



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA
DÖRT HAFTALIK KARVEDİLOL VEYA METOPROLOL TEDAVİSİNİN
OKSİDE LDL VE PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sezgin ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA -2010



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA
DÖRT HAFTALIK KARVEDİLOL VEYA METOPROLOL TEDAVİSİNİN
OKSİDE LDL VE PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sezgin ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. İbrahim BARAN

BURSA -2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	23
Tartışma ve Sonuç	30
Kaynaklar	38
Ekler	45
Teşekkür	46
Özgeçmiş	47

ÖZET

Bu çalışmanın amacı akut MI geçiren hastalarda okside LDL ve PON1 aktivitesini sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmaktır. Ayrıca akut MI'lı hastalarda bir aylık karvedilol ve metoprolol tedavisinin okside LDL düzeyi ve PON1 aktivitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışma Nisan 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yürütüldü. Çalışmaya akut MI tanısı konulan 31 hasta alındı. 31 hastadan onbeşine karvedilol ve onaltısına metoprolol tedavisi verilerek iki guruba randomize edildi.

Hastalardan tedavi öncesinde kuru tüpe 5 cc kan örnekleri alınıp 1500 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak değerlendirilmek üzere -20 °C'de saklandı.

Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmanın sonunda başvuru ve kontrol vizitinde alınan ve saklanan kan örneklerinden ELISA yöntemi ile okside LDL çalışılarak başvuru ve tedavi sonrası 4. hafta sonuçları ng/ml cinsinden elde edildi. Başvuru ve 4. haftanın sonundaki PON aktivitesi ölçümleri sırasıyla tedavi öncesi PON1 ve tedavi sonrası PON1 aktiviteleri olarak kaydedildi.

Kontrol gurubu polikliniğe başvuran akut koroner sendrom tanısı dışlanan 15 gönüllüden oluşturuldu. PON1 aktivitesi ve okside LDL düzeyleri venöz kandan yukarıda tarif edildiği gibi okside LDL1 düzeyleri ve PON1 çalışıldı.

Hasta gurubu 20'si erkek, 11'i kadın toplam 31 hastadan, kontrol gurubu 8'i erkek ve 7'si kadın toplam 15 hastadan oluşturuldu. Hasta gurubunda kontrol gurubuna kıyasla başlangıç HDL düzeyi ve PON1 aktivitesi anlamlı olarak düşüktü. HDL düzeyleri hasta ve kontrol gurubunda sırası ile $36,03 \pm 9,13$ mg/dl ve $44,13 \pm 8,32$ mg/dl, $p=0,002$ saptandı. PON1 aktivitesi hasta ve kontrol gurubunda sırası ile 115 ± 13 U/L, 220 ± 32 U/L, $p<0,001$ saptandı. Okside LDL düzeyi hasta gurubunda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta ve kontrol gurubunda sırası ile 275 ± 23

ng/ml, 75 ± 24 ng/ml saptandı ($p<0,001$). Hasta gurubunda bir aylık karvedilol ve metoprolol tedavisi sonunda okside LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme, PON1 aktivitelerinde de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Metoprolol alan hastalarda okside LDL düzeyi 272 ± 26 ng/ml'den 264 ± 22 ng/ml'ye geriledi ($p<0,001$). Karvedilol alan hastalarda da benzer şekilde bir ayın sonunda 278 ± 20 ng/ml'den 270 ± 21 ng/ml'ye geriledi ($p=0,008$). Fakat iki ilacın okside LDL üzerindeki etkileri anlamlı değildi. Okside LDL yüzde değişimi metoprolol ve karvedilol gruplarında sırası ile $-0,3\pm 0,02$ ve $-0,3\pm 0,04$ saptandı ($p=0,34$).

Metoprolol gurubunda PON1 aktivitesi bir ayın sonunda 112 ± 13 U/L'den 120 ± 11 U/L'ye yükseldi ($p=0,01$). Karvedilol gurubunda ise PON1 aktivitesi 117 ± 15 U/L'den 132 ± 34 U/L'ye yükseldi ($p=0,002$). Fakat iki ilacın PON1 üzerindeki etkileri anlamlı değildi. PON1 yüzde değişimi metoprolol ve karvedilol gruplarında sırası $0,07\pm 0,09$ ve $0,12\pm 0,23$ saptandı ($p=0,68$).

