlendirilebilmesi açısından da önemlidir (Anadol ve Tatlıcıoğlu, 2000).

2.2.1.2.1. Venöz Staz

Sistemik venler ile sağ atrium arasındaki basınç farkı, alt ekstremitte baldır kaslarının pompa fonksiyonu, obstrükte olmayan venöz akım ve venöz kapakların yeterli olması alt ekstremitedeki venöz kanın kalbe dönüşünü sağlayan mekanizmalardır (Rabe, Berboth ve Pannier, 2016). Artmış venöz basınç, hiperkoagülabilitate, immobilizasyon, venöz dilatasyon venöz dönüşte yetersizliğe neden olarak staza neden olur. Venöz trombüsler; fibrin, trombosit, az sayıda lökosit ve üzerine yapışan eritrosit

kümelerinden oluşur. Bu nedenle kırmızı veya staz trombüsü olarak adlandırılırlar. Beyaz trombüs ise, genel olarak arteriyel sistemde görülür. İmmobilizasyonlar, ameliyat sonrası dönem, doğum sonrası dönem ve gebelik gibi durumlar staz kriterinin ön planda olduğu klinik örneklerdir. Ancak staz, tek başına DVT'ye neden olmaz. Yavaşlamış venöz akım sebebiyle, ven duvarından kana plazminojen aktivatörleri salınırken, staz olan alanda hemokonsantrasyon oluşur. Hiperkoagulabilitenin artış gösterdiği durumlarda, staz süresince trombositlerin venöz intima ile etkileşimi devam eder. Bunun sonucunda harcanmaya bağlı olarak plazminojen aktivatör yetmezliği ortaya çıkar; fibrinolitik aktivite azalır ve tromboz gelişme eğilimi artar (Kurtoğlu, Yanar ve Özkan, 2006).

2.2.1.2.2. Endotel Hasarı (Damar Duvarı Değişiklikleri)

Endotel hasarı durumunda, normal endotelden salınarak vazodilatasyon oluşmasını sağlayan nitrik oksit (NO) ve prostaglandin I₂ (PGI₂) gibi maddeler salınamaz ve vazokonstriksiyon oluşur. Yaralı endotelin altından açığa çıkan subendotelyal kollojen aynı zamanda trombosit aktivasyonunu başlatarak vazokonstrükte olan damarın daha da daralmasına, yani tromboze olmasına neden olur (Kurtoğlu, 2005; Kurtoğlu ve Öztürk, 2008; Kurtoğlu, Yanar ve Özkan, 2006). Ven duvarının ameliyat veya başka nedenlerle zarar görmesi trombüs gelişimine sebep olur. Vasküler yaralanma, direkt endotelden veya bölgeye gelen aktive monositlerden doku faktörü salınmasına neden olur. Yaralanmayla beraber kanın subendotelyal tabakaya teması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Doku hasarı, fibrinolizinde baskılanmasına yol açar (Balcı ve Hazinedaroğlu, 2003).

Anormal hemostazise yol açarak venöz sistemde de trombozise eğilim oluşturan klinik durumlar (ör: antitrombin III, protein C ve S eksikliği gibi genetik anormalliklerde), maligniteler ve otoantikolar da endotel hücrelerinde hasara neden olurlar (Işıksoy, 2002). Her hangi bir nedenle gelişen endotel hasarı; trombosit aktivasyonuna ve koagülasyona yol açabilir. Vasküler endotelde hasara yol açabilen faktörler anoksi, mekanik gerilme, serbest oksijen radikalleri, komplemen ve lökositler, antikolar ve sensitize lenfositler, immun-kompleks, endotoksin, sitokinler, serotonin, histamin ve trombindir (Balcı ve Hazinederoğlu, 2003).

2.2.1.2.3. Hiperkoagülabilité

Sağlıklı insanlarda devamlı olarak pıhtılaşma olayı gerçekleşmektedir. Dolaşımda s¼rekli gerçekleşen pıhtılaşma olayı endotel duvarındaki inhibit¼rlerle etkisiz hale getirilmektedir. Kişinin tromboza eğilim derecesi kalıtsal ve edinsel trombofili olmak üzere iki farkı mekanizma ile incelenir.

Kalıtsal trombofili koag¼lasyon sistemini kontrol altında tutan doğal mekanizmaların bozukluğudur ve çoğunlukla ven¼z sistemde, nadiren de arteryel sistemde tromboz eğilimine sebep olur. İlk olarak 1965 yılında antitrombin III eksikliği ile saptanan kalıtsal trombofili sebepleri arasına g¼n¼m¼ze kadar birçok mutasyon tipi eklenmiştir. Fakat bilinen bu mutasyon t¼rleriyle, spontan DVT vakalarının % 50-55 kadarı açıklanabilmektedir (Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008; Line, 2001).

Edinsel trombofili ise genetik mutasyon olmaksızın pıhtılaşma sistemi üzerindeki kontrol mekanizmalarının ortadan kalmasıyla oluşur.

Tablo 1. Edinsel tromboli nedenleri

Edinsel Trombofili Nedenleri	
Atriyel Tromboz Nedenleri	Ven¼z Tromboz Nedenleri
• İleri Yaş	• İleri yaş
• Hipertansiyon	• Antifosfolipid sendromu
• Diabetes Mellitus	• Travma
• Antifosfolipid Sendromu	• Malignite
• Antikardiolipin Antikor varlığı	• Gebelik ve postpartum d¼nem
• Antilupus Antikor varlığı	• Behçet hastalığı
• Polisitemi	• Obezite
• Vask¼litik Sendromlar	• Cerrahi
• Kalp Yetmezliği	• İlaçlar (OKS, Hormon Replasman Tedavisi)
• Atrial Fibrilasyon	
• Hipertrigliseridemi	

Tablo 2. Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler (Caprini, 2010; Demir vd., 2010; Lewis, Heitkomper, Dirksen ve Bucher, 2007)

Venöz staz	Damar duvarında hasar	Hiperkoagülabilité
<ul style="list-style-type: none"> •Uzun süreli yatak istirahati •Uzun seyahat •Cerrahi girişime bağlı hareketsizlik •Tümör, obezite, gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon •Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve miyokardinfarktüsüne bağlı solventrikül yetersizliği •Atriyal fibrilasyon •Yanık •İlaçlar (OKS, hormon replasman tedavisi) •Yaş (60 üzeri) 	<ul style="list-style-type: none"> •Damar yaralanması/travması •Kateter takılması •Derin ven trombozu öyküsü (varikoz ven oluşumu-kapak hasarı) •Yapay kalp kapağı •Cerrahi girişim •Kemik kırıkları •Kalp damar hastalığı •Tümör invazyonu 	<p>Edinsel trombofililer</p> <ul style="list-style-type: none"> •Derin ven trombozu öyküsü •Cerrahi girişimler •Antifosfolipid antikor Sendromu <p>Kalıtsal trombofililer</p> <ul style="list-style-type: none"> •Aktive protein C direnci •Faktör V Leiden mutasyonu •Protrombin gen mutasyonu (G20210A) •Protein C/S eksiklikleri •Antitrombin III eksikliği •Nadir görülen kalıtsal trombofililer •Aile öyküsü •Hiperhomosisteinemi

2.1.1.3. Derin ven tromboz risk faktörleri

DVT gelişiminde rol oynayan faktörler kalıtımla geçen (primer) ve sonradan edinilen (sekonder) faktörler olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Bu faktörlerin bilinmesi hastalığın tanısını koymada ya da dışlamada klinisyene kolaylık sağlayacaktır. VTE'si olan hastaların birçoğu Virchow triadını oluşturan faktörlerin birçoğuna ya da tümüne sahiptir (Blann, 2003; Lowe, 2003).

Tablo 3. Derin ven trombozu için primer ve sekonder risk faktörleri (Erol, 2011).

Primer risk faktörleri (Kalıtımsal)		Sekonder risk faktörleri (Edinsel)
Sık Rastlananlar	Nadir Rastlananlar	Travma
Faktör V Leiden	Konjenital	Cerrahi
Protein C eksikliği	disfibrinojemi	İmmobilite
Protein S eksikliği	Trombomodulin	Gebelik
Protrombin(G20210A) mutasyonu	Aşırı plasminojen aktivatör inhibitörü	Lohusalık
Antikardiyolipin antikorları	Faktör VII eksikliği	Kalp yetersizliği
Hiperhomosisteinemi		Nefrolojik sendrom
		Hormon replasman tedavisi
		Sigara
		Uzun yolculuk
		İleri yaş
		Malignite
		Kemoterapi
		Alt ekstremitede/ pelvis travması veya kırığı
		İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Faktör V Leiden eksikliği, toplumlarda en sık olarak görülen genetik altyapılı protrombotik sebeptir. Toplumda görülme sıklığı % 5 civarındadır. Venöz trombozlu

hastalarda % 20, trombofili olgularında ise yaklaşık % 50'ye yakın oranlarda görülmektedir. Bu hastalarda venöz tromboz geçirme olasılığında heterozigot eksikliklerde 3 ile 8 kat, homozigot eksikliklerde ise 50 ile 80 kat artış söz konusudur (Rees, Cox ve Clegg, 1995; Rosendaal, Koster, Vandenbroucke ve Reitsma, 1995).

İmmobilizasyon, venöz staz oluşturarak DVT'yi başlatan en önemli risk faktörüdür. Uzamış immobilizasyonda, baldır kas pompasının çalışmaması, venöz valv sinüslerinde kan akımının yavaşlamasına neden olur. 10 dakikadan fazla sırt üstü hareketsiz yatıldığında alt ekstremiteden verilen kontrast maddenin 10 dakikayı aşkın bir süre venöz sinüslerde kaldığı tespit edilmiştir. Bu da DVT'nin asıl oluşum yerinin venöz sinüsler olduğunu, buna sebep olan immobilizasyonun en önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (Rollins, Lloyd ve Buchbinder, 1988).

Homosistein yüksekliği hem katılsal hem de kazanılmış olabilir. En sık görülen genetik neden metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim bozukluğuna yol açan mutasyonlardır. Plazma homosistein konsantrasyonu aynı zamanda vitamin B12, B6 ve folik asit eksikliklerinde de artabilir. Hiperhomosisteinemi VTE riskini de artırır (den Heijer vd., 1996; den Heijer, Rosendaal, Blom, Gerrits ve Bos, 1998; Ray, 1998).

Protrombin G20210A alleli mutasyonu kalıtsal trombofili nedenleri arasında toplumda görülme sıklığı % 1-2 iken trombozlu hastalarda görülme sıklığı % 6 civarındadır. Protrombin 20210A, faktör V Leiden'e göre daha az trombotik risk taşır. Mutant allel için fonksiyonel bir ölçüm metodu yoktur. Bu nedenle, protrombin 20210A mutasyonu moleküler genetik analizlerle ölçülmektedir (Uzun, Sarıcaoğlu ve Çeliker, 2007).

Cerrahi girişim, damar duvarına direkt hasar vermesiyle DVT' ye yol açar ve bunun yanı sıra koagülasyon aktivitesini artırarak trombüs oluşumuna neden olur (Ayhan, İyigün ve Demirkılıç, 2013).

Cerrahi girişim sonrası hastalarda DVT görülme sıklığı diğer hasta gruplarına göre oldukça yüksektir. Cerrahi travma doğal antikoagülanların miktarını azaltır ve fibrinolitik aktivitenin baskılanmasına yol açar. Geçirilen cerrahi girişimin türü, enfeksiyon varlığı ve ameliyat sonrası hareketsizlik süresi DVT gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Autar, 2007; Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008). Bagaria ve arkadaşlarının (2006) yaptığı bir çalışmada; ameliyat süresinin uzamasının ve ameliyat

sonrası dönemde immobilizasyonun 72 saatten fazla sürmesinin DVT'yi artırdığını belirtmektedir (Bagaria, Modi, Panghate ve Vaidya, 2006).

Sağlık Bakım Araştırma ve Kalite Birliği (AHRQ) rehberine göre; 90 dk'dan daha uzun süren tüm cerrahi girişimlerde, pelvis ve alt ekstremitte cerrahisinde ise; 60 dk'dan daha uzun sürmesi durumunda DVT riskinin arttığı bildirilmektedir (Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ) Guidelines, 2008).

Gebelikte DVT riski normal popülasyondan 6-10 kat daha fazladır. Anne ölümlerinin yaklaşık % 10' una VTE neden olmaktadır. VTE riski hem gebelik süresince hem postpartum dönemde devam etmektedir. Sezeryan ile gerçekleşen doğumlarda VTE riski 2-3 kat daha fazladır (Ginsberg vd., 1992). Gebelik ilişkili VTE' li hastalarda yapılan prospektif ve retrospektif (geriye dönük) araştırmalar göstermiştir ki; bu hastaların % 30-50' sinde trombofili mevcuttur (Harvey ve Lowe, 2004; McColl vd., 1997).

Malignite, tümör hücrelerinden koagülasyonu arttırıcı maddeler sayesinde ve kemoterapik ajanların etkisiyle trombüs oluşumuna ve endotel hasarına neden olur (Ayhan, İyigün ve Demirkılıç, 2013). Tüm ilk VTE ataklarının % 20' si malignite ile ilişkilidir. Hastanede ölen 7 malignite hastalarından 1 tanesi VTE nedeniyledir (Harvey ve Lowe, 2004; McColl vd., 1997). Birçok ilişkili çalışma göstermiştir ki idiopatik (nedeni tespit edilmemiş) VTE hastaları malignite açısından yüksek risklidir. Rekürren idiopatik VTE' li hastalarda % 17 oranında malignite tespit edilmiştir (Prandoni vd., 1992).

Onkoloji hastalıklarında DVT riskinin artmasının sebebi prokoagülan maddelerin üretimi veya fibrinolitik aktivitenin azalmasıdır (Hopkins ve Wolfe, 1991; Rollins, Lloyd ve Buchbinder, 1988).

Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (Torbicki vd., 2000; Elliott, 1992). Postmenopozal hormon replasman tedavisinde VTE gelişim riski 2-5 kat artar (Wu, 2005).

Sadece yaş da, DVT gelişme olasılığını arttırabilmektedir. Her 10 yıllık artışta DVT gelişme riski daha da artmaktadır. Genellikle 40 yaş üzeri DVT açısından risk grubu olarak görülmektedir (Hopkins ve Wolfe, 1991; Rollins, Lloyd ve Buchbinder, 1988).

Daha önceden geçirilmiş VTE hastanın tekrar VTE geçirme riskini arttırmaktadır (Prandoni vd., 1996).

Obezite hareketsizliğe neden olduğu için risk faktörüdür. Beden kitle indeksi 30 kg/m² ve üzerinde ise risk ikiye katlanmaktadır. Türklerde başlıca risk faktörü immobilizasyon ve trombofili olduğu tespit edilmiştir. Bu iki durumda eşit oranlarda görülmektedir (Çebi ve Tanrıverdi, 2009).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte arteriyel ve venöz trombüslerde artış olduğu tanımlanmıştır. Arteriyel, venöz trombüs ve inflamatuvar bağırsak hastalığı birlikteliği ilk defa 1936' da Bagen ve Barker tarafından tanımlanmıştır (Bagen ve Barker, 1936).

Risk faktörlerini erken belirlemek tedavinde seyrini değiştirir. Geri döndürülebilir bir faktör varsa tedavi sürecinde kısa sürer, nüks oranında azalır. Ayrıca erken tanılama sayesinde gerekli önlemler alınır ve profilaksi uygulanır. Bu durum DVT'ye bağlı mortalite ve morbidite oranının azalmasını sağlar (Bevis ve Smith, 2016).

2.1.1.4. Derin ven tromboz lokalizasyonu

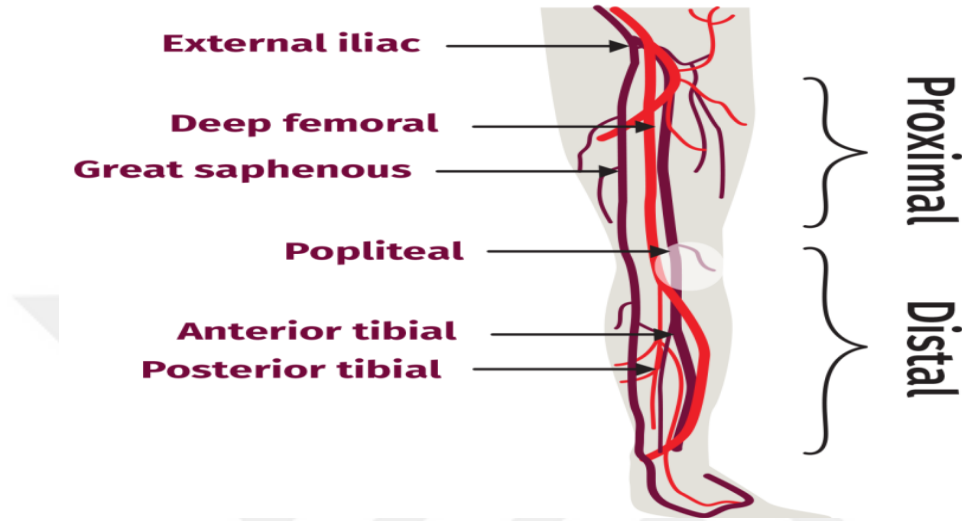
DVT % 90 oranında alt ekstremitte, % 5-6 üst ekstremitte venöz sisteminde meydana gelmektedir. Olguların yaklaşık % 30'unda pelvik bölge venlerinin, % 60'ında alt ekstremitte venlerinin tutulumu görülür. Femoral ven trombozlarının yaklaşık olarak % 25'inde pelvik venlere yayılım olur. Femoral ven trombozlarında akciğer embolisi riski, pelvik ven trombozlarına (iliyak ven trombozu) göre 2 kat daha azdır (Somjen, 1995).

2.2.1.4.1. Distal derin ven trombozu

Baldır venleri ve popliteal venlerde lokalizedir. Venöz trombozların en çok görüldüğü bölgedir. Hastaların % 50'sinde 72 saat içinde spontan geriler , % 15-20 oranında proksimal venlere ilerler. İzole distal DVT genellikle belirti vermez ve çoğunlukla PE' ye neden olmazlar (Heit vd., 2000; Kurz vd., 1999; Somjen, 1995).

2.2.1.4.2. Proksimal derin ven trombozu

DVT belirtileri (ağrı, şişlik, hassasiyet, renk değişikliği) daha belirgindir. Proksimal DVT tanısı alan hastaların % 50'sinde sessiz PE, % 10 olguda semptomatik PE mevcuttur (Heit vd., 2000; Kurz vd., 1999).



Şekil 4. Alt ekstremitte venöz sistemi (Çırak, 2010)

2.2.1.4.3. Üst ekstremitte derin ven trombozu

Üst ekstremitte derin ven trombozu, DVT'lerin % 5-6'sını oluşturan, göreceli olarak nadir karşılaşılan bir klinik durumdur. Bununla birlikte, tedaviye yönelik çeşitli girişimler için üst ekstremitte venöz sisteminin kullanımının artması, üst ekstremitte DVT'sinin görülme sıklığında önemli bir artışa neden olmuştur (Kerr vd., 1990; Prandoni ve Bernardi, 1999). Bunlara konjestif kalp yetmezliği, kateterizasyon, bölgesel ameliyatlar, radikal mastektomi örnek olarak verilebilir. Ayrıca kas kitlesi fazla olan kişilerde aşırı eforu takiben de ortaya çıkabilir (Heit vd., 2000; Kurz vd., 1999; Somjen, 1995).

2.2.1.5. Derin ven tromboz tanı yöntemleri

DVT'nin doğru tanılanması için, dikkatli bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Autor, cerrahi işlem görecektir hastalar için; hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında ilk 24 saatte uygun tanılama araçları ile DVT geçirme olasılığının değerlendirilmesinin gerekli olduğunu saptamıştır (Autar, 2007).

Yatan hastalarda trombozun erken tanısı, ayakta gezen hastalara göre daha zordur. Venöz trombozun ilk belirtisi olarak baldırda ağrı ve tek taraflı bacak ödemi gezen hastalarda daha sık görülür (Prandoni vd., 1996).

Derin ven trombozunda tanı zorluğu olduğundan bazı belirtiler geliştirilmiştir. Bu belirtiler (Lensing, Hirsh ve Buller, 1993):

Homans belirtisi: Ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması,

Pratt belirtisi: Diz arkası bölgede hassasiyet olması,

Tschmarl'e belirtisi: Baldırı sıkma ile ağrı olması,

Ducuing belirtisi: Baldır ballotmanında ağrı olması,

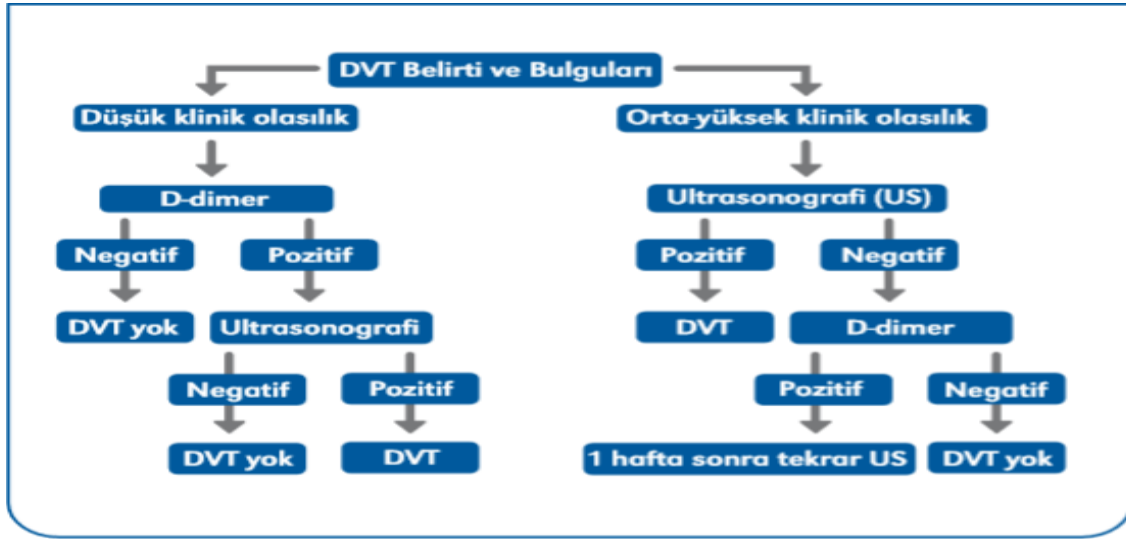
Bisgard belirtisi: Ayak tabanına basma ile ağrı olması,

Payr belirtisi: Aşıl tendonunu sıkma ile ağrı olması,

Neageli-Natis belirtisi: Öksürme esnasında bacakta ağrı veya yürüme esnasında baldırda kramp olması,

Löwenberg belirtisi: Tansiyon aleti ile uylukta sistemik basıncın üzerinde basınç uygulandığında hasta bacak baldırında ağrı olmasıdır.

Teşhisi konulamayan DVT hastalarının yarısından fazlasını teşkil eden asemptomatik hastaları tespit edebilmek için DVT tanı algoritması kullanmak yerinde olacaktır (Bozkurt vd., 2008).

Tablo 4. DVT tanı algoritması (Bozkurt vd., 2008)

DVT belirti ve bulgularını gösteren hastaların sadece dörtte birinde tanı testlerle doğrulanabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmede doğru tanısal testlerin ve uygun radyolojik incelemelerin yapılabilmesi için öncelikle klinik risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (Beyer ve Schellong, 2005; Kurtoğlu ve Sivriköz, 2008). DVT şüphesi olan hastalarda en sık kullanılan klinik risk skorlaması, Wells klinik risk değerlendirmesidir (Wells vd., 2003).