Sonuç olarak bu çalışmada akut MI geçiren hastalarda diğer çalışmalara paralel olarak okside LDL' nin arttığını ve HDL-K düzeyi ile PON1 aktivitesinin azaldığı gösterildi. Akut koroner sendromda sınıf I endikasyonla kullanılan beta blokerler olan karvedilol ve metoprolol tedavisinin okside LDL düzeylerini düşmesinde ve PON1 aktivitesinin artmasında faydalı olduğu fakat her iki ilaç arasında istatistiksel açıdan anlam fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, metoprolol, karvedilol, okside LDL, Paraoksanaz 1.

SUMMARY

The Effect of Four Weeks Carvedilol or Metoprolol Therapy on Oxidized LDL and Paraoxonase 1 Activity in Acute Miocardial Infarction Patients

The aim of this study is to compare oxidized LDL and PON1 activities in patients with acute myocardial infarction and healthy individuals. Furthermore, we wanted to search the effects of carvedilol and metoprolol treatment on oxidized LDL and PON1 activity.

The study has been conducted between April 2008 and April 2009 in the Cardiology Department of Uludag University, Faculty of Medicine. 31 patients diagnosed as acute MI were enrolled in the study. Fifteen of the patients were given carvedilol and remaining sixteen patients were given metoprolol. In this way, the patients were randomised into two groups.

Before the beginning of the treatment blood sample of 5 cc was taken from the patients and was stored at – 20°C after centrifuging for five minutes at 1500 cycle for every patients.

The physical examinations of the patients were carried out, and the end of the study, oxidized LDL levels from the blood samples taken at admission and at the control visit at the 4th week of the treatment were studied with ELISA method. The results were estimated in ng/ml. PON activity at admission was accepted as PON1 activity before treatment and PON activity measured at end of the fourth week of treatment was recorded as PON1 activity after the treatment.

The control group was composed of fifteen patients who applied to cardiology polyclinics and whose acute coronary syndrome was excluded. PON1 activity and oxidized LDL levels were studied from venous blood samples taken from these patients.

There were twenty men and eleven women, totally thirtyone patients in the study group. There were eight men and seven women, totally fifteen patients in the control group. HDL levels and PON1 activity at admission

were significantly lower in the study group compared with the control group. The mean level of HDL was $36,03 \pm 9,13$ mg/dl in the study group and $44,13 \pm 8,32$ mg/dl in the control group ($p=0,002$). The mean PON1 activity was 115 ± 13 U/L in the study group and 220 ± 32 U/L in the control group ($p < 0,001$). Oxidized LDL levels were significantly higher in the study group. The mean oxidized LDL level was 275 ± 23 ng/ml in the study group and 75 ± 24 ng/ml in the control group ($p < 0,001$). Oxidized LDL levels were found to reduce significantly after four-week treatment of carvedilol and metoprolol in the study group, and PON1 activity was found to rise after treatment. Oxidized LDL level was reduced from 272 ± 26 ng/ml to 264 ± 22 ng/ml in the metoprolol group. Similarly, at end of the treatment oxidized LDL level was reduced from 278 ± 20 ng/ml to 270 ± 21 ng/ml in carvedilol group. But the effects of both treatments on oxidized LDL were not significant. The change in percent for oxidized LDL was $-0,3 \pm 0,02$ and $-0,3 \pm 0,04$, $p=0,34$ in metoprolol and carvedilol groups.

PON1 activity increased from 112 ± 13 U/L to 120 ± 11 U/L ($p=0,01$) in metoprolol group and from 117 ± 15 U/L to 132 ± 34 U/L in carvedilol group at end of the treatment ($p=0,002$). But effects of both treatments and PON1 activity was not significant. The change in percent for PON1 was $0,07 \pm 0,09$ and $0,12 \pm 0,23$, $p=0,68$ for metoprolol and carvedilol groups, respectively.

As a result, the study has shown that oxidized LDL increase and HDL-C and PON1 activity is reduced in patients with acute myocardial infarction in parallel with the other studies. Carvedilol and metoprolol are two beta blocking agents that are used in patients with acute coronary syndromes as class I indication. Both agents are useful in reducing oxidized LDL levels and increasing PON1 activity, but there is no significant difference statistically between them.

Key words: Coronary artery disease, myocardial infarction, metoprolol, carvedilol, oxidized LDL, Paraoxanase 1.

GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite (ölüm) ve morbidite (iş görmezlik) nedenlerindedir. Mısır mumyalarında bile rastlanan hastalığın endüstri devriminin yapıldığı 1700'lü yılların başından itibaren klinik olarak sıklığı artmaya başlamıştır. Hastalık 21. yüzyılın başlarından itibaren epidemi haline dönüşerek geniş halk kitlelerini tehdit eder duruma gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre yirminci yüz yılın başlarında dünya genelinde kalp ve damar hastalıkları (KDH) tüm ölümlerin %10'dan sorumludur. 21. yüzyılın başlarından itibaren sanayileşmenin artması, tıp alanındaki gelişmeler ve düzelen beslenme koşullarının etkisi ile insan ömrü uzamıştır. 21. yüzyılın başlarından itibaren KDH gelişmiş ülkelerde ölümlerin yarısından ve gelişmekte olan ülkelerin ise %25'inden sorumludur. Bu nedenle hastalık 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmekte ve gelecekte de tüm dünya genelinde sakatlık ve ölümlerin en önemli nedeni olmaya devam etmesi beklenmektedir (1).

Türkiye'deki ilk veriler 1990 yılında başlanan TEKHARF çalışmasına dayanmaktadır. TEKHARF çalışması ülkemizde koroner kalp hastalığı yaygınlığını ve sıklığını saptamak üzere tasarlanmıştır ve tüm coğrafi bölgelere ait 59 yerleşim biriminde oturan 3600'ü aşkın 20 yaşın üzerindeki erkek ve kadın rastgele yöntemle alınıp izlenmiştir (2). 1990 yılındaki taramada sağlanan veriler ülkemizde 1.050.000 koroner kalp hastası, 590.000 hipertansif kalp hastası olmak üzere, 1.640.000 kalp hastası bulunduğu işaret etmiştir. 2000 yılında koroner kalp hastalığı (KKH) prevalansı 2 milyon 80 bin olarak tahmin edilmişti ve 30 yaş üstünde 1000 nüfusta 81 kişiye karşılık gelmektedir. 2003/04 takibinde ise KKH prevalansı 2 milyon 800 bin hastaya yükselmiştir. TEKHARF çalışmasında koroner kalp hastalığının insidansı 2003/04 tarama sonuçlarına göre yılda bin yetiğinde 11,7 oranındadır. Bu da yılda 310 bin yeni koroner arter hastası demektir. Ulusal kalp sağlığı politikası verileri de benzer bulgulara işaret etmekte ve

kalp-damar hastalarının sayısının her yıl %7,2 artması ve 2015 yılında kalp-damar hastalığından etkilenen insan sayısının 5,6 milyona yükselmesi beklenmektedir (2).

Salgın şeklinde artmaya devam eden bu hastalığın nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi ile oluşan büyük ve orta boy arterleri tutan inflamasyonun ön planda olduğu ilerleyici bir hastalıktır. Tutulan damarların sertleşmesine, lümen kaybına, tromboembolik olaylar sonucu da dokuların iskemi ve sonunda enfarktına neden olur. Hastalığın başlangıcı, seyri ve prognozu üzerinde metabolik, hemodinamik, enflamatuvar ve hemostatik faktörler değişik şiddet ve oranlarda etkilidir. Ateroskleroz damar duvarının tüm katlarını etkilese de asıl olarak intimayı tutar. Fakat ilginç olarak ateroskleroz bazı arterleri daha çok tutar ve arterlerin bazı bölgeleri hastalıktan daha çok etkilenir. Sıklık sırasına göre abdominal aorta, koroner arterler, femoropopliteal arterler, internal karotid arterler ve vertebrobaziler arterler tutulur. İnternal mammariyan arter ve radyal arterler hastalıktan korunmuştur. Aterosklerozun temel lezyonu aterom veya plak olarak adlandırılan lümeden kabarık yağ, fibrin ve fibröz dokudan oluşan yapıdır. Sonuç olarak ateroskleroz arterlerin sertleşmesine, tromboembolik komplikasyonlara ve organların iskemi ve enfarktlarına neden olur. Aterosklerozun klinik manifestasyonu koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığıdır (3-6).