Tablo 5. DVT tanısında wells klinik risk değerlendirmesi (Ho vd., 2005)

Klinik Özellikleri		
	• Aktif kanser (tedavisi devam eden) +1	
	• Alt ekstremitte paralizi, parestezisi veya immobilizasyonu +1	
	• 3 günden uzun süre yatağa bağımlılık ya da son 1 ay içinde büyük cerrahi girişim +1	
	• Derin ven sisteminde lokalize hassasiyet +1	
	• Baldır çap farkı ≥ 3 +1	
	• Tüm bacakta ödem +1	
	• Sınırlı ödem (semptomatik bacakta) +1	
	• Daha önce DVT tanısı almış olması +1	
	• Kollateral yüzeysel venler (non-varikoz) +1	
	• Derin ven trombozu dışında yüksek alternatif tanının olması -2	
	< 1	- Olasılığı düşük
RİSK DEĞERLENDİRMESİ	= 1-2	- Olasılığı orta
	> 3	- Olasılığı yüksek

DVT tanılmasında klinik risk skorlamasının yanı sıra, renkli doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, MR venografi, kontrast venografi, radyonüklid inceleme gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bunun yanında D-dimer seviyesi, kardiyak troponin, hemogram, hemotokrit, trombosit, lökosit, periferik yayma gibi kan tetkikleri de tanıya yardımcı olmaktadır. DVT semptomları nonspesifik olup; etkilenen bacakta ödem, ağrı, eritem, ısı artışı, yüzeysel venlerde genişleme, renk değişikliği, gerginlik, vücut sıcaklığında artış olarak görülebilir. Bu bulgular; çeşitli hastalık süreçlerinde de görülebilmektedir. DVT klinik belirti ve bulguları, hastaların yarısından daha azında saptanmaktadır. Bu nedenle DVT'ye sadece klinik belirti ve bulgulara dayanarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir (Bevis ve Smith, 2016).

Renkli doppler ultrasonografi (RDUS); DVT şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Hızlı ve kolay uygulanabilmesi, non-invazif olması, tekrarlanabilir olması, ağrısız olması, kontrast madde içermemesi gibi avantajlarının yanında tanısal başarıdaki üstünlüğü ve güvenirliliği ile de venöz sisteme ait sorunların değerlendirilmesindeki başarısı nedeniyle de standart görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. Fakat karın içindeki damarlar, kalbe yakın ve göğüs boşluğundaki damarların bu yöntem ile değerlendirilmesinin güç olduğu bilinmektedir. Bu durumlarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans venografi gibi yöntemlerin kullanılmasının daha sağlıklı olacağı düşünülmektedir (Çakmak ve Köksoy, 2006).

VTE'nin RDUS ile görüntülenmesinde akut, subakut ve kronik dönemde farklı sonuçlar elde edilecektir.

Akut trombüs: En geç birkaç güne kadar gelişmiş olan trombüsü ifade eder. Trombüs direk görülme de, akımın olmaması tanı için yeterli olmaktadır. Bu evredeki trombüs damar duvarına tam olarak tutunmadığı için olduğu yerden kopabilir ve PE oluşturabilir.

Subakut trombüs: Subakut dönem birkaç haftalık dönemdir. Akut dönemdeki bulgularla benzer bulgular vardır.

Kronik trombüs: Kronik dönemde damar içindeki trombüs orta veya şiddetli ekojenik görünümündedir. Venöz trombüslerin çoğu kapaklara yakın yerleşimlidir. Trombüs ven kapaklarına zarar verir. Kapak hasarı sonucunda reflü ve venöz distansiyon ortaya çıkar (Güney, 2010).

D-dimer testi, duyarlılık ve özgüllüğü kullanılan yöntemle göre değişen bir laboratuvar testi olduğu için yorumlanırken bu konunun dikkate alınması gerekir. Yüksek sonuçlar her zaman VTE için özgül değildir; kanser, enfeksiyon hastalıkları, yakın zamandaki cerrahi girişim, gebelik ve travma gibi durumlarda D-dimer testi DVT olmaksızın da artabilir (Demir vd., 2010). D-dimer DVT'nin dışlanması ve tanı konulmasında tek başına ölçüt değildir. Fakat hastanın klinik olasılık skoru düşük ve D-dimer negatif ise DVT'nin dışlanması çok daha kolaydır. Klinik olasılık skoru yüksek, D-dimer testi negatif olan hastalarda, D-dimer negatif olması DVT'yi dışlamak için yeterli değildir. Çünkü D-dimer sonucu negatif olan hastaların yaklaşık % 20' sinde DVT'ye rastlanmıştır (Kelly ve Hunt, 2002).

Kontrast venografi (Flebografi-Konvansiyonel Venografi) DVT teşhisinde başvuru en hassas ve doğru testtir, bu nedenle altın standart olarak kabul edilmiştir. Pahalı ve invaziv bir işlemdir. Yüksek klinik şüphesi olmasına karşın negatif non-invaziv test sonuçları olan hastalarda kullanılmalıdır (Ho, 2010). Fakat obezite, ödem, venöz yetmezlik durumlarında bu işlemin yapılması çok zor veya imkansızdır (Ramzi ve Leeper, 2004). Bu nedenle tanıda altın standart olma özelliğini kaybetmeye başlamış ve yerini dubleks ultrasonografi gibi noninvaziv testlere bırakmıştır (Redman, 1998).

Bilgisayarlı tomografi (BT) x ışınları ile, vücudu kesitler şeklinde görüntülemeye yarayan bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde RDUS ile ulaşılamayan; karın içi organları ve toplardamarlar rahatlıkla görüntülenebilmektedir. İşlem ağrısız ve kısa sürmektedir. Ancak kullanılan ilaca karşı alerji gelişimi görülebilir ve özellikle böbrek hastalarında böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir. Ayrıca BT yüksek radyasyon riski taşıması sebebi ile gebe ve gebelik şüphesi olan hastalarda kullanılması uygun görülmemektedir (Özdemir, 2015).

Manyetik rezonans venografi, güçlü bir manyetik alan içerisinde radyo dalgaları kullanılarak hastalıklı ve sağlıklı dokuları saptamakta kullanılan bir yöntemdir (Özdemir, 2015). BT ile değerlendirilmesi mümkün olmayan olgularda radyasyon içermemesi sebebi ile tercih edilmektedir. DVT için MR venografinin duyarlılık ve özgüllüğü % 90'dan yüksektir (Kanne ve Lalani, 2004). Eski ve yeni trombüslerin ayırımında yardımcı olması ve çevre dokuda inflamatuvar reaksiyonları göstermesi DVT tanısı için önemlidir. Ancak yüksek maliyeti ve sınırlı sayıda olması rutinde kullanımını kısıtlamaktadır (Dupas vd., 1995).

2.2.1.6. Derin ven trombozunun önlenmesi ve tedavisi

DVT mortalitesi ve morbiditesi yüksek komplikasyonları nedeniyle hemen tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavide hedef; PE gelişimini önlemek, varolan trombüsün ilerlemesini durdurmak, tromboze vasküler yapının rekanalizasyonun ve reperfüzyonunun sağlanması, posttrombotik sendrom, tromboz nöksleri, ve hipertansiyonun gelişiminin engellenmesidir (Özcan, Biçer ve Taşkıran, 2019).

DVT tedavisinde ilk uygulanacak yöntem heparin tedavisidir. Heparin tedavisi sayesinde trombozun oluşumunun ve ilerlemesinin önüne geçilir (Anderson, 1999; Demir vd., 2010; Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008). Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), Standart Heparin (SH)' e göre daha az osteoporoz gelişme potansiyeli göstermesi, takip edilmesinin gerekmemesi ve günde tek doz olarak uygulanabilmesi ile daha çok tercih edilir (Achkar vd., 2005).

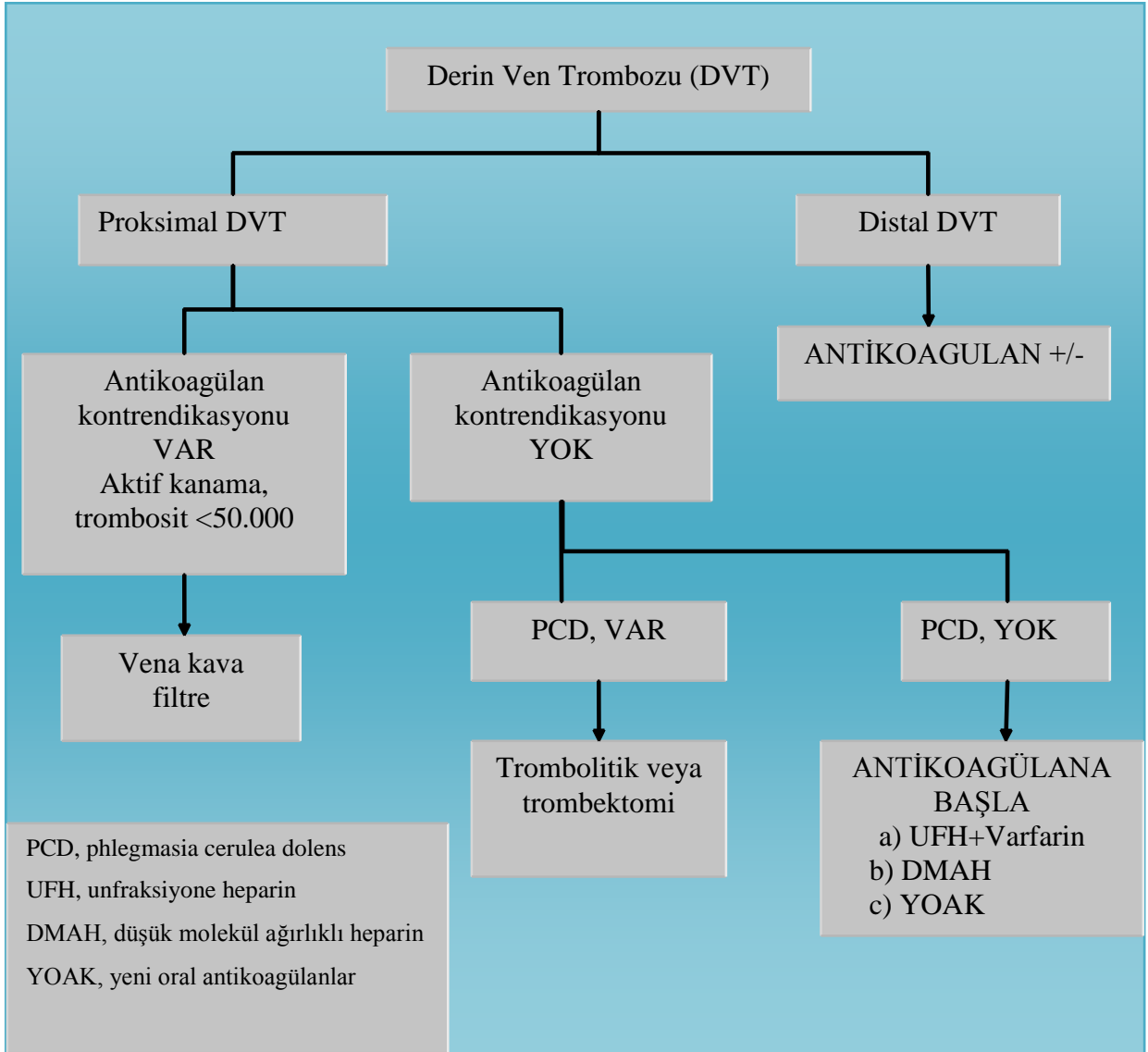
Oral antikoagülanların etki mekanizması heparinden farklı olarak pıhtılaşma faktörlerinin değil, onların karaciğerdeki sentezini bozarlar ve bu şekilde dolaylı olarak antikoagülan etki gösterirler. Heparine göre üstünlükleri ağız yolundan alınmaları ve fiyatlarının ucuz olmasıdır (Kayaalp, 2002).

Trombolitik tedavi'nin en büyük avantajı erken yapıldığında mevcut trombüsü hızla eriterek temizleyeceğinden ileride oluşabilecek posttromboflebitik sendrom komplikasyonunun daha az görülmesidir. Trombolitik tedavide kanama riski yüksek olduğundan trombolitik ajanlar rutin olarak tedavide kullanılmazlar (Kurtoğlu ve Sivrikoz, 2008).

Antikoagülan tedavinin, tesirsiz, sakıncalı veya güvenilir olmadığı durumlarda DVT tedavisi cerrahi trombektomi ile yapılmaktadır. Cerrahi trombektomi sonrası tekrar tromboz olma olasılığı çok yüksek olduğundan beraberinde heparinle tedavi elzemdir (Yelken, 2008).

DVT'nin önlenmesinde kullanılan yöntemler ve izlenecek tedavi yöntemi hastaların özelliklerine ve taşıdığı risklere göre farklılık göstermektedir (Kızılkın, Hacıevliyagil ve Günen, 2004).

DVT tedavi şeması Şekil 5'te sunulmuştur (Bengisun, 2019).

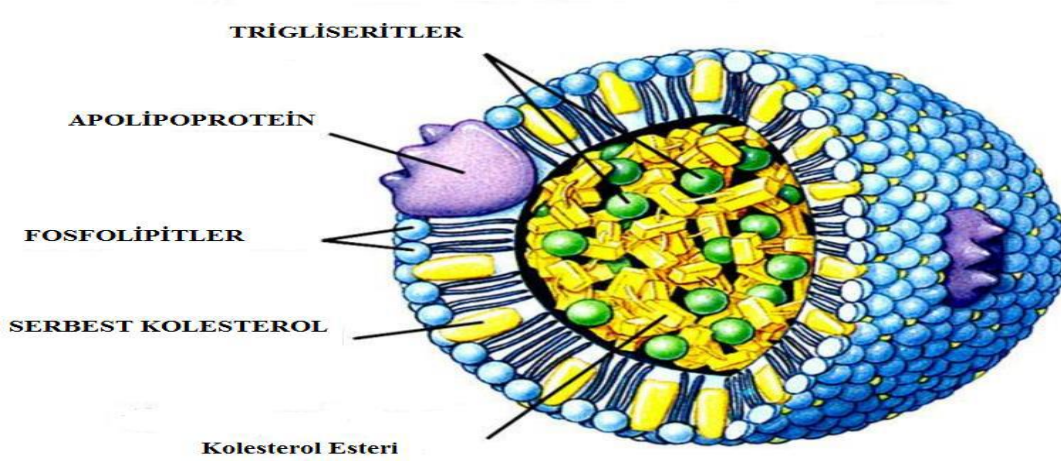


Şekil 5. DVT tedavi şeması (Bengisun, 2019)

Profilaksi için risk değerlendirmesi doğru şekilde yapılmalıdır. Uygulanacak ideal farmakolojik profilaksi; etkisini hızlı olarak göstermeli, etkisi hızlı olarak sonlanabilmeli, non toksik olmalı, minimum yan etki göstermeli, doza bağlı etki tahmin edilebilir olmalı, monitorizasyona ihtiyaç duyuyor olmamalı, kolay uygulanabilir olmalı ve ucuz olmalıdır. Mekanik yöntemler mutlaka uygun risk gruplarında farmakolojik tedavi (heparin) ile kombine edilmelidir. Sadece mekanik yöntemlere dayanan profilaksi etkin olmayabilir (Ekim, 2010). Erken mobilizasyon uygun hastalarda mutlaka teşvik edilmelidir. Profilaksi süresi hastaların risk grubuna göre mutlaka yeterli olmalıdır (Ulukent ve Acun, 2003).

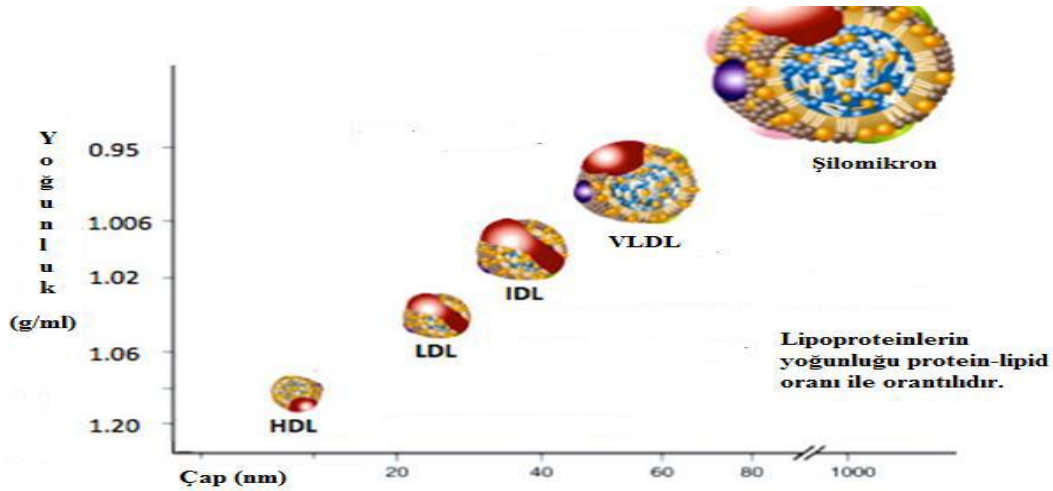
2.3. Lipoproteinler

Karaciğer ve bağırsakta sentezlenen lipidlerin, metabolik fonksiyonlarını yapabilmeleri için, farklı dokulara taşınmaları gerekmektedir. Lipidler, suda çözünemediklerinden, apolipoprotein (apoprotein, apo) denilen kendine has proteinlerle kompleks meydana getirerek lipoprotein olarak tanımlanan ve suda çözünme özelliğine sahip makromoleküller şeklinde taşınırlar. Lipoproteinlerin dış katmanında amfipatik özellik taşıyan serbest kolesterol ve fosfolipid gibi lipidler yer alırken, hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde ise polar olmayan lipidleri kolesterol esterleri ve trigliseridler yer alır (Frühbeck, 2009; Gürdöl ve Ademoğlu, 2010). Şekil (6).



Şekil 6. Lipoprotein partikülünün yapısı (Harisa ve Alanozi, 2014)

Plazma lipoproteinleri; transport fonksiyonları, yüzme hızları, hidrate yoğunlukları, büyüklükleri, elektroforetik özellikleri, apoprotein içerikleri ve lipit profillerine göre şilomikron, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olmak üzere 5 sınıfta incelenmektedir. Şekil (7). Lipoproteinler ultra santrifüj ve elektroforez ile birbirinden ayrılabilir. Şilomikron ve VLDL trigliserit taşınmasından, LDL ve HDL kolesterol taşınmasından sorumludur (Bray ve Bouchard, 2008).



Şekil 7. Lipoproteinlerin yoğunluklarına göre gösterimi (Feingold ve Grunfeld, 2019)

2.3.1. Apoproteinler

Apoproteinler lipoprotein partikülü yapısındaki proteinlere denir. Apolipoproteinlerin temel işlevleri; lipoproteinlerin yapısal bileşeni olmak, fosfolipidlerle tepkimesi sonucu kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin erimeye hazır şekilde bulunmasına yardımcı olarak suda çözünürlüklerini sağlamaktır. Ayrıca lipoprotein reseptörleri için tanıma bölgeleri oluşturmak, lipoprotein metabolizmasında görev alan Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), Lipoprotein lipaz (LPL) ve Hepatik lipaz (HL) gibi enzimlerle kolesterol ve trigliseritlerin tepkimelerini düzene sokmakta işlevleri arasındadır (Feingold ve Grunfeld, 2019; Harisa ve Alanozi, 2014).

Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farklılıkları olan çeşitli tipleri vardır. Bunlar; apo A-I, A-II, A-III, A-IV, apo B48, B100, apo C-I, C-II, C-III, C-IV, apo D ve apo E'dir. Vücutta lipoproteinlerin hücreler arası taşınmasında ve hücrelere alınmasında en önemli rolü olan apoprotein B'dir (Dökmeci, 2000; Kayaalp, 2012; Katzung, Masters ve Trevor, 2014).

Apoprotein A (Apo A), HDL'nin esas proteini'dir. Şilomikron yapısında da bulunur. Apo A-I, LCAT'ı aktive etmesinden dolayı A sınıfı apoproteinlerin arasında en önemli olanıdır. LCAT, HDL partikülleri üzerinde var olan serbest kolesterolü esterleştirir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

Apo E lipidlerin hücreler, dokular ve organlar arasında yeniden dağılımını sağlamaktadır. Bu rolü sayesinde kolesterol fazlası olan hücrelerden lipidler

alınabilmekte ve kolesterol, fosfolipid gibi lipidleri gerekli dokulara verebilmektedir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

2.3.2. Lipoprotein metabolizması

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük, boyut olarak en büyük lipoprotein grubunu oluştururlar. Yapısında yer alan trigliserit, şilomikronların yaklaşık % 85'ini oluşturur. Şilomikronların sentezi ve salgılanması doğrudan besinlerle alınan lipidlerin emilimine bağlıdır. Primer görevi ekzojen lipidlerin barsaklardan hücrelere taşınmasıdır (Yalçın ve Çetin, 2001).

Şilomikronlar, dolaşıma katıldıktan sonra, trigliseritlerden yağ asitlerinin salınımını katalize eden ve şilomikronları trigliseritten fakir, kolesterolden zengin şilomikron kalıntılarına dönüştüren LPL tarafından etkilenirler. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlaka Apo C-II'ye gereksinim duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki Apo C-II'nin kaynağı HDL'dir. LPL müdahalesinden sonra oluşan şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Apo E, bu şilomikron kalıntılarının temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında etkin rol oynar (Yalçın ve Çetin, 2001).

VLDL'ler karaciğerde üretilir ve esas fonksiyonu endojen olarak sentezlenen TG'lerin karaciğerden periferik dokuya transportudur (Frühbeck, 2009). Şilomikrona göre daha az triaçilgliserol, daha çok kolesterol, fosfolipid ve protein içerir. Yapısında olan apoproteinler Apo C'ler, Apo E ve Apo B-100'dür (Champe ve Harvey, 1997; Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

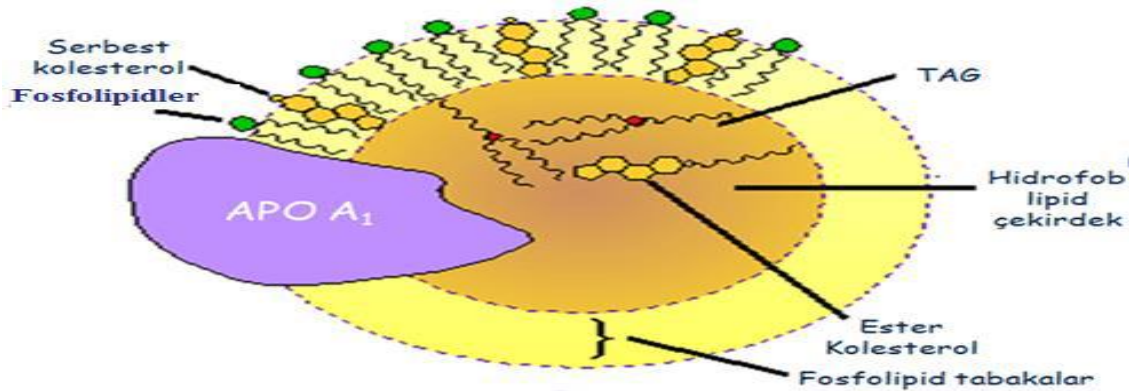
Dolaşıma katılan VLDL'ler, şilomikronlara benzer şekilde periferik dokularda LPL'nin müdahalesi maruz kalır ve içeriğindeki TG miktarı büyük oranda azalır. Bu arada bir değişim reaksiyonu ile VLDL'den HDL'e trigliserit, HDL'den VLDL'e kolesterol transferi olur. Bu reaksiyon kolesterol ester transfer protein (CETP) tarafından gerçekleştirilir. Böylece VLDL, TG yönünden iyice fakirleşirken kolesterol esteri içeriğinde bir artma ile LDL meydana gelir. Çapı küçülen ve yoğunluğu artan VLDL dolaşımdaki LDL'in bir öncüsüdür (Champe ve Harvey, 1997).

IDL normal olarak plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve büyüklük ve içerik açısından VLDL ve LDL arasında yer alır. Başlıca apoproteinleri apo B-100 ve apo E'dir. VLDL'nin katabolizma ürünü, LDL'nin öncülüdür. IDL'nin

LDL'ye dönüşümünden HL sorumludur. LDL reseptörü ile plazmadan temizlenir (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).

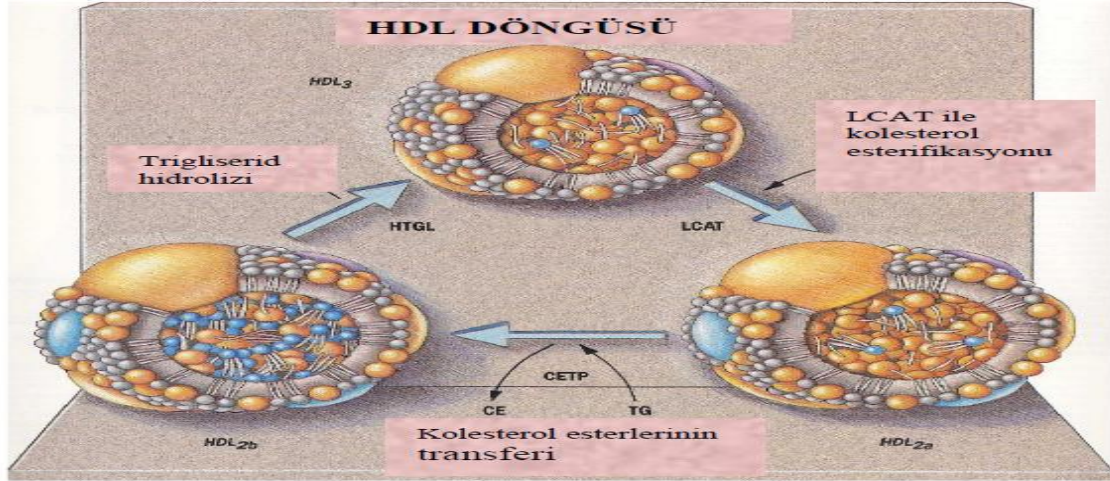
LDL, plazmanın kolesterol taşıyan (periferik dokulara veya karaciğere) başlıca lipoproteinidir. VLDL'den farklı olarak triaçilgliserolü çok azdır ve apoprotein olarak sadece Apo B-100 içerir. Plazma LDL miktarı; VLDL sentez hızına, VLDL'nin LDL'ye dönüşüm hızına ve LDL'nin plazmadan uzaklaştırılma hızına bağlıdır. LDL'nin % 75'i karaciğer tarafından geri kalanı ise karaciğer dışı dokular tarafından alınarak plazmadan uzaklaştırılır. LDL'nin plazmadan uzaklaştırılmasından Apo B ve Apo E reseptörleri sorumludur. LDL reseptörleri, yapısında bulunan Apo B-100 sayesinde LDL'yi tanır ve hücre içine alınmasını sağlar. LDL'nin hücre içine alınımı reseptör aracılı endositozun en tipik örneklerinden biridir. LDL bilinen en aterojenik lipoproteindir (Rainwater, VandeBerg ve Mahaney, 2010).

HDL'ler lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla, çap olarak en küçük olan partiküllerdir. Protein yönünden zengin, trigliserid yönünden fakirdir (Boes, Coassin, Kollerits, Heid ve Kronenberg, 2009). HDL yapısında, vitamin-A, vitamin-E, β -karoten, transferrin, seruloplazmin ve paraoksonaz gibi antioksidanları bulundurur. Bu sayede lipoproteinlerin oksidasyonunu engel olurlar (Onat, Emerk ve Sözmen, 2002). HDL'nin lipid çekirdeğinde kolesterol esterleri yer alır. Major apoproteinleri Apo A-I ve Apo A-II'dir, az miktarda Apo E ve Apo C'leri de içerir. HDL, şilomikronlar ve VLDL öncülerine aktarmak üzere apo E'nin kaynağını oluşturur (Gürdöl ve Ademoğlu, 2010).



Şekil 8. HDL partikülünün yapısı (Boes vd., 2009)

HDL dansiteleri dikkate alınarak HDL1, HDL2 ve HDL3 olmak üzere üç sınıfa ayrılır (Yalçın ve Çetin, 2001). HDL'deki kolesterolü esterleştiren önemli enzimlerden biri de LCAT enzimidir (Champe ve Harvey, 1997; Yalçın ve Çetin, 2001). Lipoprotein metabolizmasında HDL'nin en önemli görevi periferik dokulardan kolesterolün alınıp karaciğere taşıyarak tersine kolesterol transportu sağlamaktır. Apo A-I HDL'nin bu antiaterojenik aktivitesinde LCAT'ın kofaktörü olarak rol oynamaktadır (Frühbeck, 2009).



Şekil 9. HDL döngüsü (Boes vd., 2009).

Birçok çalışma değişik toplumlarda yüksek kan LDL düzeylerinin kalp-damar hastalık riski ile doğru orantılı, HDL düzeylerinin ise ters orantılı olduğunu rapor etmiştir (Anderson, Castelli ve Levy, 1987). HDL bir anlamda kandan kolesterolü temizlemekte ve damarlarda birikimini önlemektedir. HDL'nin en önemli görevi kolesterol geri taşınımındaki rolü olsa da damar tonüsünün ve endotel bütünlüğünün korunmasında, enflamasyonda ve hemostazın sağlanmasında da önemli görevleri vardır (Sugano, Tsuchida ve Makino, 2000).

2.4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem

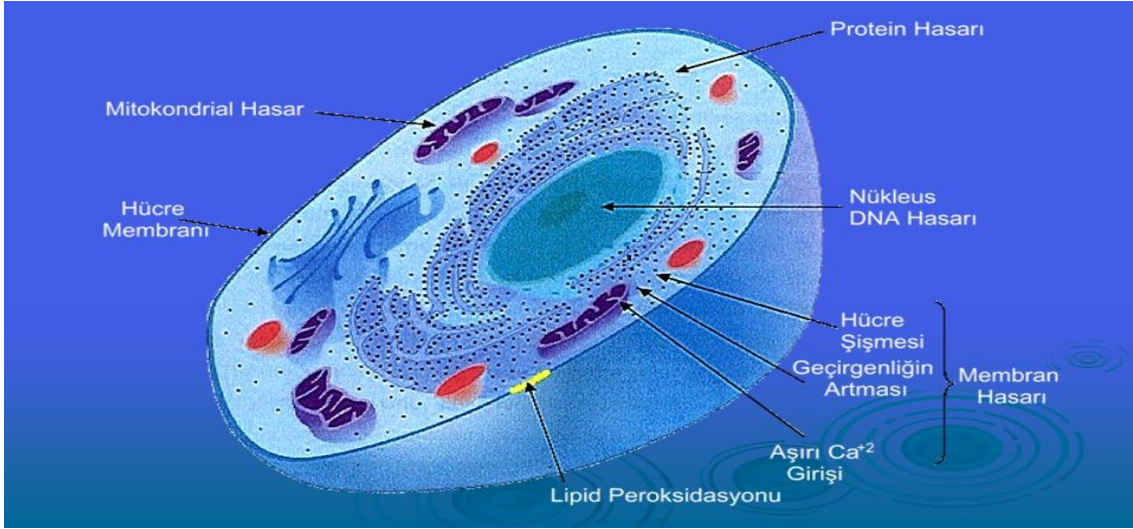
2.4.1. Serbest radikaller ve oksidatif stres

Serbest radikaller, dış orbitalinde bir veya daha fazla ortaklaşmamış elektron içeren, güçlü oksidan özelliğe sahip, çok kısa ömürlü, elektrik yüklü ya da yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşabilmektedir. Yapılarında eşleşmemiş elektronlar bulunması nedeniyle oldukça aktif olan serbest radikaller daha kararlı bir yapı oluşturabilmek için tüm hücre bileşenleri ile hızla etkileşime girme eğilimi göstermektedirler (Altınar, Atalay ve Bilal, 2018; Catania, Barros ve Ferreira, 2009; Kurutaş, Şahan ve Altun, 2009; Sezer ve Keskin 2014).

Organizmada serbest radikaller iç (endojen) ve dış (ekzojen) kaynaklı olarak üretilmektedir (Kurutaş vd., 2009; Phaniendra, Jestadi ve Periyasamy, 2015). Mitokondriyal taşınma, mikrozomal sistem, egzersiz, stres, plazma zarlari, kronik hastalıklar, yaşlılık, çeşitli sitozolik enzimler ve enfeksiyon iç kaynaklar arasında sayılabilir. Dış kaynaklar ise; ilaç zehirlenmeleri, sigara dumanı, çevresel faktörler, metalik katyonlar, radyasyon, UV ışınları, pestisitler, ozon ve zararlı besin maddeleri sayılabilir (Ayala, Muñoz ve Argüelles, 2014; Phaniendra vd., 2015).

Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen (1O_2), hidroksil radikalleri (HO^{\cdot}), hidrojen peroksit (H_2O_2), HOCl (Hipokloröz asit), ozon (O_3), alkil radikali (R), peroksil radikali (ROO^{\cdot}) alkoksil radikali (RO^{\cdot}) vb. serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılan moleküllerdir (Giorgio, 2015; Kurutaş vd., 2009; Phaniendra vd., 2015).

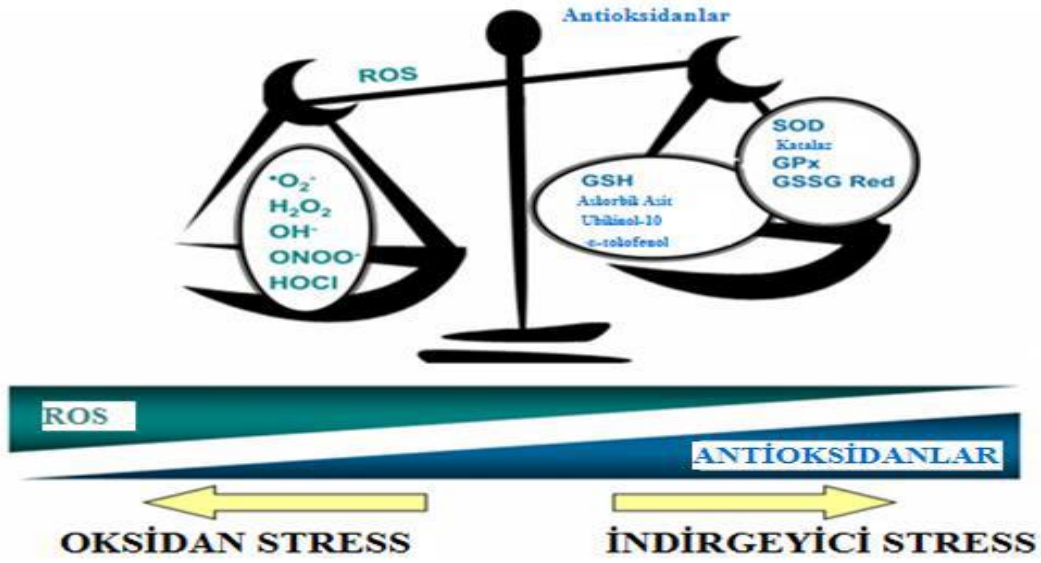
Serbest radikaller organizmada normal konsantrasyonlarda faydalı etkilere sahiptir. Serbest radikaller mitokondriyal solunum, trombosit aktivasyonu, lökosit fagositozu ve prostaglandin sentezi gibi yaşamsal süreçlerde rol oynar (Giorgio, 2015). Serbest radikaller organizmada ihtiyaçtan fazla üretildiklerinde makromoleküller ile etkileşerek yapılarını kararlı hale getirmeye çalışırlar (Phaniendra vd., 2015). Ancak bu etkileşim sırasında serbest radikaller hücre hasarına yol açarlar (Altınar vd., 2018; Giorgio, 2015). (Şekil 10).



Şekil 10. Serbest oksijen radikallerin etkileri (<https://www.slideserve.com/oona/>)

Serbest radikallerin olumsuz etkilerinden en çok zarar görenler lipidler ve lipoproteinlerdir. Serbest radikaller hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Lipit peroksidasyonunda, çoklu doymamış yağ asitleri bu radikaller ile okside olur ve organizmada birçok hasara neden olurlar (Altınar vd., 2018; Phaniendra vd., 2015).

Serbest radikallerin vücut için gerekli miktardan fazla üretilmesi ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması sonucu oluşan oksidatif stres, hücresel yapı ve moleküllerde reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin aşırı miktarda birikmesine neden olmaktadır (Catania vd., 2009; Phaniendra vd., 2015). Temel olarak oksidatif stres, organizmada serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan moleküller tarafına kayması sonucunda hücresel hasar meydana gelmesi olarak tanımlanabilir (Catania vd., 2009; Thamilselvan, Menon ve Thamilselvan, 2014). (Şekil 11).



Şekil 11. Redoks dengesi belirleyicileri (Catania vd., 2009; Thamilselvan vd., 2014)

Hipertansiyon, hiperkolesterolomi, diabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres sebebiyle endotel disfonksiyonuna sebep olabilirler (Müller ve Griesmacher, 2000). Endotel disfonksiyonu; endotelyal yaralanma, fiziksel travma veya daha hafif hücresel zedelenme olarak bilinir (Clarkson, Weingand, Kaplan ve Adams, 1987; Ross, 1993). Ayrıca endotel disfonksiyonu ve endotel hücre aktivasyonu da trombosit agregasyonunda artışa yol açar (Hibi vd., 1998).

2.4.2. Antioksidan savunma sistemi

Antioksidanlar, vücutta üretilen veya gıdalar yolu ile alınan ve serbest radikallerin sebep oldukları zararlı etkileri tersine çeviren moleküllerdir (Thamilselvan vd., 2014). Bu özelliklerine ek olarak antioksidanlar, oksidanların diğer moleküllerle elektron transferi yoluyla reaksiyona girmelerini engeller, böylece hasar potansiyelini ortadan kaldırır ve hücrel redoks homeostazını korurlar. Antioksidanlar radikal hasarını, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek, bu radikalleri kendilerine bağlayarak, onları daha zayıf bir moleküle çevirerek veya onararak önlerler. Antioksidanlar genel olarak endojen (organizmada üretilen) antioksidanlar ve ekzojen (yediğimiz gıdalarla alınan) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır (Oyewole ve Birch-Machin 2015). Endojen enzimatik antioksidanlar, serbest radikalleri parçalayarak

çalışırken, endojen enzimatik olmayan antioksidanlar, serbest radikal zincir reaksiyonlarını keserek çalışırlar (Nimse ve Pal, 2015).

Tablo 6. Antioksidanlar ve mekanizmaları (Soylu, 2015)

Endojen	Kaynaklı	Mekanizmaları
Enzimatik Antioksidanlar		
Süperoksit dismutaz (SOD)		Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijenine dönüşümünü sağlayan antioksidan bir enzimdir.
Glutasyon Peroksidaz (GPx)		Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimidir.
Glutasyon redüktaz (GR)		GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutatyona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)		Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Katalaz (CAT)		Hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene ayırır.
Mitokondrial Sitokrom Oksidaz		Solunumun zincirinin son basamağında yer alan bakır içeren bir enzimdir. Süperoksit radikalini H_2O 'ya çevirir.

Tablo 6 Devamı. Antioksidanlar ve mekanizmaları (Soylu, 2015)

Endojen Kaynaklı	Mekanizmaları
Nonenzimatik Antioksidanlar	
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak Fenton reaksiyonunu önler
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutasyon (GSH)	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptiddir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albumin	HOCI radikalini toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

Tablo 6 Devamı. Antioksidanlar ve mekanizmaları (Soylu, 2015)

Endojen	Kaynaklı	Mekanizmaları
Nonenzimatik	Vitamin	
Antioksidanlar		
E Vitamini (a-tokoferol)		Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
β- karoten		Serbest radikal türlerini toplar.
C Vitamini (askorbik asit)		Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolü indirger. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
KoenzimQ (ubikinon)		Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. Niasin ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan da besinlerle de alınabilir
Eksojen Antioksidanlar		Mekanizmaları
İlaç Olarak Kullanılan		
Allopurinol, oksipurinol, pterin, aldehit tunsten		Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuarlar		NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C		E Vitamini analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein		Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) artırır.
Mannitol		Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin		Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar
Demir şelatörleri		Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, Fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

HDL'nin antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerinin PON1 enzimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Podrez, 2010).

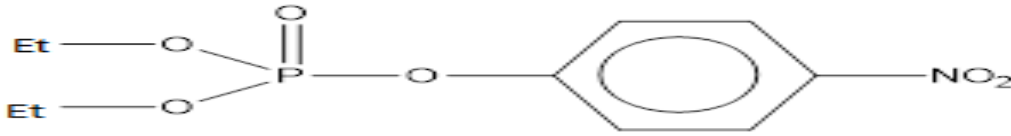
2.5. Paraoksonaz ve Arilesteraz

Abraham Mazur (Mazur, 1946) 1946 yılında yaptığı çalışmada ilk kez hayvan dokusunda bir enzimin organofosfat bileşiklerini hidrolize edebildiğini tespit etmiştir. Aldridge W.N. (Aldridge, 1953) 1953 yılında bu enzimi p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidrolize eden A-esteraz olduğunu bildirmiştir. Mackness ve arkadaşları (Mackness, Hallam, Peard, Warner ve Walker, 1985) tarafından 1985 yılında PON1'in HDL yapısında yer aldığını, 1988 yılında PON1'in Apo A-1'e bağımlı olarak HDL üzerinde aktivite gösterdiğini (Mackness ve Walker, 1988) ve 1991 yılında ise LDL üzerinde lipid peroksit birikmesini azalttığını tespit etmişlerdir (Mackness, Arrol ve Durrington, 1991). Aynı zamanda farklı popülasyonlarda (Fransız, Sudanlı vs.) polimorfizm analizleri yaparak allelik formlarını belirlemişler ve popülasyon çalışmaları sonucunda enzim aktivitesiyle HDL, apo-AI, apo-AII arasındaki istatistiksel ilişkiyi göstermişlerdir (Mackness, Mackness, Durrington, Connelly ve Hegele, 1996). PON1'in apolipoprotein AI (Apo-I) ve klusterin (apolipoprotein J) bulunduran HDL tipleri ile ilişkili olduğu immunoafinite kromatografi çalışmaları ile ortaya çıkmış ve PON'un HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir. Enzimin paraoksonaz olarak isimlendirilmesinin nedeni, paraoksona, metil paraoksona ve klormetil paraoksona aşırı derecedeki seçiciliğinden kaynaklanmaktadır (Azarsız ve Sözmen, 2000; Mackness vd., 1996).

Sonraki yıllarda, çeşitli kardiyovasküler hastalıklardaki enzim aktiviteleri incelenmiş, lipoproteinlerle ve lipid peroksidasyonu ilişkisi araştırılarak enzimin aminoasit dizisi belirlenmiştir (Erden, 2004).

Uluslararası Nomenklatur Komitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliğinin (IUBMB) enzim isimlendirmesinde paraoksanaz E.C 3.1.1.2 ve E.C 3.1.8.1 olmak üzere iki numaraya sahiptir. Paraoksonaz ilk yapılan çalışmalar sonucunda arilesteraz aktivitesi gösteren, karboksilik asit esterlerini hidrolizleyen, A-esterazlar grubunda bulunan enzim olarak tanımlanması ile E.C 3.1.1.2 olarak adlandırılmıştır (La Du ve ark., 1999). 1990'lı yıllardan sonra paraoksonazın fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz ettiğinin anlaşılması ile EC 3.1.8.1 olarak tanımlanmıştır (Erden, 2004).

Paraoksonaz enziminin A grubu Arildialkilfosfataz sınıfı bir enzimi olması nedeni ile sistematik adı arildialkilfosfatazdır. Paraoksonaz enzim aktivitesinin ölçümünde ilk paraokson substratının kullanılması nedeniyle paraoksonaz adını almıştır (M. Mackness ve B. Mackness, 2015).



Şekil 12. Paraokson'un kimyasal yapısı (Mackness, Durrington ve Mackness, 1998)

Substrat olarak paraoksonaz seçildiğinde ölçülen aktivite değeri PON1'in paraoksonaz aktivitesidir. Aynı şekilde substrat olarak fenilasetat kullandığımızda ölçülen aktivite de PON1'in arilesteraz aktivitesidir. Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterse de, fizyolojik olarak substratı tam anlamıyla tespit edilememiştir. Bununla birlikte, PON'in organofosfat, arilesteraz ve laktonaz aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur (Abelló, Sancho, Camps ve Joven, 2014; Bajaj, Tripathy, Aggarwal ve Pande, 2014; Ceron, Tecles ve Tvarijonaviçute, 2014).

Araştırmalar, insanlarda serum PON1 aktivitesinin doğumda çok düşük olduğunu ve zamanla arttığını, 6-15 ay arasında stabil seviyelere ulaştığını göstermiştir. Bu seviyeler erişkinlik döneminde korunmakta, yaşlılıkla birlikte giderek azalmakta ve kadınlar daha yüksek düzeyde aktivite göstermektedir (Moya ve Manez, 2018). Bu enzim seviyelerinin serumda artması ile bireyler, teorik olarak oksidatif strese (yüksek serum antioksidan potansiyeli nedeniyle) ve ileri inflamatuvar özelliklere karşı daha iyi bir dirence sahiptir ve kardiyovasküler bozukluklara daha az hassastırlar (Chistiakov, Melnichenko, Orekhov ve Bobryshev, 2017).

2.5.1. Paraoksonaz gen ailesi

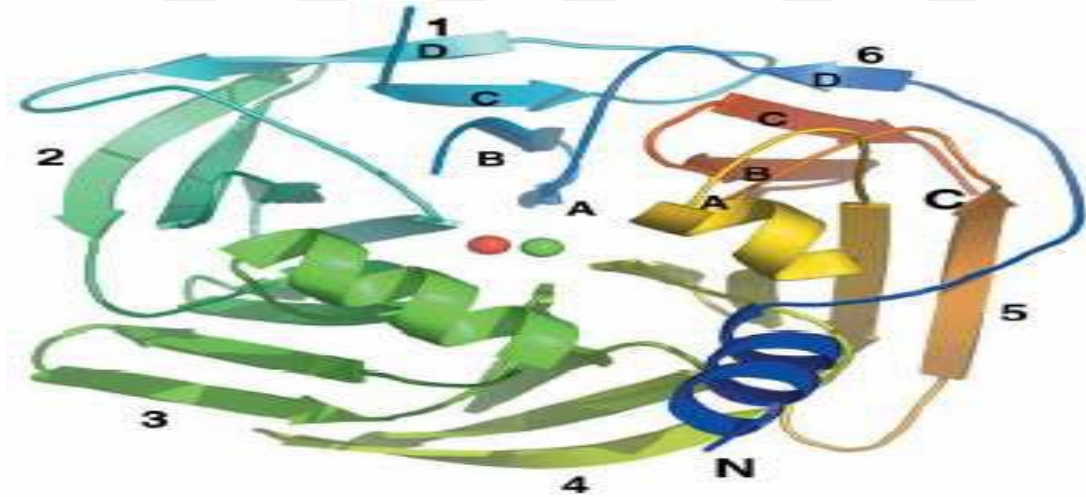
Paraoksonaz (PON) gen ailesi, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında bulunan paraoksonaz gen ailesi, birbirine bitişik yerleştirilmiş üç üyeden (PON1, PON2, PON3) oluşur. PON1 ve PON3, HDL'ye bağlı olarak dolaşımdayken, PON2 hücre içi bir enzimdir ve dolaşımda bulunmaz. Paraoksonaz gen

ailesi içerisinde yer alan üyelerin hepsi LDL ve hücre zarlarının oksidatif modifikasyonunu geciktirmektedir (Mahrooz vd., 2018). Tüm paraoksonazlar laktonaz veya arilesteraz olarak hareket etme yeteneğine sahiptir, ancak PON2 ve PON3'ün arilesteraz aktivitesi çok düşüktür. Diğer yandan organofosfor bileşiklerini hidrolize etme kabiliyeti sadece PON1 için karakteristiktir (Krzewicka-Romaniuk, Siedlecka, Warpas ve Wójcicka, 2019).