Birçok risk faktörü ama özellikle kolesterol yüksekliği hastalığın gelişmesinde önemli role sahiptir. Çünkü patolojik lezyon olan aterom plağın temel yapısı kolesteroldür. Düşük yoğunluklu lipid (LDL) kolesterolün kanda taşınmasından sorumlu lipoproteindir (7). Ateroskleroz patogenezinde lezyonun oluşumunda LDL'den ziyade onun modifiye formu olan okside LDL'dir (5). Okside LDL, LDL'nin damar duvarına geçtikten sonra bir dizi kimyasal reaksiyondan sonra oluşur. Oluştuktan sonra o bölgede aterosklerozun oluşumunu hızlandıran bir dizi olayın başlamasına ya da hızlandırılmasına aracılık eder (8, 9).

Aterosklerozun patogenezinde bu denli kilit rol oynayan bu molekülle ilgili yapılan bazı araştırmalar sonucunda okside LDL'nin stabil koroner arter

hastalığı ve şiddeti ile (9), akut koroner sendrom ve girişim sonrası restenoz ile ilişkili olduğu saptanmış (10, 11).

Normal Arter Duvarı Histolojisi

En içte kan ile temas eden tabaka intima tabakasıdır ve tek kat endotel hücre tabakası, onu destekleyen bazal lamina ve subendoteliyal tabakadan oluşur. İntimada ayrıca nadiren düz kas hücreleri de bulunur. İntimadan sonra medya tabakası gelir. Bu tabaka glikozaminoglikanlar, kollajen ve elastik liflerden oluşan bir matriks içinde sıralanmış düz kas hücrelerinden oluşur. Arterin destekten sorumlu tabakasıdır. Adventisya tabakası arterlerin komşu organların bağ dokusu ile devamlılık gösteren içinde sinir liflerinin, vazovazorumların ve adipoz hücrelerin bulunduğu gevşek bağ dokusu yapısında bir yapıdır. Arter duvarında elastik liflerin yoğunlaşmış organize olduğu iki tabaka seçilir: İntima ve medya tabakaları arasında internal elastik lamina ve medya ile adventisiya arasında eksternal elastik lamina (12). Endotel hücreleri 10-15 mikrometre genişliğe ve 20-24 mikrometre uzunluğa sahip bazal lamina üzerinde tek kat sıralanmış poligonal epitelial hücrelerdir. Endotel hücreleri sıkı ve aralıklı bağlantılarla (tight junction, gap junction) birbirine bağlanmıştır. Endotel hücrelerinin temel görevi damar tonusunu kontrol etmek, kan ve dokular arasında madde geçişini düzenlemek ve hemostatik ve enflamatuvar etkilere göre damar yüzeyinin özelliklerini belirlemektir. Endotel hücresi damar tonusunu dokuların ihtiyacına göre salgıladığı vazoaaktif maddelerle kontrol eder. Nitrik oksit (NO), prostoglandin, "supstance P", bradikinin ve hiperpolarize edici faktör vazodilatasyona aracılık ederler. Vazokonstriktör ajanlar ise endotelin, anjiyotensin II ve tromboksanıdır. Permeabilite endotel hücresi tarafından sıkı bir şekilde denetim altındadır. Oksijen ve glukoz gibi küçük moleküller difüzyon yolu ile tüm dokulara rahatça taşınır. Bunun aksine büyük moleküller endotelden endositoz yolu ile ancak subendoteliyal aralığa kadar ulaşabilirler. Lipoprotein partikülleri de bu yolla subintimaya ulaşır. Endotel yüzeyi hemostazisi regüle eden faktörler içerir. Heparan sülfat, NO ve prostasiklin

sağlam endoteli pıhtılaşmaya karşı dirençli kılar. Aktivasyon durumunda endotel yüzeyinde “von Willebrand faktörü”, trombosit adesyonunda görev yapan moleküller, plazminojen aktivatörü ve bunun inhibitörü (plazminojen aktivatörü inhibitörü-1) gibi faktör belirir ve bu sayede hemostaz ve fibrinoliz dengeli bir şekilde sağlanır (12, 13).