2.5.2. Paraoksonaz1

2.5.2.1. Biyokimyasal yapısı

PON1 enzimi, PON gen ailesinde en çok incelenen ve ailede ki diğer genlere göre daha çok aydınlatılmış bir enzimdir. Serum PON1, organofosfatların hidrolizini katalize eden kalsiyuma bağımlı bir esterazdır. PON1, HDL'ye bağlı olarak serumda bulunur ve PON1'in stabilitesi ve bağlanma afinitesindeki etki, HDL'nin şekil ve boyutunda değişikliğe sebep olur (Li, Liu ve Liang, 2003).

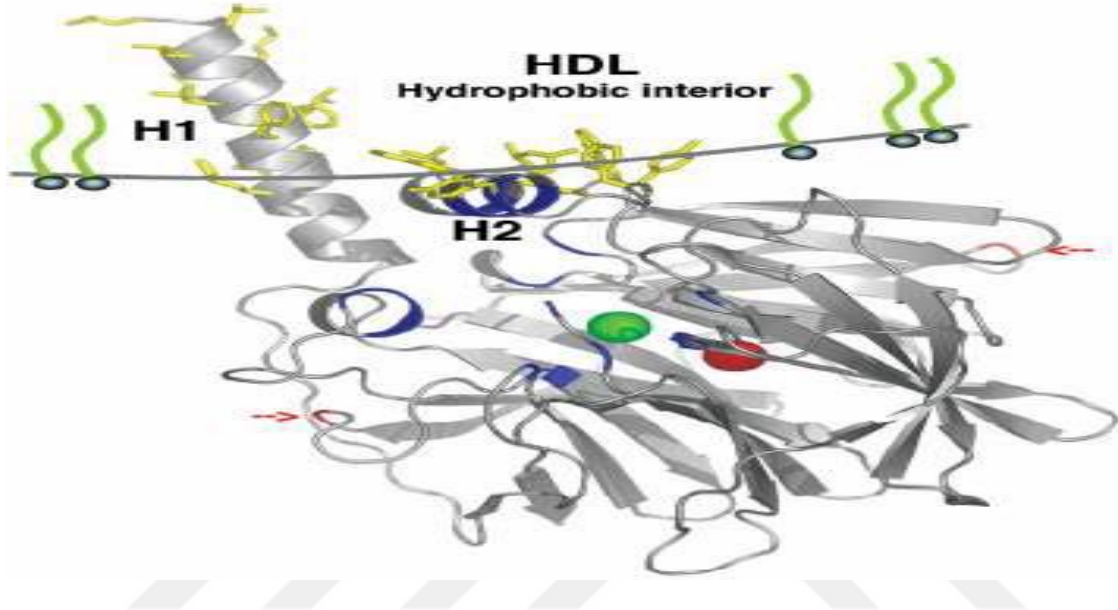


Şekil 13. PON1'in üç boyutlu yapısı (Harel vd., 2004)

PON1 enziminin molekül ağırlığı yaklaşık olarak 43 kDa olup, 354 adet aminositten oluşan ve izoelektrik noktası 5,1 olan bir glikoproteindir. Aminosit yapısında yüksek miktarda lösin bulunur (Gan, Smolen, Eckerson ve La Du, 1991).

2.5.2.2. PON1'in HDL ile ilişkisi

PON1 ve PON3 enzimleri karaciğerde sentezlenerek kana salınır. Bu enzimler kanda HDL'ye bağlı olarak bulunur. HDL yapısında yer alan PON1 ve PON3 enzimleri ve platelet aktive eden faktör yardımıyla LDL'nin okside olmasına engel olur (Lund-Katz, Liu, Thuahnai ve Philips, 1998; Navab vd., 1998).



Şekil 14. PON1'in HDL'ye bağlanması ve HDL ile ilişkisi (Harel vd., 2004)

İnsan serumundaki PON1, LDL ve hücre zarı oksidasyonunu önleyebilen HDL ile ilişkili bir lipolaktonazdır ve bu nedenle koruyucu olduğu düşünülmektedir (Gugliucci, 2017). Detoksifikasyon aktivitesine sahip olan PON1'in antiaterojenik fonksiyonu, lipoprotein partiküllerini serbest radikal oksidasyonundan korur. Buna ek olarak, oksitlenmiş kolesterol esterlerini, fosfatidilkolin çekirdek aldehydlerini hidrolize etmekten korur ve hidrojen peroksiti bozar (Cheraghi, Shahsavari, Maleki ve Ahmadvand, 2017).

HDL, apoA-I ve hemostaz, tromboz, immün ve kompleman sistemleri, büyüme faktörleri, reseptörler ve hormonla ilişkili proteinler dahil diğer proteinleri içeren heterojen bir gruptur (Gugliucci, 2017). HDL, PON1'in salgılanmasını kolaylaştırır ve PON1 aktivitesi için gerekli olan hidrofobik ortamı sağlar. PON1 enzimi de HDL'nin oksidasyonunu önleyerek, kolesterol akışını, ters kolesterol taşınım kapasitesini artıran hücrelerden korur (Vekic vd., 2010).

2.5.2.3. PON1 sentezlenmesi, salgılanması ve substratları

PON1 sentezi karaciğerde gerçekleştiğinden dolayı, serumdaki PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktör karaciğer fonksiyonlarıdır. Serumdaki PON düzeyi ve enzim aktivitesi bireyler arasında oldukça farklılık göstermektedir (Blatter-Garin vd., 1994).

PON1'in fizyolojik olmayan substratları; organofosfatlar, sinir gazı ajanları ve aromatik esterlerdir. Paroksonazın hem arilesteraz hem de paroksonaz aktivite değerini ölçmek için en çok kullanılan substrat paroksondur.

Arilesteraz (ARES) aktivite değeri yalnızca fenil asetat substratı tarafından ölçülmektedir. PON1'in aynı substrata farklı aktivite göstermesi polimorfik yapısından kaynaklanmaktadır (Başkol ve Köse, 2004).

Çalışmalarda PON1'in lipoprotein özelliği gösteren fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde olan oksijen (O) ve fosfor (P) arasında oluşan ester bağımlı hidroliz ettiği görülmüştür. Bu şekilde LDL'yi ve HDL'yi oksidatif değişikliklere karşı korur. PON1 için okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterleri fizyolojik birer substrattır (Deakin ve James, 2004).

2.5.2.4. PON1 polimorfizmleri

PON1 ve ARES birbirinden farklı iki farklı enzim olarak bilinse de, yapılan çalışmalar sonucunda serumdaki gen yapısında bulunan enzimin hem PON1 hem de ARES aktivite yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca bu enzimin laktonaz aktivitesinin de olduğunu gösteren yayınlar ile karşılaşılmaktadır (Suchocka, Swatowska, Pachecka ve Suchocki, 2006).

1973 yılında ilk kez Von Mallinckrodt ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonrası enzimin genetik polimorfizm özelliği gösterdiğini ve enzim aktivitelerinin trimodal dağılım gösterdiğini saptamışlardır (Geldmacher-v Mallinckrodt, Hommel ve Dumbach, 1979). 1976 yılında Playfer ve arkadaşları PON1'in bireyler arasında düşük, orta ve yüksek enzim aktivitesine sahip polimorfizm dağılımı gösterdiğini daha ayrıntılı olarak açıklamışlardır (Playfer, Eze, Bullen ve Evans, 1976). PON1'in enzim aktivitesinde yer alan polimorfizm substrata bağımlıdır ve popülasyonlar değiştikçe farklılık gösterir (Azarsız ve Sözmén, 2000).

PON1 üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda genin 55. ve 192. pozisyonlarında 2 genetik polimorfizminin varlığı tespit edilmiştir. Genin 55. pozisyonundaki polimorfizmde lösin yerine metiyonin geçmekte (PON1 L55M) ve PON1 aktivitesinde fark edilir bir değişiklik gözlenmezken serumdaki protein düzeyini değiştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda daha çok PON1 QR192 polimorfizminin 192. pozisyonunda arjinin bulunan R genotipine sahip bireylerde aktivite yüksek, glutamin bulunan Q genotipine sahip bireylerde aktivite daha düşük, QR genotipine sahip bireylerde ise orta seviyede aktivite tespit edilmiştir. PON1'in Q alloenzimini içeren HDL'nin, R alloenzimine kıyasla LDL'yi oksidasyona karşı daha iyi koruduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bounafaa vd., 2015; El-Lebedy vd., 2014; Kowalska, Socha ve Milnerowicz, 2015; Lou-Bonafonte, Gabás-Rivera, Navarro ve Osada, 2015).

Serumdaki protein konsantrasyonunu genetik polimorfizm etkiler. QQ bireyler RR bireylere göre daha düşük enzim konsantrasyonu içerirler (Mackness vd., 1996). PON1 alloenzimi üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda nitel ve nicel olarak farklı oldukları sonucuna varılmıştır. Böylece fenotipleme yöntemleri üzerinde çalışmalar başlamıştır. 1983 yılında Eckerson çalışmasının sonucunda iki izoenzimin tuz ve pH'a verdiği farklı sonuçları esas alarak iki fenotip belirlemiştir (Eckerson, Romson, Wyte ve Du, 1983). Tuz içeren çalışmada homozigot Q alloenzim (QQ) paraoksona karşı daha düşük enzim aktivitesi göstermiştir.



Şekil 15. PON1 enziminin yapısı (Kowalska vd., 2015)

PON1'in kodlanma bölgesindeki PON1 ML55 ve QR192 polimorfizmlerine ek olarak promoter bölgesinde de en az beş polimorfizm tespit edilmiştir. Bu

polimorfizmler -107/-108 (C/T), -126 (C/G), -160/-162 (A/G), - 824/-832 (A/G) ve -907/-909 (C/G) bölgelerde bulunmaktadır (Brophy vd., 2001; Deakin ve James, 2004). PON1 promoter polimorfizmleri ve kodlama bölgesinde oluşan polimorfizmler arasında ilişki bulunmaktadır. -108C ve 192R polimorfizmleri kardiyovasküler hastalıklara karşı daha düşük seviyede koruma gösterir. Bununla birlikte PON1 QR192 polimorfizmi enzim aktivitesi bakımından düşünüldüğünde bağımsız olarak hareket eder (Brophy vd., 2001).

Paraoksonazın polimorfik dağılımı çeşitli ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Türk popülasyonunda homozigot R alleli çok düşük bir oranda saptanmıştır. Düşük aktiviteye sahip Q alleli Avrupa, Kanada ve Amerika'da yüksek oranda bulunurken Avusturalya, Aborijin ve Zambiya'da düşük oranda saptanmıştır (Azarsız ve Sözmen, 2000).

2.5.2.5. PON1'in fonksiyonel önemi

PON1 ve bazı memeli paraoksonazları toksik ajanların sebep olduğu hücresel zararlara, plazmada yer alan LDL'nin lipitleri okside etmesine ve bakteri endotoksinlerine karşı koruyucu rol oynar. Buna ek olarak LDL'nin lipit bileşenlerinin oksidasyonu sonucu gelişen toksik ürünleri de etkisiz hale getirebilir (La Du vd., 1999).

Organofosfat (OP) bileşikleri, tarım alanında pestisit olarak kullanılır. Bu sayede ürünün kalitesi ve verimi artar. Organofosfat bileşiklerinin tarımdaki faydalarının aksine insanlar için ölümcül olabilen zehirli kimyasallardır. Paraoksonaz enzimi bir tür savunma mekanizması oluşturarak OP'lerin olumsuz etkilerine karşı kalkan vazifesi görmektedir (Costa, Cole, Vitalone ve Furlong, 2005).

OP'lere karşı koruma sadece enzimin kan ve dokuda bulunan seviyelerine bağlı değildir. Bunlara ek olarak izoenzimlere de bağlıdır. B tip (R izozim) paraoksonu hidroliz etmede A tipten (Q izozim) daha etkilidir. Fakat birçok organofosfat B'ye göre A izozimi ile daha iyi hidroliz edilebilir. PON1'in koruyucu etkisinde PON1'in seviyesinin yanı sıra tipide çok önemlidir (Azarsız ve Sözmen, 2000).

İnsan serumunda HDL'de bulunan bir proteinin bakteriyel lipopolisakkaritleri inaktive ederek toksik semptomları önlediği saptanmıştır. Lipopolisakkarit

inaktivasyonu immünolojik olmaktan çok enzimatik bir reaksiyondur. Bu reaksiyondan sorumlu enzimin PON1 olduğu tespit edilmiştir (Azarsız ve Sözmen, 2000).

HDL'nin ana bileşeni olan PON1, LDL oksidasyonunu önleme yeteneğine sahiptir. HDL'deki enzimatik aktiviteye sahip olan proteinlerin (PON1, LCAT, PAF-AH, Apo A1, Proteinaz, Fosfolipaz D, Albumin) oksidatif modifikasyona karşı lipoproteinleri koruduğu düşünülmektedir (Ekmekçi, Donma ve Ekmekçi, 2004).

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan korumasıyla ilgili çalışmalarda serumdan elde edilen PON1'in HDL'ye bağlanması ile miktara bağlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'nin yapısındaki lipid peroksit ve aldehitin yüksek oranlarda azaldığı görülmüştür (Aviram vd., 1998).

Yapılan bir araştırmada, PON1'in ARES etkinliğinin, LDL oksidasyonu sırasında % 50 oranında daha az görülmesiyle beraber; LDL'yi okside olmaya karşı koruyan PON1'in okside LDL'nin oluşumu sırasında zamanla etkisiz hale geldiği görülmüştür. Bu mekanizma henüz açıklık kazanmamıştır (Ekmekçi vd., 2004).

HDL'nin oksidatif değişimlerinin; zıt yönlü kolesterol transfer mekanizmasında bozulmaya yol açtığı görülmektedir. Paraoksonaz, HDL'nin oksidasyonunda koruyucu rol oynayarak zıt yönlü kolesterol transfer fonksiyonunun devamını sağlayarak HDL'nin antiaterojenik fonksiyonlarını korur (Ekmekçi vd., 2004).

Oksidatif stres sonucunda gelişen lipid peroksidasyonu LDL'deki lipidlerde gerçekleştiği gibi HDL'deki lipidlerde de gerçekleşmektedir. PON1'in hem HDL'yi hem de LDL'yi oksidasyona karşı koruduğu tespit edilmiştir (Kumar ve Rizvi, 2014; Lou-Bonafante vd., 2015). Araştırmalar sonunda PON1 seviyesi ile oksidatif stres arasında zıt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Kontush ve Chapman, 2006).

2.5.2.6. PON1 ve çevresel faktörler

PON1 aktivitesi yaş, yaşam şekli, çevresel kimyasallar, diyet, patolojik ve fizyolojik durumlar gibi parametrelerle birlikte değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesi ile yaş arasındaki korelasyon sonucu yaşlı kişilerin gençlere göre HDL oksidasyonundan daha çok etkilendiği gösterilmiştir (Seres, Paragh, Deschene, Fulop ve Khalil, 2004). Yaşla birlikte PON1 aktivitesindeki azalmada PON1 QR192 polimorfizmi rol oynamaktadır (Deakin ve James, 2004). Bunun yanında lipit

oksidasyon ürünlerince zengin diyetin serum PON1 aktivitesini ve LDL oksidasyonuna yatkınlığı değiştirip değiştirmeyeceği insanlarda henüz tam aydınlatılamamıştır. James ve ark.'larının yaptığı çalışmada sigara kullanan kişilerde kullanmayanlara oranla serum PON1 konsantrasyon ve aktivitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (James vd., 2000b) Buna karşın Van der Gaag ve ark.'larının yaptığı çalışmada koroner arter hastalığı riski düşük olan sağlıklı erkeklerde ılımlı alkol alımının PON1 aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (Van der Gaag vd., 1999). Gebelik gibi fizyolojik ve patolojik durumlarda da PON1 aktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir (Costa, Cole, Jarvik ve Furlong, 2003).

2.5.2.7. Paraoksonaz enzimi ve diğer hastalıklarla ilişkisi

Paraoksonaz HDL'ye bağlı olup, kalp damar hastalıkları ile ilişkisinin yanı sıra, pek çok klinik yayınlarda gösterildiği gibi enzimin aktivitesinin diğer hastalıklarla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hipergliseminin, oksidatif stres ve ateroskleroza ortam hazırladığı varsayımından hareketle, Diabetes Mellitus'li hastalarda serum PON'un etkisi ortaya çıkar. PON1 192RR ve PON1 55LL genotiplerine NIDDM'li (nonindependent diyabetis mellitus) hastalarda daha sık rastalanmıştır. Diabetes Mellitus, hiperkolestrolemi, böbrek yetmezliği gibi koroner kalp hastalığı ile alakalı olduğu tespit edilen hastalıklarda düşük serum PON1 aktivitesinin genotiple ilgili olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir (James vd., 2000a).

Oksidatif stres sonucu oluşan hasar ve lipid peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan noronal bozulma tespit edilen Alzheimer hastalığının arteroskleroz ile ilişkilidir. Bu nedenle PON polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (Paragh vd., 2002).

Nicole Helbecque ve ark.'larının yaptığı çalışmada Alzheimer hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Gln 192 ve T-107 allelleri içeren kişilerde plazmadaki paraoksonaz seviyesinin ve PON1 aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Alzheimer hastalarında yapılan diğer bir çalışmada, PON1 geninin 192. polimorfizmi R allel görülme sıklığı kontrol grubuna göre oldukça düşük bulunmuştur (Helbecque, Cotel, Codron, Berr ve Amouyel, 2004).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı

Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: 6601-SBE/19-322) ve Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (08.08.2018 toplantı tarihli, 2018-05-131 dosya kayıt numaralı, 2017-KAEK-189_2018.08.08_01 karar nolu) bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya ve Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dallarında yapıldı.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup çok merkezlidir. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda ve Aktif Kimyasal ve Tıbbi Ürünler Arge Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Numuneler 2018-2019 yıllarında Kalp ve Damar Cerrahisi polikliniğine başvuran DVT'li hastalar ve bu süre içerisinde başka bir amaçla hastaneye gelen sağlıklı bireylerden toplanmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğine başvuran ve derin ven tromboz tanısı konulan 45 yetişkin hasta ve kontrol grubu içinde başka bir amaçla hastaneye gelen ve derin ven trombozu olmayan 45 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 gönüllü çalışmaya alındı. Gönüllülerin yaşları 18-89 aralığındaydı. Gönüllü katılımcılardan alınan kan örneklerinden istenen rutin testler yapıldıktan sonra kalan biyokimya ve hemogram tüplerindeki örnekler ayrıldı.

3.3. Gereç

3.3.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler

Çalışmamız sırasında saf su cihazı (KROS Rentro 100 DP, Turkey), soğutmalı santrifüj (nuve NF 1200 R), buzdolabı (Arçelik), vorteks (VELP Scientifica ZX3, İtaly), çeşitli ölçülerde otomatik pipetler (DragonMed, Isolab), endorf, gode ve kullanılan biyokimya otoanalizörü cihazlarına uygun boş multi ticari kit kutuları (Paraoksonaz ve arilesteraz aktivite ölçümleri için) kullanıldı.

3.3.2. Genetik Analizlerde Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

MagPurix12 otomatik DNA ekstraksiyon cihazı (Zinexts Life Science Corp.) ve bu cihaza özgü ZP02001 kiti (Zinexts Life Science Corp.), T100 (Biorad Inc) PCR cihazı, MyTaq DNA Polimeraz (Bioline Inc.), PhireII HS DNA Polimeraz (Thermo Inc.) dNTP karışımı, vakum filtrasyonu metodu bazlı NucleoFast 96 (MACHEREY-NAGEL GmbH) saflaştırma kiti, Nanodrop ND1000 (Thermo Inc.) mikro hacim spektrofotometresi, Miseq (Illumina Inc.) yeni nesil sekans cihazı, Miseq (Illumina Inc.) cihazına özgü v2 300cy sekanslama kiti (Illumina Inc.), Miseq Reporter (Illumina Inc.) yazılımı ve primerler kullanıldı.

3.3.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmamız sırasında gönüllü katılımcılardan en az 8 saat açlık sonrası sabah kanları alındı. Kan örnekleri yapılacak analizlere uygun şekilde sarı kapaklı jelli tüplere ve EDTA'lı tüplere alındı. Sarı kapaklı jelli tüplere alınan venöz kan örnekleri, +4⁰C'de 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edilerek serum elde edildi.

Bu hastaların serumunda, rutin olan lipit profilleri, açlık kan şekerleri ve CRP değerleri çalışıldı.

PON ve ARES aktivite ölçümleri için serumlar -20⁰C'de analiz edileceği güne kadar muhafaza edildi.

EDTA'lı örnekler polimorfizm çalışması yapıncaya kadar +4⁰C'de muhafaza edildi.

3.4. Çalışma Grubu

Hasta grubu: Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğine başvuran ve derin ven tromboz tanısı konulan, yaş ortalaması 58,6±16,8 yıl ve 24'i kadın, 21'ü erkek toplam 45 hasta bu tezde çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu: Başka bir amaçla hastaneye gelen ve derin ven tromboz tanısı olmayan, 18 yaş üzeri sağlıklı, derin ven trombozlu hastalarla yaş (59,6±15,4) ve cinsiyet (21 kadın, 24 erkek) yönünden benzer 45 gönüllü çalışmaya alındı.

Hasta grubu ve kontrol grubu için çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- Hasta grubu için DVT tanısı olması ve çalışmamıza katılmaya gönüllü olması
- 18-89 yaş aralığında olması
- Kontrol grubu için DVT tanısı olmaması çalışmamıza katılmaya gönüllü olması
- Kontrol grubunda herhangi bir akut veya kronik hastalığı olmamasına

Hasta grubu ve kontrol grubu için çalışma dışı bırakılma ölçütleri:

- Gönüllülerin çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi
- Hasta ve sağlıklı bireylerin yakın zamanda ameliyat ya da travma geçirmesi

Gönüllü katılımcılara bu çalışma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olur formları alınmıştır.

Bu çalışmamız Helsinki Bildirgesinin belirlediği etik standartlara uygun olarak yapılmış ve Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.5. Yöntem

Çalışmamızdaki analiz yöntemleri rutin analizler, biyokimyasal ölçümler ve genetik çalışmalar olmak üzere 3 başlık altında incelendi.

3.5.1. Rutin analizler

Serum glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri Abbott CI8200 ve Roche Hitachi cobas c501 biyokimya otoanalizörlerinde cihazlarla uyumlu ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

3.5.2. Biyokimyasal ölçümler

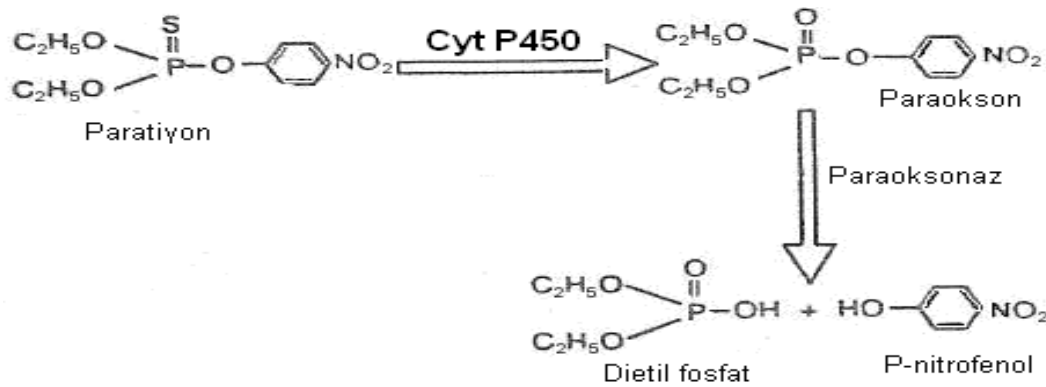
Analiz edileceği güne kadar -20°C 'de muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığına getirilip, vortekslendikten sonra PON ve ARES aktiviteleri Yozgat Bozok Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında Roche Hitachi cobas c501 biyokimya otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile toplu olarak bir defa da çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

3.5.2.1. Paraoksonaz aktivitesi ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümünde 2 farklı sekans reaktifi kullanıldı. İlk reaktif uygun bir Tris-HCl tamponu ve CaCl_2 içerir. İkinci reaktif ise yeni geliştirilmiş stabil bir substrat (paraokson) çözeltisidir.

Paraoksonazın % CV değerleri, üretici firma tarafından, düşük aktivite serum havuzlarında % 1.5, orta aktivite serum havuzlarında % 1.7 ve yüksek aktivite serum havuzlarında % 4.1 olarak ifade edilmiştir. Paraoksonaz kiti $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

Paraoksonaz aktivitesi Rel Assay Diagnostics marka kit kullanılarak ölçüldü. Paraoksonaz enzimi, paraokson (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate) substratını hidroliz ederek sarı renkli paranitrofenol (PNP) ürününün oluşmasına yol açar. Paranitrofenol'ün molar emilimi, $18.290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'dir ve bir birim paraoksonaz aktivitesi, 37°C 'de dakikada litre başına hidrolize edilmiş 1 mol paraoksone eşittir. Paraoksonun nonenzimatik hidrolizi, toplam hidroliz oranından elde edilir. Oluşan ürünün absorbansı 412 nanometre (nm) de spektrofotometrik olarak kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edildi.



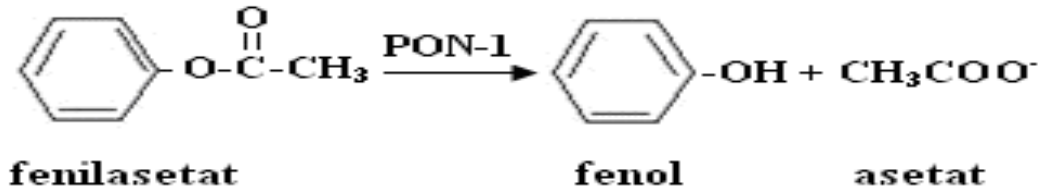
Şekil 16. Paraoksonun enzimatik hidrolizi (Dragonov ve La Du, 2004)

3.5.2.2. Arilesteraz aktivitesi ölçümü

Arilesteraz aktivitesi ölçümünde 3 farklı sekans reaktifi kullanıldı. İlk reaktif fenilasetat ve Tris-HCl tamponu içerir. İkinci reaktif ise CaCl_2 içerir. Üçüncü reaktif ise distile sudur. Bunlara ek olarak ölçüm için dilüsyon solüsyonu kullanılmaktadır.

Arilesteraz % CV değerleri, üretici firma tarafından, düşük aktivite serum havuzlarında % 3.1, orta aktivite serum havuzlarında % 3.3 ve yüksek aktivite serum havuzlarında % 4.0 olarak ifade edilmiştir. Arilesteraz kiti $+4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay Diagnostics marka kit kullanılarak ölçüldü. Numunede bulunan PON1 enzimi tarafından fenilasetat, fenol ve asetik asit ürünlerine hidrolize edilir. Arilesteraz aktivitesi ölçümü, substrat olarak kullanılan fenilasetatın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Reaksiyon sonucu oluşan fenolün dakikada oluşturduğu absorbands 548 nm 'de spektrofotometre cihazında ölçüldü. Renkli kompleksin molar emilimi $4000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 'dir ve bir birim arilesteraz aktivitesi, 37°C 'de dakikada litre başına hidrolize edilen 1 mmol fenil asetata eşittir. Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilmiştir.



Şekil 17. Fenilasetatın enzimatik hidrolizi

3.5.3. Genetik çalışma

200 µl EDTA'lı tüplere alınan kandan DNA izolasyonu, MagPurix12 otomatik DNA ekstraksiyon cihazı (Zinexts Life Science Corp.) ve bu cihaza özgü ZP02001 kiti (Zinexts Life Science Corp.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzole edilen DNA lar PCR aşamasına kadar -20⁰C'de saklanmıştır. PCR reaksiyon koşulları için şu prosedür kullanılmıştır:

Tablo 7. PCR reaksiyonunda kullanılan maddeler ve miktarları

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	15
5x Tampon (Thermo Inc.)	5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
PhireII HS DNA Polimeraz (Thermo Inc.)	0,5
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

Tablo 8. Kullanılan primerlerin dizileri

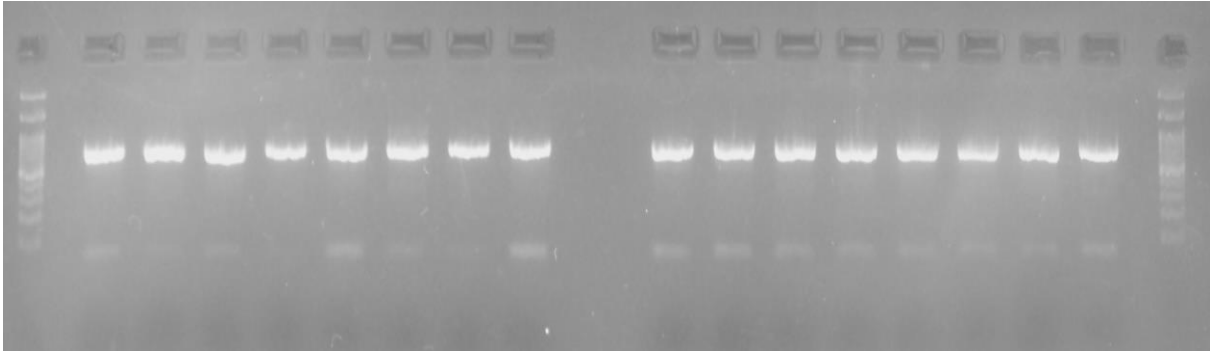
İleri Primer
TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCAATACCTTCACCTTATATATTATGTG
Geri Primer
GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGTCGGGTGAAATGTTGATTCCATTAGC

Kurulan PCR reaksiyonları T100 (Biorad Inc) PCR cihazına yerleştirilmiş ve aşağıdaki protokol çalıştırılmıştır:

Tablo 9. PCR programı

Sıcaklık ($^{\circ}$ C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	
60	00:45	35
72	00:45	
72	10:00	1
12	∞	1

Reaksiyon sonuçları % 2 lik agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.



(En baş ve en son kuyu: 50 bp DNA merdiveni)

Şekil 18. 16 örnek için örnek jel görüntüsü

PCR sonucunda elde edilen ürünlerden, yeni nesil sekanslamaya uygun hale getirmek için, yeni nesil sekansın gerçekleştirileceği Miseq (Illumina Inc.) platformuna uygun olacak şekilde indeksleme PCR'ı yapılmıştır.

Her bir PCR ürünü için şu koşullarda PCR reaksiyonu kurulmuştur:

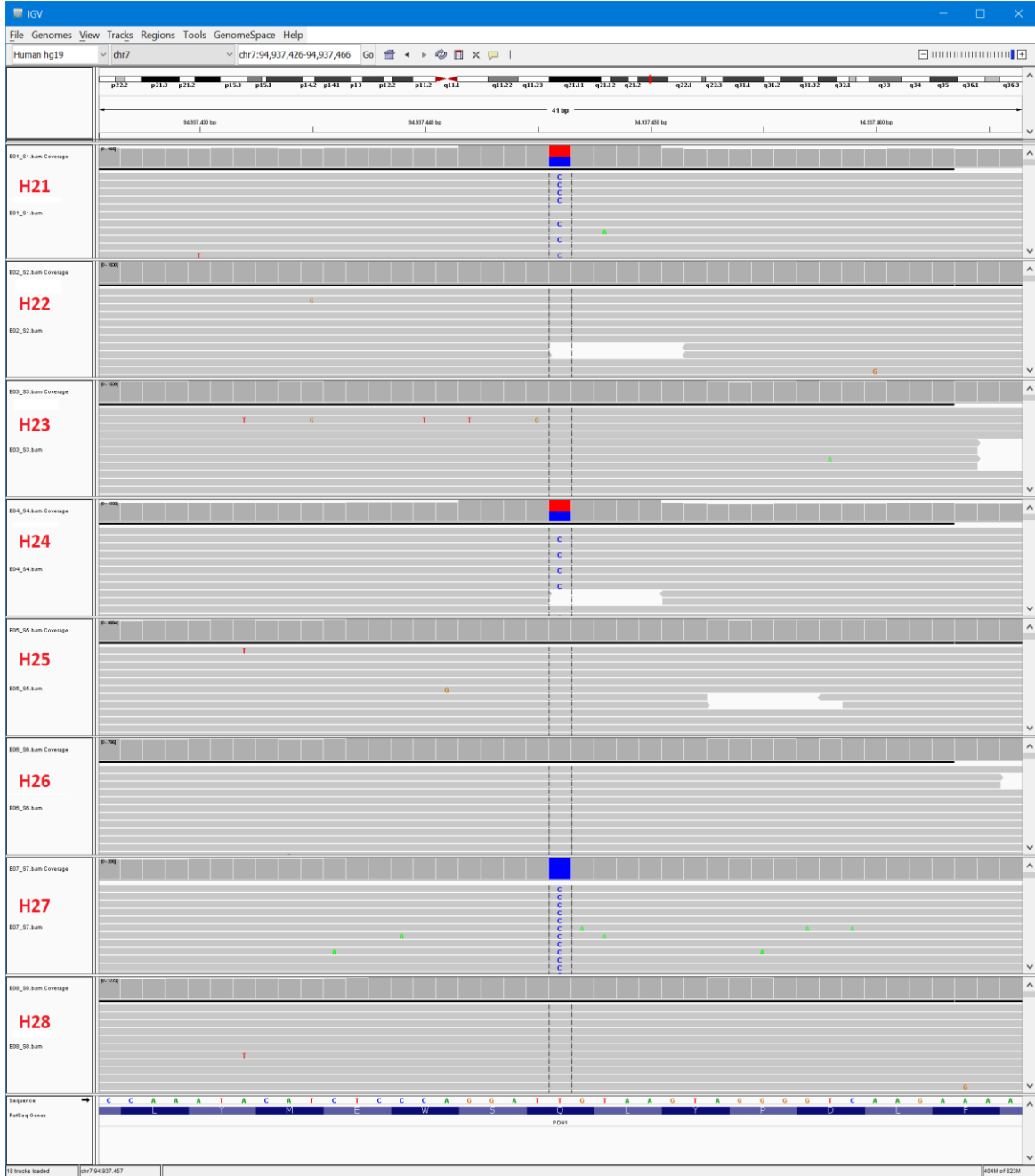
Tablo 10. PCR ürünleri için PCR reaksiyonunda kullanılan maddeler ve miktarları

İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	17
5x Tampon (Bioline Inc.)	5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
MyTaq DNA Polimeraz (Bioline Inc.)	0,5
Kalıp DNA (PCR ürünü)	0,5
Toplam	25

PCR sonunda elde edilen ürünler eşit miktarda karıştırılarak PCR havuzu oluşturulmuştur. Elde edilen PCR havuzu vakum filtrasyonu metodu bazlı NucleoFast 96 (MACHEREY-NAGEL GmbH) saflaştırma kiti ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılan havuz, Nanodrop ND1000 (Thermo Inc.) mikro hacim spektrofotometresi ile ölçülmüş ve konsantrasyonu 42 ng/µl olarak tespit edilmiştir. Üretici firma tavsiyelerine ve yapılan hesaplamalara göre 1 ng yüklenmesine karar verilmiş, bu sebeple havuz 100 kat sulandırılıp 2,38 µl, Miseq (Illumina Inc.) yeni nesil sekans cihazına yüklenmiştir. Sekans için Miseq (Illumina Inc.) cihazına özgü v2 300cy sekanslama kiti (Illumina Inc.) kullanılmıştır.

Sekans sonucunda elde edilen verinin basecalling, demultiplexing ve alignment aşamaları Miseq (Illumina Inc.) cihazına ait olan Miseq Reporter (Illumina Inc.) yazılımı tarafından yapılmıştır. Elde edilen align edilmiş .bam dosyaları IGV 2.3 yazılımı kullanılarak açılmış ve sekans verisinde sadece hg19 chr7:94,937,446 pozisyonunda bulunan PON1 geni Q192R polimorfizmi analiz edilmiştir.

Araştırmacılar tarafından paraoksonaz 192 genotipi allellerinin tanımlanmasında A ve B, Q ve R, A ve G gibi farklı ifadeler kullanılmaktadır. Çalışmamızda Q ve R ifadelerinin kullanılması tercih edilmiştir.



Şekil 19. Örnek IGV yazılımı analiz görüntüsü (8 örnek.)

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için birim sayısı (n) ve yüzde değer (%) olarak verildi. Yaş değişkeni için özet istatistikler ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), klinik değişkenler için özet istatistikler ortalama±standart hata ($\bar{x} \pm sh$) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Yaş değişkeni için gruplar arası karşılaştırma bağımsız iki örneklem t testi ile yapıldı. Grupların cinsiyet ve polimorfizm türlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarındaki polimorfizm türlerine göre klinik değişkenlerin karşılaştırmaları verilere cinsiyet ve yaş düzeltmesi uygulanarak genel doğrusal modellerden tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Ana etkiler karşılaştırılırken Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 45 (% 50,0) hasta, 45 (% 50,0) kontrol olmak üzere toplam 90 gönüllü yer almaktaydı. Gönüllülerin yaşları 18-89 aralığındaydı. Yaş dağılımı hasta grubunda $58,6 \pm 16,8$; kontrol grubunda $59,6 \pm 15,4$ olup grupların yaşları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,780$). Hasta grubumuzda polimorfizm dağılımları cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Cinsiyet ve yaşa göre düzeltme sonrası kovaryans analizi yapıldı. Kovaryans analizi yaptığımız için de standart hata verildi. Grupların lipid profilleri, glukoz, CRP düzeyleri, PON1 ve ARES aktiviteleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. DVT’li hasta ve kontrol gruplarının lipid profilleri, glukoz, CRP düzeyleri ve PON1 ve ARES aktivitelerin karşılaştırılması

	Gruplar		Test İstatistikleri*	
	Hasta	Kontrol	<i>z</i>	<i>p</i>
Polimorfizm	M (Ç ₁ -Ç ₃)	M (Ç ₁ -Ç ₃)		
PON1(U/L)	303,0 (213,5-633,5)	331,0 (210,0-622,5)	0,056	0,955
ARES (kU/L)	842,0 (708,0-999,0)	860,0 (721,5-990,5)	0,149	0,881
Kolesterol (mg/dL)	185,0 (160,5-218,7)	170,6 (147,6-184,3)	3,099	0,002
Trigliserit (mg/dL)	132,6 (91,5-196,8)	103,2 (78,8-143,2)	2,477	0,013
HDL (mg/dL)	43,7 (37,1-52,6)	48,1 (42,4-53,7)	1,864	0,062
LDL (mg/dL)	109,1 (82,6-133,8)	96,2 (72,1-112,7)	2,207	0,027
Glukoz (mg/dL)	97,0 (89,1-119,6)	91,8 (88,5-97,5)	2,332	0,020
CRP (mg/L)	3,48 (2,0-17,9)	1,5 (1,0-2,7)	4,577	<0,001

M:Medyan değer Ç₁: birinci çeyreklik Ç₃:üçüncü çeyreklik

Tablo 11'e göre hasta grubunun kolesterol, trigliserit, LDL, glukoz ve CRP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksektir. Hasta grubunun PON, ARES ve HDL değerleri kontrol grubundan düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 12. Cinsiyet ve polimorfizm dağılımının gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	GRUPLAR				Test İstatistikleri	
	Hasta		Kontrol		χ^2	p*
	n	(%)	n	(%)		
Cinsiyet						
Erkek	21	46,7	24	53,3	0,400	0,674
Kadın	24	53,3	21	46,7		
Polimorfizm						
QQ	26	57,8	23	51,1	0,808	0,755
QR	13	28,9	17	37,8		
RR	6	13,3	5	11,1		

*Ki-kare testi exact yöntem ile elde edilmiş hata miktarı

Tablo 12'e göre hasta grubunda 21 (% 46,7), kontrol grubunda 24 (% 53,3) erkek gönüllü; hasta grubunda 24 (% 53,3), kontrol grubunda 21 (% 46,7) kadın gönüllü yer almaktadır. Gruplar cinsiyet yönünden benzer dağılım göstermekteydi (p=0,674). Hasta grubunun polimorfizm dağılımı 26 (% 57,8) QQ, 13 (% 28,9) QR, 6 (% 13,3) RR; kontrol grubunun polimorfizm dağılımı 23 (% 51,1) QQ, 17 (% 37,8) QR, 5 (% 11,1) RR idi. Polimorfizm dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,755).

Gruplar allel varyantı açısından incelendiğinde hasta grubu Q alleli % 72,25 ve R alleli % 27,75, kontrol grubunun Q alleli % 70 ve R alleli % 30 bulunmuştur. Gruplar arasında allel dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 13. PON için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	211,18 ^a	21,87	213,94 ^a	21,361	0,008	0,928
QR	613,84 ^b	31,07	582,25 ^b	25,35	0,636	0,428
RR	881,42 ^c	46,85	862,02 ^c	42,80	0,094	0,761
Test İstatistikleri*	F=115,175; p<0,001		F=112,992; p<0,001			

Grup Etkisi: $F=0,035$; $p=0,852$ **Polimorfizm Etkisi:** $F=217,280$; $p<0,001$ **GrupXPolimorfizm Etkisi:** $F=0,272$; $p=0,763$

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir. *a*, *b*, *c* üst simgeleri grup içi polimorfizmler arası farklılıkları göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı polimorfizm değerleri arasında fark yoktur.

Tablo 13'e göre hasta grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri ile kontrol grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0,928$). Hasta grubundaki QR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri ile kontrol grubundaki QR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0,428$). Hasta grubundaki RR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri ile kontrol grubundaki RR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p=0,761$).

Hasta grubunda QQ, QR ve RR polimorfizmlerine sahip katılımcıların PON aktiviteleri istatistiksel olarak birbirlerinden farklı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda da QQ, QR ve RR polimorfizmlerine sahip katılımcıların PON aktiviteleri istatistiksel olarak birbirlerinden farklı bulundu ($p<0,001$). Her iki grupta da QQ polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri en düşük, RR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktiviteleri en yüksektir.

Tablo 14. ARES için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	797,84	44,94	807,15	46,02	0,021	0,884
QR	933,80	65,37	888,06	53,34	0,291	0,591
RR	806,47	90,06	892,90	98,58	0,419	0,519
Test İstatistikleri*	F=1,388;p=0,255		F=0,770; p=0,466			
Grup Etkisi: F=0,091; p=0,763 Polimorfizm Etkisi: F=1,893; p=0,157 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=0,354; p=0,703						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir.

Tablo 14'e göre QQ polimorfizmine sahip katılımcıların ARES aktivitelerinde gruplarda istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,884). QR polimorfizmine sahip katılımcıların ARES aktivitelerinde gruplarda istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,591). RR polimorfizmine sahip katılımcıların ARES aktivitelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,519).

Hasta grubunda ARES aktiviteleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak benzerdir (p=0,255). Kontrol grubunda da ARES aktiviteleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak benzerlik göstermektedir (p=0,466).

Tablo 15. Kolesterol için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	189,44	6,65	158,42	6,81	10,792	0,002
QR	193,88	9,67	169,14	7,89	4,020	0,048
RR	180,49	13,32	174,57	14,58	0,090	0,765
Test İstatistikleri*	F=0,329; p=0,721		F=0,799; p=0,453			
Grup Etkisi: F=6,155; p=0,015 Polimorfizm Etkisi: F=0,427; p=0,654 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=0,673; p=0,513						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir.

Tablo 15'e göre hasta grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerleri kontrol grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerlerinden istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,002$). Hasta grubundaki QR polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerleri kontrol grubundaki QR polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerlerinden istatistiksel olarak yüksektir ($p=0,048$). RR polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerlerinde gruplarda istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,765$).

Hasta grubunda kolesterol değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,721$). Kontrol grubunda kolesterol değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,453$).

Tablo 16. Trigliserit için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	144,08 ^a	20,29	111,21	20,78	1,301	0,257
QR	245,29 ^b	29,52	114,84	24,09	11,998	0,001
RR	169,362 ^{ab}	40,672	100,59	44,52	1,300	0,258
Test İstatistikleri*	F=3,647; p=0,030		F=0,040; p=0,961			
Grup Etkisi: F=9,356; p=0,003 Polimorfizm Etkisi: F=2,273; p=0,109 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=3,020; p=0,048						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir. *a*, *b* üst simgeleri grup içi polimorfizmler arası farklılıkları göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı polimorfizm değerleri arasında fark yoktur.

Tablo 16'a göre QQ ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri açısından hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,257$; $p=0,258$). Hasta grubunda QR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundaki katılımcılardan yüksektir ($p=0,001$).

Hasta grubunda trigliserit değerleri polimorfizme göre istatistiksel olarak farklıdır ($p=0,030$). QR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri QQ polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerlerinden istatistiksel olarak yüksektir. RR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri ile QQ ve QR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir.

Kontrol grubunda trigliserit değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,961$).

Tablo 17. HDL için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	48,04 ^a	2,18	48,96	2,23	0,089	0,766
QR	45,49 ^{ab}	3,17	48,16	2,59	0,435	0,511
RR	34,42 ^b	4,37	51,48	4,79	6,905	0,010
Test İstatistikleri*	F=3,909; p=0,024		F=0,187; p=0,830			
Grup Etkisi: F=6,400; p=0,013 Polimorfizm Etkisi: F=1,182; p=0,312 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=3,417; p=0,039						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir; a, b üst simgeleri grup içi polimorfizmler arası farklılıkları göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı polimorfizm değerleri arasında fark yoktur.

Tablo 17'e göre QQ ve QR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,766$; $p=0,511$). Hasta grubunda RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundaki RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerlerinden düşüktür ($p=0,010$).

Hasta grubunda HDL değerleri polimorfizme göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,024$). QQ polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerlerinden istatistiksel olarak yüksektir. QR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri ile QQ ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir.

Kontrol grubunda HDL değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,830$).

Tablo 18. LDL için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	112,73	6,06	87,66	6,21	8,477	0,005
QR	102,19	8,82	98,21	7,19	0,125	0,725
RR	112,35	12,15	102,85	13,30	0,278	0,600
Test İstatistikleri*	F=0,468;p=0,628		F=0,891; p=0,414			
Grup Etkisi: F=4,002; p=0,015 Polimorfizm Etkisi: F=0,296; p=0,744 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=1,162; p=0,318						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir;

Tablo 18'e göre hasta grubunda QQ polimorfizmine sahip katılımcıların LDL değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların LDL değerlerinden yüksektir ($p=0,005$). QR ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların LDL değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,725$; $p=0,600$).

Hasta grubunda LDL değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,628$). Kontrol grubunda LDL değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,414$).

Tablo 19. Glukoz için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	110,12	4,20	92,78	4,30	8,449	0,005
QR	107,23	6,11	90,05	4,98	3,303	0,073
RR	104,13	8,24	93,29	9,22	0,753	0,388
Test İstatistikleri*	F=0,226;p=0,798		F=0,002; p=0,998			
Grup Etkisi: F=7,269; p=0,009 Polimorfizm Etkisi: F=0,087; p=0,917 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=0,133; p=0,875						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir;

Tablo 19'a göre hasta grubunda QQ polimorfizmine sahip katılımcıların glukoz değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların glukoz değerlerinden yüksektir (p=0,005). QR ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların glukoz değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0,073; p=0,388).

Hasta grubunda glukoz değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir (p=0,798). Kontrol grubunda glukoz değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir (p=0,998).