Aterotromboz Patogenezi

Ateroskleroz elastik arterlerde, büyük ve küçük müküler arterlerde subintimal kalınlaşma ile seyreden bir hastalıktır. Asıl lezyon ateromatöz plak olarak olarak anılan ateromdur. Olgun bir plak fibröz kapsül altında enflamatuvar ve düz kas hücreleri ile çevrelenmiş kolesterol havuzundan oluşur (5). Ateroskleroz her ne kadar intimayı tutsada damarın tüm katları bu immun-enflamatuvar süreçten etkilenir. Medyada düz kas hücre kaybı ile beraber atrofi izlenir. Medyal atrofi sonucu arterde dilatasyon gelişir. Arter çapında artma ile sonuçlanan bu durum aslında tehdit altındaki arter lümeni açıklığını korumaya yönelik bir çabanın sonucudur ve “pozitif remodeling” olarak adlandırılır. “Pozitif remodeling” sonucunda ciddi ateroskleroz gelişmiş bir arterin anjiyografi sonucu normal olarak saptanabilir (12). Endotel fonksiyonlarını olumsuz etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır; sigara, ileri yaş, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, hipertansyon ve hiperkolesterolemi. Herhangi bir faktör olmasa da laminar akımın bozulduğu dallanma ve bifurkasyon bölgelerinde entoteliyum hemodinamik stres altındadır. Bu ve yukarıda sayılan diğer risk faktörleri endotel disfonksiyonuna yol açar (14, 15).

Hiperkolesterolemi yukarıda sayılan risk faktörlerinden en çok suçlananıdır. Plazmada LDL düzeyi yükseldiği zaman çok miktarda LDL partikülü intimaya geçer. Dallanma bölgelerinde bu geçiş daha belirgindir. İntimaya geçen LDL partikülleri intimada matriks bileşenlerine bağlanır. Matriks bileşenlerinin LDL'ye afinitesi vardır ve LDL bu bölgede makrofajlar ve düz kas hücreleri tarafından okside edilir. Okside LDL endotel disfonksiyonunu daha da artırır, inflamasyonu tetikler, düz kas göçüne neden

olur, makrofajlar için kemotaktik ve stimülandır. Okside LDL'nin makrofaj tarafından fagositozu "scavenger" (çöpçü) reseptörleri aracılığı ile olur. Makrofajlar çok sayıda oksitlenerek modifiye olan LDL partikülü fagosite ettiklerinde köpük hücrelerine dönüşür. Makroskopik olarak izlenen yağlı çizgilenmeler çok sayıda köpük hücrelerinin intimada bir araya gelerek oluşturdukları lezyonlardır. Yağlı çizgilenmeler yirmili yaşlardan itibaren görülür ve hastalık bu evresinde kan LDL kolesterolü düşürülürse geriye döner. Eğer süreci başlatan ve sürdüren faktörler sebat ederse lezyon bir sonraki aşamaya geçer. Bu aşamada düz kas hücreleri proliferer olur ve medyadan göç ederek yağlı çizgilerin üzerine fibröz bir başlık oluşturur. Artık bu noktadan sonra lezyon geri dönüşsüzdür ve aterom plak olarak adlandırılır (5, 14-16).

Aterom plak kitlesi, plağa düz kas ve enflamatuvar hücrelerin göçü ve proliferasyonu ile genişler. Plak ilerlemesi ile koronun merkezinde nekroz, plak içine kanama ve değişik oranlarda kalsifikasyon gelişir. Aterom plağın bileşenlerinin plak içindeki oranı plağın yaralanabilme bir başka deyiş ile üzerinde trombüs oluşma yatkınlığını da belirler (14). Bu bilgi doğrultusunda bir plağın akut aterotrombotik olay oluşturma olasılığı plağın lümeninde oluşturduğu darlıktan çok lezyonun yapısı ile ilişkilidir. Nitekim çalışmalar akut koroner sendroma neden olan plakların %75 olasılıkla kritik düzeyde darlık oluşturmeyen plaklar olduğunu göstermiştir (17). "Negatif remodeling" ile arter lümeni korunmaya çalışılsa da belli bir aşamadan sonra özellikle miyokard talebi artınca iskemi gelişir. İskemi klinik olarak sessiz olabilir veya anjinaya neden olur. "Negatif remodeling" daha stabil klinik ve stabil anjina ile ilişkili iken pozitif remodeling görülen plaklar kompleks, anstabil plaklar ve anstabil anjina ile ilişkilidir (4).