Tablo 20. LogCRP için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları

Polimorfizm	Gruplar				Test İstatistikleri*	
	Hasta		Kontrol		F	p
	\bar{x}	sh	\bar{x}	sh		
QQ	0,763	0,090	0,234	0,092	17,114	<0,001
QR	0,772	0,131	0,198	0,107	11,826	0,001
RR	0,823	0,180	0,315	0,197	3,614	0,061
Test İstatistikleri*	F=0,046;p=0,955		F=0,140; p=0,870			
Grup Etkisi: F=22,938; p<0,001 Polimorfizm Etkisi: F=0,149; p=0,861 GrupXPolimorfizm Etkisi: F=0,030; p=0,970						

*Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş değerlerdir;

Tablo 20’de logCRP için iki yönlü kovaryans analizi sonuçları yer almaktadır. CRP için çalışma grubuna ait verilerin dağılım aralığının geniş olması ve dağılımın sağa çarpık olmasından dolayı CRP değerlerinin 10 tabanında logaritması alınarak veriler analiz edildi. Elde edilen sonuçlara göre hasta grubundaki QQ ve QR polimorfizmine sahip katılımcıların CRP değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundakilere göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubunda RR polimorfizmine sahip katılımcıların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p=0,061$). Hasta grubunda QQ, QR ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,995$). Kontrol grubunda QQ, QR ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p=0,870$).

5. TARTIŞMA

Derin ven trombozu, alt ve üst ekstremitelerde damarların pıhtı ile tıkanmasıdır (Blann ve Lip, 2006). Virchow triadı olarak adlandırılan, venöz staz, hiperkoagülabilité ve vasküler hasar, DVT'nin oluşumundan sorumlu temel nedenlerdir (Bevis ve Smith, 2016).

Derin ven trombozu önemli bir sorun olmasına karşın çoğu zaman göz ardı edilmektedir (Büyükyılmaz ve Şendir, 2014). Derin ven trombozunu önemli bir hastalık yapan en büyük sebep sıklıkla yol açtığı iki komplikasyondur. Bunlardan birincisi akut dönemde görülen pulmoner emboli (PE) iken diğeri uzun dönemde ortaya çıkan posttrombofilik sendromdur (Kızılcın, Hacıevliyagil, Mutlu, Günen ve Yıldırım, 2002).

Çalışmamızda; HDL' ye bağılı olarak bulunan ve LDL'nin oksidasyonunu önleyen paraoksonaz enziminin 192. Kodondaki (Gln/Arg) gen polimorfizmini inceledik. DVT'li ve sağılıklı bireylerin paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ölçülerek fenotipleri belirlenmiştir. Ayrıca her iki gruptaki bireylerin glukoz, CRP ve tüm lipid değerlerine bakılmıştır.

Araştırmaya katılan hasta bireylerin özellikleri incelendiğinde; bireylerin %53,3'ünü kadın bireylerin oluşturduğu ve yaş ortalamasının 58,6 olduğu saptanmıştır. Araştırmalarda yaş arttıkça DVT'nin kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Ageno vd., 2013; Obalum vd., 2009). Bunun aksini gösteren çalışmalarda literatürde yer almaktadır (Arseven vd., 2010; Cushman, 2007; Morelli, Lijfering, Bos, Rosendaal ve Cannegieter, 2017). Çalışmamızda da kadınlarda ileri yaşın DVT için bir risk faktörü olduğu görülmektedir.

Azalmış plazma HDL seviyeleri, artmış plazma LDL seviyeleri, diyabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyon; ateroskleroz ve arteriyel tromboz için yüksek risk faktörleridir. Son yapılan çalışmalarda kan lipoproteinlerindeki düzensizliklerin arteriyel trombozda olduğu gibi venöz tromboz ile de ilişkisi olabileceği bildirilmektedir (Nielsen ve Moestrup, 2006). Bu sonuçlara dayanarak VTE ve aterosklerozun küresel bir kardiyovasküler hastalık olarak birlikte değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (Delluc vd., 2012).

Yüksek trigliserit değerleri DVT için risk meydana getirmektedir. Trigliseridler, kan viskozitesini, trombosit aktivasyonunu ve koagülasyon sistemini aktive eden doku faktör ekspresyonunu artırır (Ekim, Yılmaz, Ekim ve Özdemir, 2015).

VTE’de HDL kolesterol değerlerinde, HDL partikül sayılarında ve apolipoprotein AI değerlerinde azalma gözlenirken, plazma LDL kolesterol değerlerinde artma gözlenmektedir (Nielsen ve Moestrup, 2006). Artmış LDL veya oksitlenmiş LDL trombin oluşumunu teşvik ederek tromboz riskini artırırken, artmış HDL protein C antikoagülan yolunu artırarak trombin oluşumunu azaltabilir (Deguchi, Pecheniuk, Elias, Averell ve Griffin, 2005).

Lipid düzeyleri ile venöz tromboz arasındaki ilişki yaş (Bachorik, Lovejoy, Carroll ve Johnson, 1997, Johnson vd., 1993; Rosendaal, 2005), cinsiyet (Bachorik vd., 1997; Holst, Jensen ve Prescott, 2010 ; Johnson vd., 1993), yaşam tarzı (Zöller, Li , Sundquist ve Sundquist , 2012), vücut kitle indeksi (Bachorik vd., 1997 , Rosendaal, 2005) ve diyabetes mellitus (Petrauskiene vd., 2005) ile ilişkili ortak faktörlerle açıklanabilir.

Morelli ve arkadaşlarının (Morelli vd., 2017) lipidler ve venöz tromboz ilişkisi temelli vaka kontrol çalışmasında majör lipitlerin seviyelerinin (yani total kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve HDL kolesterol) artmış venöz tromboz riski ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Agno ve ark. (Agno, Becattini, Brighton, Selby ve Kamphuisen, 2008)’nın kardiyovasküler risk faktörleri ve VTE adlı meta-analiz çalışmalarında, venöz tromboz hastalarında ortalama trigliserit düzeylerinin daha yüksek olduğu ve HDL düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu sonucunu bulmuşlardır.

Ekim ve ark. (Ekim, Yılmaz, Ekim ve Özdemir, 2015)’nın derin ven trombozunda total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin araştırılmasının önemi adlı çalışmalarında DVT tanısı konulan hastaların açlık total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri ölçülmüştür. Artmış HDL seviyelerinden farklı olarak, artmış kolesterol ve trigliserid seviyelerinin DVT oluşumunda rol oynamış olabileceği sonucuna varmışlardır.

Doggen ve ark. (Doggen vd., 2004)’nın popülasyon temelli, vaka kontrol çalışmalarında artmış trigliserit düzeyleri, postmenopozal kadınlarda venöz

tromboz riskinin iki katına çıkması ile ilişkiliyken, yüksek HDL kolesterol düzeyleri azalmış bir risk ile ilişkili bulunmuştur. Bunun aksine total kolesterol ile venöz tromboz riski arasında bir ilişki bulunamamışlardır.

Kawasaki ve ark. (Kawasaki vd., 1997)'nin japonyada yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında hiperkolesteroleminin ve yüksek trigliserit düzeylerinin derin ven tromboz riskini artırdığı sonucuna ulaşmışlardır..

McColl ve ark. (McColl vd., 2000)'nin venöz trombozlu kadınlar üzerine yaptığı çalışmada, plazma trigliserit düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol kontrollere kıyasla vakalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş; bunu da artmış VTE riski ile ilişkilendirmiştir.

Vaya ve ark. (Vaya vd., 2002)'nin vaka kontrol çalışmalarında trigliseritlerin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gözlemlemiş ve bunuda DVT' ile ilişkilendirmiştir.

Yüksek trigliserit düzeyleri ile venöz tromboz riskinin arttığını gösteren çalışmalar (Kawasaki vd.,1997; McColl vd., 2000; Vaya vd., 2002; Doggen vd., 2004; Ageno vd. 2008; Ekim vd., 2015) olduğu gibi yüksek trigliserit düzeyleri ile venöz tromboz riski arasında bir ilişki bulunmayan çalışmalarda (Lippi, Brocco ve Manzato ,1999; Hansson vd.,1999; Tsai vd., 2002; Morelli vd., 2017) bulunmaktadır.

Literatürde lipid düzeyleri ile venöz tromboz ilişkisini gösteren farklı sonuçlar bildirilse de, çalışmamızda literatürün çoğunluğuna uygun şekilde derin ven trombozlu hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek olup, HDL kolesterol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

Serum PON1 aktivitesi; ilaçlar, beslenme, sigara, alkol ve bazı patolojik ve fizyolojik koşulları içeren çevresel faktörler ve genetik faktörlere bağlı olarak bireyler arasında yaklaşık 40 kat farklılık göstermektedir (Grdic vd., 2008).

PON1 aktivitesi gelişimsel süreçle de ilişkilidir. Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma verilen PON1 düzeyleri yetişkin sağlıklı bireylerde stabildir ancak ileri yaşlarda giderek azalır (Carmine, Buervenich, Sydow, Anvret ve Olson, 2002; Huen vd., 2009).

PON1 aktivitesini etkileyen birçok mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalardan en önemlisi olarak kabul edilen oksidatif strestir. Oksidatif stres altında lipoproteinler lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. HDL, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve LDL oksidasyonunu buna bağlı olarak da arterosklerozisi geciktirir (Aviram vd., 1998).

PON1'in % 95'inden fazlası dolaşımında HDL kolesterole bağlı olarak bulunur. PON1 anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özellikleri ile HDL kolesterolün anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunur (Zhou vd., 2013).

Son çalışmalar, trombosit agregasyonunun insanlarda HDL seviyeleri ile ters orantılı olduğunu göstermekte ve HDL'nin antiplatelet etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir (Eren, Yılmaz ve Aydın, 2012).

HDL eksikliği durumunda, PON1 daha az sekrete edildiği için serum düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu da HDL'nin, PON1'in enzim konsantrasyonunun saptanmasında serum vektörü olarak önemli olabileceğini düşündürmektedir (Deakin ve James, 2004).

Ulaşabildiğimiz literatür verilerine göre bu güne kadar DVT hastaları ile PON1 ve ARES enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli çalışmalar olmadığı için çalışmamız bu açıdan önemlidir. Bu nedenle literatürdeki benzer hastalıklarda ve DVT için risk faktörü olarak kabul edilen hastalıklar üzerinde yapılan çalışma bulguları incelemeye alınmıştır.

Aykal ve ark. (Aykal vd., 2015) venöz tromboembolizmde oksidatif/antioksidan denge parametrelerinin tanısal değeri adlı çalışmalarında PON 1, ARES, toplam anti oksidan durum (TAS), toplam oksidan durumu (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), total kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyleri ölçülmüştür. HDL kolesterol düzeyleri, serum PON1 ve ARES aktiviteleri, VTE hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük, LDL kolesterol düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Aktivite düşüklüğünün mevcut enzimlerinin aktivitesindeki azalmadan mı yoksa sentezlenen enzim miktarındaki yetersizlikten mi kaynaklandığı açıklık kazanmamıştır. Bu çalışma bir anlamda bu konunun da açıklığa kavuşmasına katkı sağlayacaktır.

Türk popülasyonunda çeşitli çalışmalarda sağlıklı kontrol gruplarından elde edilen PON1 aktivitelerine bakıldığında , İstanbul'da yapılan bir çalışmada 77.0 ± 36.8

U/mL (Uzun vd., 2008), Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada $429,93 \pm 82,68$ U/L (Öztürk, 2015), Konya'da yapılan bir çalışmada 325.0 U/L (Arslan, 2017), Elazığ'da yapılan çalışmada 377.72 ± 110.18 U/L (Türkoğlu, 2006), Antalya'da yapılan çalışmada 309.70 ± 25.40 U/L (Göçmen, Sahin, Semiz ve Gümürlü, 2008) ve Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada 137.63 ± 53.37 U / L (Utangaç vd. 2017) olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda paraoksonaz aktivitesini kontrol grubunda $424,0 \pm 255,82$ U/L, arilesteraz aktivitesini $844,15 \pm 216,39$ kU/L olarak saptadık. Çalışmalarda kontrol gruplarından elde edilen farklı enzim seviyeleri; enzim aktivitesinin farklı popülasyonlarda değişiklik göstermesinden, enzim aktivitesinin ölçümünde kullanılan yöntemlerin farklı olmasından ve kontrol grubu seçiminde kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Öztürk (Öztürk, 2008) çalışmasında serum PON1 enzim aktivitesinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmiştir.

Bilge (Bilge, 2009)'nin, hemorajik ve iskemik inme hastalar üzereni yaptığı çalışmada PON1 aktivitesinin hasta ve kontrol gruplarında benzer olduğunu ve inme için bir risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna ulaşmıştır. Arilesteraz aktivitesinin ise iskemik inme grubunda hemorajik gruba kıyasla anlamlı düşük olması, hasta gruplarında kontrolle farksız olması da inme için bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Göçmen ve ark. (Göçmen vd., 2008) KAH hastalarında PON1 aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük çıktığını bildirmişlerdir.

Azizi ve ark. (Azizi, Rahmani, Raiszadeh, Solati ve Navab, 2002)'nin çalışmalarında PON1 aktivitesinde erken KAH hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Caniklioğlu ve ark. (Caniklioğlu vd., 2019), çalışmalarında hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrollere göre PON1 aktivitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Bülbüller ve ark. (Bulbullar vd.. 2013)'nin yaptığı çalışmada kolorektal kanserli kişilerde PON1 ve ARES düzeylerinde önemli bir azalma olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada PON1'in lipid hidroksitleri hidroperoksitlere indirgelediği ve PON1'in H_2O_2 'i indirgeyerek peroksidaz benzeri bir etki gösterdiği ileri sürülmüştür. PON1' in de içinde bulunduğu antioksidan savunma sistemlerinin serbest radikallere yeterince

karşı koyamadığı durumlarda endotel disfonksiyonuna bağlı kanser gelişimi riskinin arttığı sonucuna varmışlardır.

Bounafaa ve ark. (Bounafaa vd., 2014) akut koroner sendromlu hastalarda paraoksonaz, arilesteraz ve HDL düzeltmeli PON1 aktivitelerinin (PON1 aktivitesi/ HDL oranı) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamıştır. Akut koroner sendromlu hastalarında HDL'nin işlevselliğinin bozulmakta olduğunu ve bozulmanın oksidatif stres ve PON1 aktivitelerinin değişmesine bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Öztürk (Öztürk, 2015), hemorajik ve iskemik inmelere paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin aktivite ölçümü çalışmasında PON1 aktivitesinin hastalar ve kontrol grubu arasında benzer olduğunu ve inme için bir risk faktörü olamayacağı sonucuna varmıştır. ARES aktivitesi ise iskemik inmeli hastalarda, hemorajik gruba ve kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuş ve ARES aktivitesinin iskemik inme için önemli bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmıştır.

Çitak (Çitak, 2016)'ın multiple skleroz (MS) hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında, serum PON1 aktivitesini MS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur. Sonuç olarak PON gibi antioksidan parametrelerde görülen artışın artmış oksidatif strese karşı oluşan adaptasyon mekanizması olabileceği sonucuna varmıştır.

Arslan (Arslan, 2017) çalışmasında, subklinik hipotiroid ve overhipotiroid hasta grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HDL kolesterol, PON1 ve ARES değerleri ise kontrol grubuna kıyasla subklinik hipotiroid ve overhipotiroid hasta gruplarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda DVT hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında HDL kolesterol, PON1 ve ARES aktivitelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının Aykal ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olması, popülasyonlar arasında PON1 aktivitesinin değişken olmasından kaynaklanabilir.

PON1 aktivitesinin bireyler ve toplumlar arasında farklılıklar göstermesinin nedenlerinden biri de genetik polimorfizmlerdir. PON1 Q192R ve L55M polimorfizmlere ek olarak PON1 promotor alanında beş adet polimorfizm daha rapor

edilmiştir. Bu polimorfizmler sonucunda paraoksonaz enziminin aktivitesinde farklılıklar saptanmıştır. Mackness ve ark. yaptığı çalışma sonucunda QQ genotipi en düşük, QR genotip orta derecede, RR tipi ise en yüksek derecede enzim aktivitesi göstermiştir (Mackness vd., 1997). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak her iki grupta da QQ polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktivitesi en düşük, RR polimorfizmine sahip katılımcıların PON aktivitesi en yüksek düzeyde saptanmıştır.

Yüksek seviyedeki PON1'den saflaştırılmış PON1 192RR'nin paraokson hidrolitik aktivitesi en yüksekken, PON1 192 QQ 'de en düşüktür. PON1 enziminin 192. aminoasitinin Arjinin (R) veya Glutamin (Q) olması aktiviteyi ciddi manada etkilemektedir. Bu da bireyler arasındaki PON1 enzim aktivitesi ile ilişkili hastalıklara karşı dirençli veya duyarlı olma özelliklerini belirlemektedir (Eiberg, 1981; Shih, 1996).

Ulaşabildiğimiz literatür verilerine göre; DVT'li hastalarda PON1 aktivite düzeyinin bireylerin genotipleri ile ilişkisini araştıran bir çalışma örneği olmadığı için çalışmamız bu açıdan da ilk olma özelliğine sahiptir. Bu nedenle literatürdeki farklı hastalıklarda ve popülasyonlarda yapılan çalışma bulguları incelemeye alınmıştır.

Uyar ve ark. (Uyar, Kara, Erol, Ardicoglu ve Yuce, 2011) çalışmalarında renal hücreli kanserli hasta ve kontrol grubu arasında PON1 Q192 R polimorfizmi açısından farklılık olduğunu ve hasta grubunda Q allelinin kontrol grubuna oranla daha yüksek, R allelinin ise daha düşük oranda olduğunu saptamışlardır. Bu sonuca göre R allelinin Renal hücreli kanser'de koruyucu olabileceği sonucuna varmışlardır.

Wang ve ark. (Wang vd., 2004) Çin popülasyonunda yaptıkları bir araştırmada Q allelinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceğini saptamışlardır.

Catano ve ark. (Catano, 2006)'nın Peru popülasyonunda yaptığı bir araştırmada PON1 aktivitesinde üç tepeli dağılım ve ARES aktivitesinde tek tepeli dağılım saptamışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi paraoksonaz aktivitesinin QQ genotipinde en düşük, RR genotipinde en yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında ARES aktivitesinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.

Ergun ve ark. (Ergun vd., 2011)'nin Türk popülasyonunda tip2 diyabet hastalarında yaptıkları çalışmalarında PON1 Q192R polimorfizminin diyabet hastalığı üzerine etkileri incelenmiş ve QQ genotipinin hastalığın gelişiminde risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır.

Akgün (Akgün, 2014)'ün koroner yavaş akımda PON1 Q192R polimorfizmini incelediği çalışmasında genotip dağılımını hasta grupta QQ % 62, QR % 34, RR % 4 ve kontrol grubunda QQ % 42, QR % 40, RR % 18 olarak bulmuştur. Allel dağılımını hasta grupta Q alleli % 79 R alleli % 21, kontrol grubunda Q alleli % 62 R alleli % 38 olarak bulmuştur.

Nurani Çulcu (Nurani Çulcu, N. Ş. 2018)'nin metabolik sendromlu hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında MS hastalarının serum PON aktivitesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varmıştır. Metabolik sendrom ve hasta grubu arasında PON1 QR192 gen polimorfizminde genotip ve allel frekansları açısından fark olmadığını bulmuştur.

Başol ve ark. (Basol vd., 2018)'nin PE hastalarında QR192 polimorfizminin değerlendirildiği çalışmasında, PE ve PON1 QR192 polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, PON1 geni QR192 tüm genotipleri ve allellerinin, PE hastaları için risk faktörü olmadığını saptamışlardır.

Önderci (Önderci, 2007)'nin tip 2 diyabetli hastalarda PON1 QR192 polimorfizminin PON1 ve antioksidan enzim aktiviteleri ile lipid düzeyleri üzerine etkileri çalışmasında PON 1 QR192 polimorfizminin dağılımı ve bu polimorfizmlerin PON1, lipid peroksidasyonu ve lipid profili üzerine etkilerine bakılmış ve genotip dağılımlarında ve allel sıklıklarında kontrol ile DM grubu arasında önemli bir farklılık saptanamamıştır.

Önderci aynı çalışmasında, iki grup arasında HDL-kolesterol düzeylerinde önemli bir fark saptanamamıştır. LDL-kolesterol, kolesterol ve trigliserid düzeyleri DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Önderci aynı çalışmasında, her iki grupta QR 192 genotipi bakımından gruplar arası ve grup içinde serum HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Çalışmamızda hasta grubunda RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerleri istatistiksel olarak kontrol grubundaki RR polimorfizmine sahip katılımcıların HDL değerlerinden düşük bulundu. QQ ve QR genotipine sahip hasta ve sağlıklı katılımcılar arasında HDL değerlerinde fark olmadığı görülmüştür.

Önderci aynı çalışmasında, diyabet grubunda QQ ve QR genotiplerinin serum LDL değerlerini hasta grubunun serum LDL değerlerinden yüksek bulmuştur. Çalışmamızda hasta grubunda QQ polimorfizmine sahip katılımcıların LDL değerleri kontrol grubundaki QQ polimorfizmine sahip katılımcıların LDL değerlerinden yüksek bulunmuştur. QR ve RR polimorfizmleri açısından fark bulunmamıştır.

Önderci aynı çalışmasında, her iki grupta QR genotipindeki bireylerin serum kolesterol düzeyleri QQ ve RR genotiplerindeki düzeylerden yüksek bulmuş olup grup içinde serum kolesterol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptamamıştır. Çalışmamızda hasta grubundaki QQ ve QR polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerleri kontrol grubundaki QQ ve QR polimorfizmine sahip katılımcıların kolesterol değerlerinden yüksek bulunmuş grup içinde serum kolesterol düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır.

Önderci aynı çalışmasında, her iki grupta QR genotipindeki bireylerin serum trigliserid düzeyleri QQ ve RR genotiplerindeki bireylerdeki düzeylerden yüksek bulmuş olup grup içinde serum trigliserid düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptamamıştır. Çalışmamızda hasta grubunda QR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri kontrol grubundaki katılımcılardan yüksek bulundu ve hasta grubunda aralarındaki incelemede QR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerleri QQ ve RR polimorfizmine sahip katılımcıların trigliserit değerlerinden yüksek bulundu. Kontrol grubunda trigliserit değerleri QQ, QR ve RR polimorfizmlerine göre istatistiksel olarak farklı değildir.

Literatürde hasta ve kontrol gruplarında Q allelinin R allelinden daha yüksek oranda bulunduğunu gösteren birçok çalışma yer almaktadır (Sunay, 2015; Bayrak, 2012; Isbilen, 2009; Önderci, 2007). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak hasta ve kontrol grubunda Q alleli R allelinden daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi genellikle PON1 aktivitesini tayin etmek için kullanılır. ARES aktivitesi, enzim aktivitesinin değerlendirildiği çalışmalarda sıklıkla önerilmektedir. Bu önerinin nedeni ARES aktivitesinin genetik polimorfizmlerden minimum düzeyde etkilenmesidir (Variji vd. 2019). Paraokson Q ve R izoenzimleri için ayırt edici bir substrat olmasına karşın fenilasetat ayırt edici bir substrat değildir, her iki izoenzim tarafından da benzer hızlarla hidroliz edilir (Deakin ve James, 2004).

Çalışmamızda ise DVT'li hasta grubunun polimorfizm dağılımı QQ % 57,8, QR % 28,9, RR % 13,3; kontrol grubunun polimorfizm dağılımı QQ % 51,1, QR % 37,8, RR % 11,1 olarak bulundu. Gruplar allel varyantı açısından incelendiğinde hasta grubu Q alleli % 72,25 ve R alleli % 27,75 olarak bulunurken kontrol grubunun Q alleli %70 ve R alleli %30 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımları ve allel sıklıkları açısından fark saptanmadı. PON1 QR192 polimorfizmi allel ve genotiplerinin DVT'ye yakalanma riskini etkilemediği düşünülmüştür. Bu da hastalığın patogenezinde PON1 QR192 polimorfizminin etkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda DVT ve kontrol grupları arasında PON1 QR192 polimorfizmi dağılımlarında önemli bir fark bulunmadı. Ancak, DVT grubunda, kontrol grubuna göre HDL değerlerinde de önemli bir fark görülmemekle birlikte kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. QR192 polimorfizmlerinin DVT hastalarında ve DVT olmayan bireylerde HDL, LDL ve total kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerine etkileri incelendiğinde bazı önemli farklılıkların bulunduğu görüldü. Kontrol grubunda en düşük LDL ve total kolesterol düzeyleri düşük paraoksonaz aktivitesi gösteren QQ genotipinde görülürken en yüksek trigliserid düzeyleri orta derecede paraoksonaz aktivitesi gösteren QR genotipinde tespit edildi. DVT grubunda en yüksek total kolesterol düzeyleri ve en yüksek trigliserit düzeyleri orta derecede paraoksonaz aktivitesi gösteren QR genotipinde, en düşük HDL düzeyleri yüksek paraoksonaz aktiviteli RR genotipinde ve en yüksek LDL düzeyleri düşük paraoksonaz aktivitesi gösteren QQ genotipinde görüldü. Tüm bu veriler ışığında QR 192 polimorfizminin DVT ve kontrol grubu içerisinde lipoproteinler üzerinde etkili olabilen bir faktör olduğu sonucunu çıkarabiliriz. PON1 QR192 genotip ve allelerinin Türk toplumunda DVT hastalığına yakalanmada bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ancak bu çalışmada olgu sayısının sınırlı olması, oksidatif stres belirteçlerine bakılmamış olması ve sadece PON1'in QR192 polimorfizmi açısından değerlendirilmesi yapıldığı için DVT hastalığı ile bu polimorfizm arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için daha kapsamlı araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

DVT hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında PON1 ve ARES aktivitelerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

DVT hastalarında plazma lipoproteinlerinden HDL düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmezken LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde önemli derecede artışlar gözlemlendi.

Hasta grubu ile sağlıklı grup arasında HDL düzeylerinde ve PON1 aktivite seviyelerinde fark bulunmaması; PON1 aktivitesinin HDL konsantrasyonundan bağımsız olmadığını düşündürmektedir.

PON1 QR192 polimorfizminin DVT 'li hastalar ile DVT olmayan sağlıklı kontrol grubu arasında genotip dağılım ve allel sıklığı bakımından önemli bir fark bulunmadı. PON1 genotip ve allel dağılımının kontrol ve DVT gruplarında farklı olmaması PON1 QR192 genotiplerinin DVT'ye yatkınlık için bağımsız bir risk faktör olmadığını göstermektedir.

PON1 enziminin paraoksonaz aktivitesi her iki grupta RR genotipi bireylerde en yüksek, QR genotipi bireylerde orta derecede ve QQ genotipi bireylerde en düşük düzeylerde bulundu.

Elde ettiğimiz verilere dayanarak QR192 polimorfizminin DVT ve kontrol grubu içerisinde lipoproteinler üzerine belirleyici bir faktör olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Sonuç olarak DVT ile PON1 QR192 gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki bulunamasa da mevcut literatür bilgilerimize göre DVT ile PON1 aktivitesi ve paraoksonaz QR192 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

DVT hastalığı ile bu polimorfizm arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha büyük örnek sayılarına sahip araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

Abelló, D., Sancho, E., Camps, J., & Joven, J. (2014). Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 20997-21010.

Achkar, A., Horellou, M. H., Parent, F., Elalamy, I., Conard, J., Samama, M. M., Simonneau, G., Groupe des Maladies Vasculaires de la SPLF, & Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (2005). Le traitement antithrombotique de la maladie thromboembolique veineuse. A propos de la VIIe conférence de l'American College of Chest Physicians [Antithrombotic therapy for venous thromboembolism - report of the 7th Conference of The American College of Chest Physicians]. *Revue des maladies respiratoires*, 22(5 Pt 1), 833-835.

Ageno, W., Agnelli, G., Imberti, D., Moia, M., Palareti, G., Pistelli, R., & Verso, M. (2013). Prevalence of risk factors for venous thromboembolism in the Italian population: results of a cross-sectional study from the Master Registry. *Internal and emergency medicine*, 8(7), 575-580.

Ageno, W., Becattini, C., Brighton, T., Selby, R., & Kamphuisen, P. W. (2008). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*, 117(1), 93-102.

Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ) Guidelines. (2008) Preventing hospital-acquired venous thromboembolism a guide for effective Quality improvement publication, No:08-0075.

Akgün, A. N. (2014). *Koroner yavaş akımda paraoksonaz gen polimorfizmleri*. (uzmanlık tezi). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. Elazığ.

Aldridge, W. N. (1953). Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *The Biochemical journal*, 53(1), 117-124.

Altiner, A., Atalay, H., ve Bilal, T. (2018). Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 51-55.

Anadol, A.Z., ve Tatlıcıoğlu, E. (2000). Venöz trombozisin patofizyolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 5, 65-68.

Anderson, F. A., Jr (1999). Hospital-based approach to the management of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 7(2), 105-108.

Anderson, K. M., Castelli, W. P., & Levy, D. (1987). Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 257(16), 2176-2180.

Arcelus, J. I., Caprini, J. A., Monreal, M., Suárez, C., & González-Fajardo, J. (2003). The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *Journal of vascular surgery*, 38(5), 916-922.

Arseven, O., Öngen, G., Müsellim, B., ve Okumuş, G. (2010). Pulmoner tromboembolizm. M. Metintaş (Ed.). *Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri, Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap* (s. 11--9). Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık.

Arslan, S. (2017). *Hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde kan lipid parametreleri (hdl, ldl, total kolesterol, trigliserit) ile tas, tos, paraoksonaz, aril esteraz düzeylerinin değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı. Konya.

Autar, R. (2007). NICE guidelines on reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patient undergoing surgery. *Journal of Orthopaedic Nursing*, 11, 169-176.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., & La Du, B. N. (1998). Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, 101(8), 1581-1590.

Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 360438.

Ayhan, H., İyigün, E., & Demirkılıç, U. (2013). Alt ekstremitte derin ven trombozu tanısı ile tedavi edilen hastalarda hastaneye başvuru nedenleri ve etiyolojik faktörlerin incelenmesi. *Turkish Journal of Vascular Surgery*, 22(1): 117-123.

Aykal, G., Güven, R., Yeğın, A., Ellıdağ, H.Y., Bayındır, A., ve Yılmaz, N. (2015). Venöz tromboembolizmde oksidatif / antioksidatif denge parametrelerinin tanısıl değeri. *Clin Lab*, 61: 769-775.

Azarsız, E., & Sozmen, E. Y. (2000). Paraoxonase and clinical importance. *Turkish Journal of Biochemistry*, 25, 109-19.

Azizi, F., Rahmani, M., Raiszadeh, F., Solati, M., & Navab, M. (2002). Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 13(1), 9-16.

Bachorik, P. S., Lovejoy, K. L., Carroll, M. D., & Johnson, C. L. (1997). Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Clinical chemistry*, 43(12), 2364-2378.

Bagaria, V., Modi, N., Panghate, A., & Vaidya, S. (2006). Incidence and risk factors for development of venous thromboembolism in Indian patients undergoing major orthopaedic surgery: results of a prospective study. *Postgraduate medical journal*, 82(964), 136-139.

Bajaj, P., Tripathy, R. K., Aggarwal, G., & Pande, A. H. (2014). Human paraoxonase 1 as a pharmacologic agent: limitations and perspectives. *The Scientific World Journal*, 854391.

Balcı, D., ve Hazinedaroğlu, S. (2003). Dein ven tromboz; epidemiyoloji, risk faktorleri, patogenezi, komplikasyonlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 8(2):81-92.

Bargen, J. A., & Barker, N. W. (1936). Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med*, 58: 17-31.

Başkol, G., ve Köse, G. (2004). Paraoksonaz: biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 26, 75-80

Basol, N., Karakuş, N., Savaş, A.Y., Karakuş, K., Kaya, İ., Karaman, S., ve Yiğit, S. (2018). Pulmoner emboli hastalarında paraoksonaz 1'in iki genetik polimorfizminin değerlendirilmesi. *Klinik laboratuvar analizi dergisi*, 32 (7), e22455

Baykal, Y., Özet, G., ve Kocabalkan, F. (1999). Venöz trombozla ilişkili risk faktörleri. *TKlin Tıp Bilimleri*, 19; 236-241

Bayrak, A., Bayrak, T., Tokgözoğlu, S. L., Volkan-Salancı, B., Deniz, A., Yavuz, B., Alikasifoğlu, M., & Demirpençe, E. (2012). Serum PON-1 activity but not Q192R polymorphism is related to the extent of atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 19(4), 376-384.

Beck, D.M. (2006). Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis: implications for medical-surgical nurses. *Medsurg Nurs*, 15, 282-87

Bengisun, U. (2019). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisinde temel prensipler. *TOTBİD Dergisi*, 18 (5), 505-513.

Beutler, E., Lichtman, M., Coller, B., & Kipps, T. (1995). Hemostasis and thrombosis. *Hematology*; ISBN: 0-07-070386-8, 1149-1276.

Bevis, M. P., & Smith, C. T. F. (2016). Deep vein thrombosis. *Vasküler Surgery II*, 34(4):159-164

Beyer, J., & Schellong, S. (2005). Deep vein thrombosis: current diagnostic strategy. *Eur J Intern Med*, 16: 238-46.

Bilge, F. (2009). *Hemorajik ve iskemik inmelerde paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin aktivite ölçümü*. (uzmanlık tezi). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş.

Blann, A. D. (2003). How a damaged blood vessel wall contributes to thrombosis and hypertension. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 33(5-6), 445-448.

Blann, A. D., & Lip, G. Y. (2006). Venous thromboembolism. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7535), 215-219.

Blatter-Garin, M. C., Abbott, C., Messmer, S., Mackness, M., Durrington, P., Pometta, D., & James, R. W. (1994). Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *The Biochemical journal*, 304(Pt 2), 549-554.

Birukova, A. A., Meng, F., Tian, Y., Meliton, A., Sarich, N., Quilliam, L. A., & Birukov, K. G. (2015). Prostacyclin post-treatment improves LPS-induced acute lung

injury and endothelial barrier recovery via Rap1. *Biochimica et biophysica acta*, 1852(5), 778-791.

Boes, E., Coassin, S., Kollerits, B., Heid, I. M., & Kronenberg, F. (2009). Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Experimental gerontology*, 44(3), 136-160.

Bounafaa, A., Berrougui, H., Ghalim, N., Nasser, B., Bagri, A., Moujahid, A., Ikhlef, S., Camponova, P., Yamoul, N., Simo, O. K., Essamadi, A., & Khalil, A. (2015). Association between paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and the risk of acute coronary syndrome in a north african population. *PloS one*, 10(8), e0133719.

Bounafaa, A., Berrougui, H., Ikhlef, S., Essamadi, A., Nasser, B., Bennis, A., Yamoul, N., Ghalim, N., & Khalil, A. (2014). Alteration of HDL functionality and PON1 activities in acute coronary syndrome patients. *Clinical biochemistry*, 47(18), 318-325.

Bozkurt, A.K., Demirkılıç, U., Topçuoğlu, Ş., Gürbüz, A., Yazıcıoğlu, L., Küçüker, Ş., Karabay, Ö., Sargin, M., Bayrak, S., Yılmaz, M., Doğancı, S. ve Erşen, E. (2008). *Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu*. Ankara. Öncü Basımevi.

Bray, G.A., & Bouchard, C. (2008). *Handbook of Obesity*. 3th. Ed., Danvers, MA: Informa Healthcare.

Brophy, V. H., Jampsa, R. L., Clendenning, J. B., McKinstry, L. A., Jarvik, G. P., & Furlong, C. E. (2001). Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *American journal of human genetics*, 68(6), 1428-1436.

Bulbulla, N., Eren, E., Ellidag, H. Y., Oner, O. Z., Sezer, C., Aydın, O., & Yılmaz, N. (2013). Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human. *Neoplasma*, 60(4), 419-424.

Büyükyılmaz, F., ve Şendir, M. (2014). Ameliyat sonrası bakımda göz ardı edilen bir sorun; derin ven trombozu riskinin tanınması ve hemşirelik bakımı. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23, 48-54.

Caniklioğlu, A., Başkol, G., Bayram, F., Özkul, Y., Elmali, F., Çakır, İ., Mert, M. ve Ekici, G. N. (2019). Evaluation of Paraoxonase1 Polymorphisms in Hypothyroid Patients and Their Relationship with Paraoxonase Activity and Serum Lipids. *tjem*.2019-66617.

Caprini, J. A. (2010). Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *American journal of surgery*, 199(1 Suppl), S3-S10.

Carmine, A., Buervenich, S., Sydow, O., Anvret, M., & Olson, L. (2002). Further evidence for an association of the paraoxonase 1 (PON1) Met-54 allele with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(4), 764-766.

Catania, A. S., Barros, C. R., & Ferreira, S. R. (2009). Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas [Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(5), 550-559.

Catano, H. C., Cueva, J. L., Cardenas, A. M., Izaguirre, V., Zavaleta, A. I., Carranza, E., & Hernández, A. F. (2006). Distribution of paraoxonase-1 gene polymorphisms and enzyme activity in a Peruvian population. *Environmental and molecular mutagenesis*, 47(9), 699-706.

Ceron, J. J., Tecles, F., & Tvarijonaviciute, A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC veterinary research*, 10, 74.

Champe, P.S., & Harvey, R.E. (1997). *Lipincott's Illustrated Reviews Serisinden, Biyokimya* (2. Baskı). (A. Tokullugil, M. Dirican, E. Ulukaya, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (Orijinal çalışma basım tarihi 1997)

Cheraghi, M., Shahsavari, G., Maleki, A., & Ahmadvand, H. (2017). Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease. *Reports of biochemistry & molecular biology*, 6(1), 1-7.

Chistiakov, D.A., Melnichenko, A.A., Orekhov, A.N., & Bobryshev, Y.V. (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*, 132, 19-27.

Clarkson, T. B., Weingand, K. W., Kaplan, J. R., & Adams, M. R. (1987). Mechanisms of atherogenesis. *Circulation*, 76(1 Pt 2), I20-I28.

Costa, L. G., Cole, T. B., Vitalone, A., & Furlong, C. E. (2005). Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 352(1-2), 37-47.

Costa, L. G., Cole, T. B., Jarvik, G. P., & Furlong, C. E. (2003). Functional genomic of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annual review of medicine*, 54, 371-392.

Cushman, M. (2007). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Seminars in hematology*, 44(2), 62-69.

Cushman, M., Tsai, A. W., White, R. H., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., Enright, P., & Folsom, A. R. (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 117(1), 19-25.

Cüneyt, K., *Derin ven trombozu*. Erişim: 05 Şubat 2020. Available from: <http://www.cuneytkoksoy.com/derin-ven-trombozu>.

Çakmak, A., & Köksoy, C. (2006). Alt ekstremitelerin kronik arteriyel tıkanıklıkları. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahi Dergisi*, 2(25):32-44.

Çebi, N., & Tanrıverdi, S. (2009). Altmış üç derin ven trombozlu hastada etiyoloji. *Turk J Med Sci*. 39 (2): 223-227.

Çırak, Y. (2010). *Akut derin ven trombozlu hastalarda, venöz yetmezlikte epidemiyolojik ve ekonomik çalışma-yaşam kalitesi anketinin geçerlik ve güvenilirliğinin ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi*. (doktora tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

Çitak, G. (2016). *Multiple skleroz hastalarında oksidatif stresin değerlendirilmesi*. (yüksek lisans tezi). Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tokat.

Deakin, S. P., & James, R. W. (2004). Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical science (London, England: 1979)*, 107(5), 435-447.

Deguchi, H., Pecheniuk, N. M., Elias, D. J., Averell, P. M., & Griffin, J. H. (2005). High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*, 112(6), 893-899.

Delluc, A., Malécot, J. M., Kerspern, H., Nowak, E., Carre, J. L., Mottier, D., Le Gal, G., & Lacut, K. (2012). Lipid parameters, lipid lowering drugs and the risk of venous thromboembolism. *Atherosclerosis*, 220(1), 184-188.

Demir, M., Erdemli, B., Kurtoğlu, M., ve Öngen, N. G. (2010). *Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzu 2010*. İstanbul. Dıasan Basım. Erişim Adresi: <http://www.tkdcd.org/public/uploads/files/pdf/e-klavuzlar/Uluslararası/20.pdf> Erişim Tarihi: 20 Şubat 2020.

den Heijer, M., Koster, T., Blom, H. J., Bos, G. M., Briet, E., Reitsma, P. H., Vandenbroucke, J. P., & Rosendaal, F. R. (1996). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*, 334(12), 759-762.

den Heijer, M., Rosendaal, F. R., Blom, H. J., Gerrits, W. B., & Bos, G. M. (1998). Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*, 80(6), 874-877.

Doggen, C. J., Smith, N. L., Lemaitre, R. N., Heckbert, S. R., Rosendaal, F. R., & Psaty, B. M. (2004). Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(10), 1970-1975.

Dökmeci, İ. (2000). *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Draganov, D. I., & La Du, B. N. (2004). Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 369(1), 78-88.

Dupas, B., el Kouri, D., Curtet, C., Peltier, P., de Faucal, P., Planchon, B., & Lejeune, J. J. (1995). Angiomagnetic resonance imaging of iliofemorocaval venous thrombosis. *Lancet (London, England)*, 346(8966), 17-19.

Eckerson, H. W., Romson, J., Wyte, C., & La Du, B. N. (1983). The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *American journal of human genetics*, 35(2), 214-227.

Eiberg, H., & Mohr, J. (1981). Genetics of paraoxonase. *Annals of human genetics*, 45(4), 323-330.

Ekim, H. (2010). Thromboprophylaxis after surgery (Re: ANZ J. Surg. 2009; 79: 544-7). *ANZ journal of surgery*, 80(12), 944-951.

Ekim, M., Yılmaz, Y.K., Ekim, H., & Özdemir, Z.T. (2015). Importance of total cholesterol and triglyceride levels on deep venous thrombosis. *Bozok Med J*; 5(2):4-9.

Ekmekçi, Ö. B., Donma, O., ve Ekmekçi, H. (2004). Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(2), 78-82.

El-Lebedy, D., Kafoury, M., Abd-El Haleem, D., Ibrahim, A., Awadallah, E., & Ashmawy, I. (2014). Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 13(1), 124.

Elliott, C. G. (1992). Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*, 101(4 Suppl), 163-171.

Erden, I. (2004). *St Elevasyonlu miyokard infarktüsülü (Stemi) hastalarda insan paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi.* (uzmanlık tezi). TC. Sağlık Bakanlığı, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi. İstanbul.

Eren, E., Yılmaz, N., & Aydın, O. (2012). High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. *The open biochemistry journal*, 6, 78-93.

Ergun, M. A., Yurtecu, E., Demirci, H., İlhan, M. N., Barkar, V., Yetkin, I., & Menevse, A. (2011). PON1 55 and 192 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients in a Turkish population. *Biochemical genetics*, 49(1-2), 1-8.

Erol, Ç. (2011). *Pulmoner Emboli.* Ç. Erol, Ö. Kozan ve V. Sansoy (Ed.). Klinik kardiyoloji (s, 181-182). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2019). The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

Frühbeck, G. (2009). *Peptides in energy balance and obesity*, 1th.Ed., Cambridge, MA: CABI.

Gan, K. N., Smolen, A., Eckerson, H. W., & La Du, B. N. (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 19(1), 100-106.

Garin, M. C., James, R. W., Dussoix, P., Blanché, H., Passa, P., Froguel, P., & Ruiz, J. (1997). Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 99(1), 62-66.

Geerts, W., Ray, J. G., Colwell, C. W., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Lassen, M. R., & Heit, J. A. (2005). Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 128(5), 3775-3776.

Geldmacher-v Mallinckrodt, M., Hommel, G., & Dumbach, J. (1979). On the genetics of the human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2). *Human genetics*, 50(3), 313-326.

Gerotziafas, G. T., & Samama, M. M. (2004). Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Current opinion in pulmonary medicine*, 10(5), 356-365.

Ginsberg, J. S., Brill-Edwards, P., Burrows, R. F., Bona, R., Prandoni, P., Büller, H. R., & Lensing, A. (1992). Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thrombosis and haemostasis*, 67(5), 519-520.

Giorgio, M. (2015). Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. *Ecancermedicalscience*, 9, 556.

Göçmen, A. Y., Sahin, E., Semiz, E., & Gümuşlü, S. (2008). Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease?. *The Canadian journal of cardiology*, 24(3), 209-212.

Grdic, M.İ., Barisic, K., Rumora, L., Salamunic, I., Tadijanovic, M., Grubusic, T.Z., Psikalova, R., Flegar-Mestric, Z., & Juretic, D. (2008). Genetic frequencies of paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population. *Croatica Chemica Acta*, 81(1):105-111.

Gugliucci, A. (2017). Paraoxonase 1 and its clinical relevance. In: *The HDL Handbook*. Eds: Elsevier, p. 187-208.

Güney, B. (2010). *Pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda derin ven trombozu tanısında indirekt bilgisayarlı tomografi, venografi ile renkli doppler ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması*. (tıpta uzmanlık tezi). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Kayseri.

Gürdöl, F. ve Ademoğlu, E. (2010). *Biyokimya*. (2. Baskı). İstanbul: Nobel Matbaacılık.

Hansson, P. O., Eriksson, H., Welin, L., Svärdsudd, K., & Wilhelmsen, L. (1999). Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Archives of internal medicine*, 159(16), 1886-1890.

Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L., Brumshtein, B., Khersonsky, O., Meged, R., Dvir, H., Ravelli, R. B., McCarthy, A., Toker, L., Silman, I., Sussman, J. L., & Tawfik, D. S. (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature structural & molecular biology*, 11(5), 412-419.

Harisa, G. I., & Alanazi, F. K. (2014). Low density lipoprotein bionanoparticles: From cholesterol transport to delivery of anti-cancer drugs. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 22(6), 504-515.

Harvey, D., & Lowe, G. M. (2004). Factor V Leiden: association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues. *British journal of biomedical science*, 61(3), 157-164.

Heit, J. A., Mohr, D. N., Silverstein, M. D., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J., 3rd (2000). Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*, 160(6), 761-768.

Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., Lohse, C. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J., 3rd (2001). The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis and haemostasis*, 86(1), 452-463.

Helbecque, N., Cotel, D., Codron, V., Berr, C., & Amouyel, P. (2004). Paraoxonase 1 gene polymorphisms and dementia in humans. *Neuroscience letters*, 358(1), 41-44.

Hibi, K., Ishigami, T., Tamura, K., Mizushima, S., Nyui, N., Fujita, T., Ochiai, H., Kosuge, M., Watanabe, Y., Yoshii, Y., Kihara, M., Kimura, K., Ishii, M., & Umemura, S. (1998). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 32(3), 521-526.

Holst, A. G., Jensen, G., & Prescott, E. (2010). Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 121(17), 1896-1903.

Hopkins, N. F., & Wolfe, J. H. (1991). ABC of vascular diseases. Thrombosis and pulmonary embolism. *BMJ (Clinical research ed.)*, 303(6812), 1260-1262.

Ho, W. K. (2010). Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. *Australian family physician*, 39(7), 468-474.

Ho, W. K., Hankey, G. J., Lee, C. H., & Eikelboom, J. W. (2005). Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *The Medical journal of Australia*, 182(9), 476-481.

Huen, K., Harley, K., Brooks, J., Hubbard, A., Bradman, A., Eskenazi, B., & Holland, N. (2009). Developmental changes in PON1 enzyme activity in young children

and effects of PON1 polymorphisms. *Environmental health perspectives*, 117(10), 1632-1638.

İsbilen, E., Yilmaz, H., Arzu Ergen, H., Unlucerci, Y., İsbir, T., & Gurdol, F. (2009). Association of paraoxonase 55 and 192 gene polymorphisms on serum homocysteine concentrations in preeclampsia. *Folia biologica*, 55(2), 35-40.