Makrofajlardan salınan metalloproteazlar fibröz şapkayı zayıflatır. Bu durum plağı kan akımının oluşturduğu hemodinamik strese karşı zayıf kılar. Sonuç olarak plak rüptüre olur ve akut miyokard enfarktüsü, kararsız anjina ve ventriküler fibrilasyon sonucu gelişen ani ölüm gibi bir dizi hastalığı içeren akut koroner sendromlara neden olur. Bir aterom plağının oluşturacağı klinik tablo onun boyutundan çok oluşmuş plaklarda meydana gelen

dejenerasyona bağlıdır. %70'den daha az lümen kaybına neden olan plakların daha çok akut koroner sendromlara neden olması beklenir. Daha ciddi lezyonların ise efor anjinasına, sessiz iskemiye ve uzun vadede iskemik kardiyomiyopatiye neden olduğu görülmüştür (12).

Plak ile damar duvarı arasındaki ilişki incelendiğinde plağın büyüme biçimi önemli bir kavramdır. Önceleri plakların zaman içinde artan bir hızla ve sabit bir eğri izleyerek büyüdüğüne inanılırdı. Ancak güncel görüş plakların basamaklı bir büyüme paterni takip ettiğidir. Büyüme klinik olarak sessiz geçen plak üzerine trombüs oluşmasına neden olan alevlenmeler sonunda bu bölgeye düz kas hücrelerinin göç edip, trombüsü temizlemesi ve fibröz matriks sentezi sonucu ile olur. Zaman içinde görülen bu endotel yaralanması, trombüs oluşumu ile giden alevlenme ve sonrasında gelen plağın sessiz dönemleri zaman içinde döngüler halinde devam eder ve plak boyutunu basamaklı bir biçimde arttırır (4).

Aterosklerozun mikrororganizmalarla olan ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalar "Chlamydia pneumoniae" enfeksiyon ve ateroskleroz arasında ilişki bulmuştur (18). Bir çalışmada operasyon esnasında alınan örneklerde aterosklerotik plakların %50-%75'inde C. pneumoniae varlığı gösterilmiştir (19).

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesinin aterosklerotik lezyonları içerikleri ve morfolojilerine göre 8 tipe ayıran bir sınıflaması mevcuttur (12, 20).

Tip 1 lezyon aterosklerozun başlangıç lezyonudur. Minör lipid birikimi, az miktarda makrofaj köpük hücresi ile karakterizedir. Tip 1 lezyonlar sıklıkla adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde görülür. Yeni doğan bebeklerin %45'inin koronerlerinde bu lezyonlar görülür. İlk yıllarda azalır ama onlu yaşlarda yeniden artarlar.

Tip 2 lezyonlarda makrofaj köpük hücrelerinin sayısı daha fazladır ve köpük hücreleri bir araya gelerek gözle seçilebilen yağlı çizgileri oluşturur. Bu lezyonlarda ayrıca az miktarda T hücresi, mast hücresi ve lipidle dolu düz kas hücresi bulunur. Komite tip 2 lezyonları ikiye ayırmıştır. Tip 2a lezyonlar hemodinamik strese daha çok maruz kalan ve buna ikincil adaptif intimal

kalınlaşmanın görüldüğü dallanma bölgelerine yerleşir. Aterosklerotik plaklara dönüşen alt grubun tip 2a lezyonlar olduğu düşünülmektedir. Oysa tip 2b lezyonlar nispetten daha ince intimalı bölgelere yerleşir ve hiperlipidemi ve diğer risk faktörlerinin varlığında bile nadiren ilerleyerek plaklara dönüşür.

Tip 3 patolojiler tarafından aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan lezyondur. Tip 2 lezyondan farkı ve en önemi ayırt edici özeliği küçük ekstraselüler lipid damlacıkları içermesidir. Tip 2a lezyonları görüldüğü bölgelerde ve onların ilerlemesiyle oluşurlar.

Tip 4 lezyonda ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol havuzu oluşmuştur. Bu lipid çekirdeğin çevresi enflamatuvar hücreler tarafından sınırlandırılmıştır. Çekirdek ince bir düz kas ve fibröz dokudan oluşan kılıf içindedir. Lezyona doğru adventisiyadaki vazovazomlardan kapillerler gelişir. Negatif remodelingle damar açıklığı korunur. Tıpkı tip 2b ve tip 3 lezyonlar gibi tip 4 lezyonlar da adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde görülür ve komplike olarak klinik sendromlara neden olabilirler.

Tip 5 lezyonlarda lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Fibröz dokunun kaynağı lezyonda bulunan sekretuar özellik kazanan düz kas hücreleridir. Düz kas hücreleri proliferer olur ve kollojen ve proteoglikan salgılar. Kapiller damarlar daha da gelişmiştir. Daha büyük olan bu lezyonlar anjiyografi ile tespit edilebilirler.