İşıksöy, S. (2002). Normal hemostazis ve venöz trombüs oluşumu. M. Metintas (Ed). *Pulmoner Tromboemboli Kitabı* (s. 43-63). Eskişehir: ASD Toraks Yayınları.

James, R. W., Leviev, I., Ruiz, J., Passa, P., Froguel, P., & Garin, M. C. (2000a). Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 49(8), 1390-1393.

James, R. W., Leviev, I., & Righetti, A. (2000b). Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101(19), 2252-2257.

Johnson, C. L., Rifkind, B. M., Sempos, C. T., Carroll, M. D., Bachorik, P. S., Briefel, R. R., Gordon, D. J., Burt, V. L., Brown, C. D., & Lippel, K. (1993). Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA*, 269(23), 3002-3008.

Kakkar, V. V. (1985). Pathophysiologic characteristics of venous thrombosis. *American journal of surgery*, 150(4A), 1-6.

Kanne, J. P., & Lalani, T. A. (2004). Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*, 109(12 Suppl 1), I15-I21.

Katzung, B. G., Masters, B. S. ve Trevor, A. J. (2014). *Temel ve klinik farmakoloji*. (12. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

Kawasaki, T., Kambayashi, J., Ariyoshi, H., Sakon, M., Suehisa, E., & Monden, M. (1997). Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thrombosis research*, 88(1), 67-73.

Kayaalp, O. (1998). *Rasyonel Tedavi Yönünden, Tıbbi Farma-koloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.

Kayaalp, O. S. (2002). *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Pelikan tıp ve teknik kitapçılık.

Kayaalp, O. S. (2012). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (13. Baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.

Kearon, C., Salzman, E. W. & Hirsh, J.(2001). Epidemiology, pathogenesis and natural history of venousthrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. (s. 1153-1177). Philadelphia, PA: Lippincott-Williams &Wilkins;

Kelly, J., & Hunt, B. J. (2002). Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet (London, England)*, 359(9305), 456-458.

Kepenekçi, İ., Celasin, H. ve Mahmoud, H. (2003). Venoztromboembolide etyolojiyi nasıl aramalıyız? Klinik değerlendirme, laboratuvar ve tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J of Surgery*, 8, 93-98.

Kerr, T. M., Lutter, K. S., Moeller, D. M., Hasselfeld, K. A., Roedersheimer, L. R., McKenna, P. J., Winkler, J. L., Spirtoff, K., Sampson, M. G., & Cranley, J. J. (1990). Upper extremity venous thrombosis diagnosed by duplex scanning. *American journal of surgery*, 160(2), 202-206.

Kızıkm, Ö., Hacıevliyagil, S.S. ve Günen, H. (2004). Yatan hastalarda tromboemboli profilaksisinin klinik önemi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(3), 155-159.

Kızıkm, Ö., Hacıevliyagil, S. S., Mutlu, L. C., Günen, H. ve Yıldırım, Z. (2002). Pulmoner tromboembolide genetik risk faktörleri (beş olgu nedeniyle). *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(3); 215-218.

Kietadisorn, R., Juni, R. P., & Moens, A. L. (2012). Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 302(5), E481-E495.

Kniffin, W. D., Jr, Baron, J. A., Barrett, J., Birkmeyer, J. D., & Anderson, F. A., Jr (1994). The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archives of internal medicine*, 154(8), 861-866.

Kontush, A., & Chapman, M. J. (2006). Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacological reviews*, 58(3), 342-374.

Korkmaz, F. ve Çullu, M. (2015). Venöz tromboembolizm ve hemşirelik bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 31(1): 62-82.

Kowalska, K., Socha, E., & Milnerowicz, H. (2015). Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Annals of clinical and laboratory science*, 45(2), 226-233.

Kohler, H. P., & Grant, P. J. (2000). Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*, 342(24), 1792-1801.

Krzewicka-Romaniuk, E.L., Siedlecka, D.A., Warpas, A., & Wójcicka, G. (2019). Paraoxonase 1 as an important antiatherogenic agent. *Journal of Education, Health and Sport*, 9, 1, 133-43.

Kuhn, C., West, W.W, Craihhead, J.E. & Gibbs, A.R. (1996). Lung. In: Damjanov I (Ed). *Anderson's Pathology*.(s. 1498). St. Louis: Mosby IS.

Kumar, D., & Rizvi, S. I. (2014). Age-dependent paraoxonase 1 (PON1) activity and LDL oxidation in Wistar rats during their entire lifespan. *The Scientific World Journal*, 538049.

Kurtoğlu, M. ve Sivrikoz, E. (2008). Derin ven trombozu: tanı, tedavi, profilaksi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 5(1), 34-42,

Kurtoğlu, M. & Öztürk, A. (2008). Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Türkiye Klinikleri J of General Surgery*, 5, 29-38.

Kurtoğlu, M., Yanar, H. ve Özkan, G. S. (2006). Venöz tromboemboli tanı, tedavi ve profilaksi. *Türkiye Klinikleri J of Surgical Medical Sciences*, 25, 8-21

Kurtoğlu, M, (2005). Derin ven trombozu. C. Ertekin, K. Taviloğlu, R. Güloğlu ve Kurtoğlu, M (Ed). *Travma kitabı* (s. 1343-1357). İstanbul; İstanbul Medikal Yayıncılık.

Kurutaş, E. B., Şahan, A. & Altun, T. (2009). Oxidative stress biomarkers in liver and gill tissues of spotted barb (*Capoeta Barroisi* Lortet, 1894) living in Ceyhan river, Adana-Turkey. *Turkish journal of biology*, 33(4), 275-282.

Kurz, X., Kahn, S. R., Abenhaim, L., Clement, D., Norgren, L., Baccaglini, U., Berard, A., Cooke, J. P., Cornu-Thenard, A., Depairon, M., Dormandy, J. A., Durand-Zaleski, I., Fowkes, G. R., Lamping, D. L., Partsch, H., Scurr, J. H., & Zuccarelli, F. (1999). Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 18(2), 83-102.

La Du, B. N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S., Sorenson, R. C., & Standiford, T. J. (1999). On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chemico-biological interactions*, 119-120, 379-388.

Lensing, A. W., Hirsh, J. & Buller, H.R. (1993). Diagnosis of venous thrombosis. In: R.W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder & E.W. Salzman (Eds.). *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice* (s. 1297-1321). Philadelphia: JB Lippincott.

Lewis, S. L., Heitkomper, M. L., Dirksen, S. R. & Bucher, L. (2007). *Medical Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical Problems*. 7nd ed. St. Louis: Eksevier/Mosby.

Li, H. L., Liu, D. P., & Liang, C. C. (2003). Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany), 81(12), 766-779.

Line, B. R. (2001). Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 31(2):90-101.

Lippi, G., Brocco, G., Manzato, F., & Guidi, G. (1999). Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders. *Thrombosis research*, 95(6), 353-354.

Lowe, G. D. (2003). Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 33(5-6), 455-457.

Lou-Bonafonte, J. M., Gabás-Rivera, C., Navarro, M. A., & Osada, J. (2015). PON1 and mediterranean diet. *Nutrients*, 7(6), 4068-4092.

Lund-Katz, S., Liu, L.J., Thuahnai, S.T.& Philips, M.C. (1998), "High DensityLipoprotein Structure". *Front. Biosci.*, 8, D1044-D1054.

Mackness, B., Durrington, P. N., & Mackness, M. I. (1998). Human serum paraoxonase. *General pharmacology*, 31(3), 329–336.

Mackness, M., & Mackness, B. (2015). Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 567(1), 12-21.

Mackness, M. I., Mackness, B., Durrington, P. N., Connelly, P. W., & Hegele, R. A. (1996). Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current opinion in lipidology*, 7(2), 69-76.

Mackness, M. I., Arrol, S., & Durrington, P. N. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS letters*, 286(1-2), 152-154.

Mackness, M. I., Hallam, S. D., Peard, T., Warner, S., & Walker, C. H. (1985). The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative biochemistry and physiology. B, Comparative biochemistry*, 82(4), 675-677.

Mackness, B., Mackness, M. I., Arrol, S., Turkie, W., & Durrington, P. N. (1997). Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *British journal of pharmacology*, 122(2), 265-268.

Mackness, M. I., & Walker, C. H. (1988). Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein. *The Biochemical journal*, 250(2), 539-545.

Mahrooz, A., Hashemi-Soteh, M. B., Heydari, M., Boorank, R., Ramazani, F., Mahmoudi, A., Kianmehr, A., & Alizadeh, A. (2018). Paraoxonase 1 (PON1)-L55M among common variants in the coding region of the paraoxonase gene family may contribute to the glycemic control in type 2 diabetes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 484, 40-46.

Marchesani, M., Hakkarainen, A., Tuomainen, T. P., Kaikkonen, J., Pukkala, E., Uimari, P., Seppälä, E., Matikainen, M., Kallioniemi, O. P., Schleutker, J., Lehtimäki, T., & Salonen, J. T. (2003). New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(11), 812-818.

Mazur, A. (1946). An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *The Journal of biological chemistry*, 164, 271-289.

McColl, M. D., Ramsay, J. E., Tait, R. C., Walker, I. D., McCall, F., Conkie, J. A., Carty, M. J., & Greer, I. A. (1997). Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 78(4), 1183-1188.

McColl, M. D., Sattar, N., Ellison, J., Tait, R. C., Walker, I. D., Packard, C. J., & Greer, I. A. (2000). Lipoprotein (a), cholesterol and triglycerides in women with venous thromboembolism. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 11(3), 225-229.

Mehta, D., & Malik, A. B. (2006). Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological reviews*, 86(1), 279-367.

Mitchell, R. N. (2010). Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. W. Schmitt, R. Grulow, J. Sinclair, E. Zanolle (Ed.) Robbins and Cotran pathologic basis of disease (s.111-134). *Philadelphia: WB Saunders*.

Moore, S. (1996). Vascular system. In: Damjanov I (Ed.). *Anderson's Pathology. Vol 2* (s. 1414-1415). 10th ed. St. Louis: Mosby.

Morelli, V. M., Lijfering, W. M., Bos, M., Rosendaal, F. R., & Cannegieter, S. C. (2017). Lipid levels and risk of venous thrombosis: results from the MEGA-study. *European journal of epidemiology*, 32(8), 669-681.

Moya, C., & Máñez, S. (2018). Paraoxonases: metabolic role and pharmacological projection. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 391(4), 349-359.

Müller, M. M., & Griesmacher, A. (2000). Markers of endothelial dysfunction. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 38(2), 77-85.

Navab, M., Hama, S. Y., Hough, G. P., Hedrick, C. C., Sorenson, R., La Du, B. N., Kobashigawa, J. A., Fonarow, G. C., Berliner, J. A., Laks, H., & Fogelman, A. M. (1998). High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Current opinion in lipidology*, 9(5), 449-456.

Nielsen, L. B., & Moestrup, S. K. (2006). Lipids metabolism: lipids and lipoproteins - effect on blood clotting and risk of venous thrombosis. *Current opinion in lipidology*, 17(1), 89-91.

Nimse, S.B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Rsc Advances*, 5, 35, 27986- 28006.

Nurani Çulcu, N. Ş. (2018). *Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz aktivitesi ve gen polimorfizmi*. (yüksek lisans tezi). Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Diyarbakır.

Obalum, D. C., Giwa, S. O., Adekoya-Cole, T. O., Ogo, C. N., & Enweluzo, G. O. (2009). Deep vein thrombosis: risk factors and prevention in surgical patients. *West African journal of medicine*, 28(2), 77-82.

Oger, E. (2000). Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and haemostasis*, 83(5), 657-660.

Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen, E. (2002). *İnsan biyokimyası*. Ankara: Palme Yayınları.

Oyewole, A. O., & Birch-Machin, M. A. (2015). Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(12), 4766-4771.

Önderci, M. (2007). *Tip 2 diyabetli hastalarda paraoksonaz 1 l/m 55 ve q/r 192 polimorfizmlerinin paraoksonaz 1 ve antioksidan enzim aktiviteleri ile lipid düzeyleri üzerine etkileri*. (yüksek lisans tezi). Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Elazığ.

Özcan, S., Biçer, E.K. ve Taşkiran, E. (2019). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli. *TOTBİD Dergisi*, 18, 114-127.

Özdemir, H. İ. (2015). *Temel tıbbi radyolojik görüntüleme teknikleri*. İstanbul: Hiperlink.

Öztürk, H. (2008). *Diyabetes mellitus'da paraoksonaz aktivitesi ve aopp düzeyleri*. (tıbbi biyokimya uzmanlık tezi). Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü. İstanbul.

Öztürk, Ü. (2015). *Hemorajik ve iskemik inmelerde paraoksonaz ve arilesteraz enzimlerinin aktivite ölçümü*. (tıpta uzmanlık tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Diyarbakır.

Paragh, G., Balla, P., Katona, E., Seres, I., Egerházi, A., & Degrell, I. (2002). Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 252(2), 63-67.

Partridge, C. G., Campbell, J. H., & Alvarado, F. (2008). The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(1), 93-97.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 30(1), 11-26.

Playfer, J. R., Eze, L. C., Bullen, M. F., & Evans, D. A. (1976). Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paroxonase activity. *Journal of medical genetics*, 13(5), 337-342.

Podrez, E. A. (2010). Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 37(7), 719-725.

Prandoni, P., & Bernardi, E. (1999). Upper extremity deep vein thrombosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 5(4), 222-226.

Prandoni, P., Lensing, A. W., Büller, H. R., Cogo, A., Prins, M. H., Cattelan, A. M., Cuppini, S., Noventa, F., & ten Cate, J. W. (1992). Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *The New England journal of medicine*, 327(16), 1128-1133.

Prandoni, P., Lensing, A. W., Cogo, A., Cuppini, S., Villalta, S., Carta, M., Cattelan, A. M., Polistena, P., Bernardi, E., & Prins, M. H. (1996). The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*, "(1), 1-7.

Prendergast, T.J. & Ruoss, S.J. (1997). Pulmonary disease. In: McPhee S.J. (Ed). *Pathophysiology of Disease* (231-214). Stamford: Appleton&Lange.

Rabe, E., Berboth, G., & Pannier, F. (2016). Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten [Epidemiology of chronic venous diseases]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 166(9-10), 260-263.

Rainwater, D. L., VandeBerg, J. L., & Mahaney, M. C. (2010). Effects of diet on genetic regulation of lipoprotein metabolism in baboons. *Atherosclerosis*, 213(2), 499-504.

Ramzi, D. W., & Leeper, K. V. (2004). DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *American family physician*, 69(12), 2829-2836.

Ray, J. G. (1998). Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Archives of internal medicine*, 158(19), 2101-2106.

Redman, H. C. (1998). Deep venous thrombosis: is contrast venography still the diagnostic "gold standard"?. *Radiology*, 168(1), 277-278.

Rees, D. C., Cox, M., & Clegg, J. B. (1995). World distribution of factor V Leiden. *Lancet (London, England)*, 346(8983), 1133-1134.

Rollins, D. L., Lloyd, W. E., & Buchbinder, D. (1988). Venous thrombosis: the clinical problem. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 9(4), 277-285.

Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423), 801-809.

Rosendaal, F. R., Koster, T., Vandenbroucke, J. P., & Reitsma, P. H. (1995). High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 85(6), 1504-1508.

Rosendaal, F. R. (2005). Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 1-12.

Rye, K. A., & Barter, P. J. (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *Journal of lipid research*, 55(2), 168-179.

Salzman, E.W., & Hirsh, J. (1993). The epidemiology, pathogenesis, and natural history of venousthrombosis. In: Colman, R.W., Hirsh, J., Marder, V.J., Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: JB Lippincott; 1275-96

Sandler, D. A., & Martin, J. F. (1989). Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(4), 203-205.

Scarvelis, D., & Wells, P. S. (2006). Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 175(9), 1087-1092.

Segal, J. B., Eng, J., Jenckes, M. W., Tamariz, L. J., Bolger, D. T., Krishnan, J. A., Streiff, M. B., Harris, K. A., Feuerstein, C. J., & Bass, E. B. (2003). Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, 68, 1-6.

Seres, I., Paragh, G., Deschene, E., Fulop, T., Jr, & Khalil, A. (2004). Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontology*, 39(1), 59-66.

Sezer, K. ve Keskin, M. (2014). Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Firat üniversitesi sağlık bilimleri veteriner dergisi*, 28(1), 49-56.

Shih, D. M., Gu, L., Hama, S., Xia, Y. R., Navab, M., Fogelman, A. M., & Lusis, A. J. (1996). Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *The Journal of clinical investigation*, 97(7), 1630-1639.

Somjen, G. M. (1995). Anatomy of the superficial venous system. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 21(1), 35-45.

Soylu, P. (2015). *Obez hastaların diyetle antioksidan alımları ve total antioksidan kapasiteleri arasındaki ilişkinin saptanması*. (yüksek lisans tezi). Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı. Kayseri.

Stewart, G. J. (1993). Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis*, 23 Suppl 1, 127-140.

Suchocka, Z., Swatowska, J., Pachecka, J., & Suchocki, P. (2006). RP-HPLC determination of paraoxonase 3 activity in human blood serum. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 42(1), 113-119.

Sugano, M., Tsuchida, K., & Makino, N. (2000). High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 272(3), 872-876.

Sunay, S. Z., Kayaaltı, Z., Bayrak, T., & Söylemezoğlu, T. (2015). Effect of paraoxonase 1 192 Q/R polymorphism on paraoxonase and acetylcholinesterase enzyme activities in a Turkish population exposed to organophosphate. *Toxicology and industrial health*, 31(12), 1061-1068.

Thamilselvan, V., Menon, M., & Thamilselvan, S. (2014). Oxalate at physiological urine concentrations induces oxidative injury in renal epithelial cells: effect of α -tocopherol and ascorbic acid. *BJU international*, 114(1), 140-150.

Thom, T. (2004). Morbidity and mortality: 2004 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Washington, DC: *Public Health Service*.

Torbickı, A., Van Beek, E.J.R., Charbonnier, B., Meyer, G., Morpurgo, M., & Palla, A. (2000). Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 21: 1301-36.

Torisu, K., Singh, K. K., Torisu, T., Lovren, F., Liu, J., Pan, Y., Quan, A., Ramadan, A., Al-Omran, M., Pankova, N., Boyd, S. R., Verma, S., & Finkel, T. (2016). Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis. *Aging cell*, 15(1), 187-191.

Tsai, A. W., Cushman, M., Rosamond, W. D., Heckbert, S. R., Polak, J. F., & Folsom, A. R. (2002). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism

incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*, 162(10), 1182-1189.

Türkoğlu, S. (2006). *Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 aktiviteleri ve fenotiplerinin araştırılması*. (yüksek lisans tezi). Fırat üniversitesi. Elazığ.

Ulukent, S.C. ve Acun, Z. (2003). Venoz tromboembolizm’de profilaksi: risk grupları, mekanik ve farmakolojik profilaksi. *Turkiye Klinikleri J of Surgery*, 8, 99-107.

Utangaç, M. M., Yeni, E., Savaş, M., Altunkol, A., Çiftçi, H., Gümüş, K., & Demir, M. (2017). Paraoxonase and arylesterase activity in bladder cancer. *Turkish journal of urology*, 43(2), 147-151.

Uyar, O. A., Kara, M., Erol, D., Ardicoglu, A. & Yuce, H. (2011). Investigating paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphism in patients with renal cell cancer. *Genetics and molecular research: GMR*, 10(1), 133-139.

Uzun, Ş., Sarıcaoğlu, F. & Çeliker. (2007). Deep Vein Thrombosis: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 27.

Uzun, H., Yanardag, H., Gelisgen, R., Genc, H., Uygun, S., Vehid, S., Karter, Y., & Demirci, S. (2008). Levels of paraoxonase, an index of antioxidant defense, in patients with active sarcoidosis. *Current medical research and opinion*, 24(6), 1651-1657.

van der Gaag, M. S., van Tol, A., Scheek, L. M., James, R. W., Urgert, R., Schaafsma, G., & Hendriks, H. F. (1999). Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*, 147(2), 405-410

Variji, A., Shokri, Y., Fallahpour, S., Zargari, M., Bagheri, B., Abediankenari, S., Alizadeh, A., & Mahrooz, A. (2019). The combined utility of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase 1 (PON1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role?. *Atherosclerosis*, 280, 7-13.

Vayá, A., Mira, Y., Ferrando, F., Contreras, M., Estelles, A., España, F., Corella, D., & Aznar, J. (2002). Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *British journal of haematology*, 118(1), 255-259.

Vekic, J., Kotur-Stevuljevic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., Spasic, S., & Spasojevic-Kalimanovska, V. (2010). Serum paraoxonase (PON1) and its interactions with HDL: relationship between PON1 and oxidative stress. In: *The HDL Handbook*. Eds: Elsevier, p.77-98.

Virchow, R. (1856). Neuer fall von todlicheremboli der lungenraterie. *Arch Pathol Anat.* 10: 225-228.

Wang, X., Huang, J., Fan, Z., Su, S., Zhao, J., Shen, Y., Qiang, B., & Gu, D. (2004). Genetic and environmental factors associated with plasma paraoxonase activity in healthy Chinese. *International journal of molecular medicine*, 13(3), 445-450.

Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Forgie, M., Kearon, C., Dreyer, J., Kovacs, G., Mitchell, M., Lewandowski, B., & Kovacs, M. J. (2003). Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*, 349(13), 1227-1235.

White, R. H. (2003). The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 107(23 suppl 1), I4-I8.

Wu, O. (2005). Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gender medicine*, 2 Suppl A, S18-S27.

Yalçın, A., & Çetin, M. (2001). Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *Journal of Research in Veterinary Medicine*. 20: 123-129.

Yelken, B. (2008). Yoğun bakım hastalarında derin ven trombozunun tanı ve tedavisi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 6(2) , 31-37.

Yenerman, M. (1994). *Genel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Zhou, C., Cao, J., Shang, L., Tong, C., Hu, H., Wang, H., Fan, D., & Yu, H. (2013). Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease. *Disease markers*, 35(2), 97-103.

Zöller, B., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2012). Neighborhood deprivation and hospitalization for venous thromboembolism in Sweden. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 34(3), 374-382.

8. EKLER**EK 1. Etik Kurul Raporu**

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 60174989-
Konu : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

09/08/2018

Sayın Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT,

Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz başvuru dosyası incelenmiş ve değerlendirme sonucu ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Seykân DİNÇ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 08.08.2018
TOPLANTI SAYISI : 14
DOSYA KAYIT NUMARASI : 2018-05-131
KARAR NUMARASI : 2017-KAEK-189_2018.08.08_01
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Prof. Dr. Hasan EKİM, Doç. Dr. Meral EKİM,
Kim. Haşim AKBALIK.

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT'ın sorumluluğunda yürütülecek olan **2018-05-131** kayıt numaralı "**Derin Ven Trombozu olan Hastalarda Paraoksonaz (1) Aktivitesi ve QR192 Polimorfizmin Değerlendirilmesi**" başlıklı çalışma dosyası, "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" ve "Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Sorhan DİNÇ (Başkan)

Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Ayça ÇAKMAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus KANTEKİN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. M. Serdar BAŞÇIL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Levent ALBAYRAK (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Mehmet HAMAMCI (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Gülhan GÜREL (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yaşar TURAN (Üye)

Dr. Öğr. Ü. Yunus HACIMUSALAR (Üye)

(Katılmadı)
Uzm. Dr. Fatih TEMOÇİN (Üye)

Uzm. Dr. Umut OTLU (Üye)

Av. Fatih DEMİRCİ (Üye)

Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN (Üye)

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Haşim Akbalık

Doğum Yeri, Tarihi : Mardin, 01.07.1982

Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce

Görev Yeri : Yozgat Bozok Üniversitesi

Görev Ünvanı : Yardımcı Araştırmacı

Yazışma Adresi : Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Yozgat, 66200

Telefon Numarası : 536 684 06 84

E-Posta : hasim_akbalik@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezuniyet Tarihi	Derecesi	Üniversite	Öğrenim Alanı
29.05.2006	Lisans	ÖMER HALİS DEMİR ÜNİVERSİTESİ	KİMYA