Tip 6 lezyonlar trombotik materyal ya da plak içine kanama içeren lezyonlardır. Bu lezyonlarda plak bütünlüğü bozulur. Bunu sonucunda morfolojik olarak plakta erozyon, ülserasyon veya en kötüsü plakta yırtılma görülür. Akut koroner sendromlardan asıl sorumlu tutulan lezyonlar tip 6 plaklardır. Fakat bu tip lezyonlar her zaman kliniğe neden olmaz. Kalp dışı nedenlerle kaybedilen hastaların otopsilerinden elde edilen verilerde diyabet ve hipertansyonu olan hastaların %16'sında yeni gelişmiş plak içi trombüse rastlanmıştır. Bu risk faktörüne sahip olmayanlarda ise bu oran %8 izlenmiştir. Bu durum oluşan trombusün fibrinolitik sistem tarafından temizlenmesine bağlıdır. Plak içindeki kan elemanları düz kas hücreleri tarafından uzaklaştırılıp fibröz doku ile değiştirilir. Bu plağı tekrar tip 5 lezyona geriletir.

Tip 7 ve tip 8 lezyonlar az miktarda ya da hiç lipid içermeyen lezyonlardır. Tip 7 lezyonlar kalsiyum depozitleri içerir. İnsanlarda yaşa bağlı olarak arterlerde kalsiyum birikimi olur. 70 yaşın üzerindeki kişilerde koroner kalsifikasyon sık görülür ve önemi açık değildir. Tip 8 lezyonlarda egemen olan yapı kollojen dokudur. Tip 8 lezyonlar tip 6 ve tip 5 lezyonlara göre daha istikrarlıdır ve hastalığın son evresini yansıtır.

Aterosklerotik plağın oluşturacağı klinik tutulan artere (serebrovasküler olay, klodikasyon, anjina v.s.), lezyonun ciddiyetine ve plakta oluşacak komplikasyonlara (serebral, ekstremite ve miyokard enfarktüsü v.s.) bağlıdır. Koroner arter hastalığında stabil seyrini değiştiren ve hayatı tehdit eden koroner olaylara neden olan durum aterom plak komplikasyonuna bağlı oluşan koroner trombozdur. Koroner trombozların çoğu plak yaralanması sonucu olur. Klinik pratikte aterosklerotik ve trombotik süreçlerin nihayi ortak sonunu ifade etmek için daha yeni bir terim olan aterotromboz kullanılmaya başlanmıştır. Ateroskleroz ve trombozun patogenetik düzeyde kesişme noktası ise yaralanabilir ya da incinebilir plaktır. Bir plağın yaralanabilir olmasını belirleyen temel etmenler plağın yapısı ve çevresel duvar gerilimidir. Hassas plaklar (Tip 4) stabil plaklarla karşılaştırıldığında lipid içeriği artmış, fibröz kılıf ince ve enflamatuvar hücrelerin sayısı artmıştır. Mikroskopik açıdan bakıldığında lipid içeriğinin %40'ı aşan, fibröz kılıfı 65 nm'den daha ince ve her büyük büyütme alanı başına 25'ten fazla makrofaj varlığının plak rüptürü riskini artırdığı saptanmıştır. Ek olarak rüptüre plaklarda vaza vazorumların sayısı dört kat artmıştır (6, 12, 15, 17). Komplike plaklarda özellikle okside LDL ve diğer uyarıcılar yolu ile enflamatuvar hücreler uyarıldığında çeşitli sitokinler ve proteolitik enzimler salgılar. Bunlardan makrofajlar tarafından üretilen metalloproteazlar fibröz kılıfın kollajen liflerinin sindirilmesine neden olur. T hücrelerinden salgılanan "TNF alfa" ve interferon gamma düz kas hücrelerinin apoptozuna, kollajen sentezinin baskılanmasına ve bölgeye daha çok enflamatuvar hücrenin göçüne neden olur. Devam eden süreçte fibröz kılıfta kollajen yapım yıkım dengesi yıkım lehine kayar (12, 15, 17)

Yapım yıkım dengesi bozulan diğerk bir sistem kanın sıvı halde tutulması ve pıhtılaşması yönünde çalışan sistemin dengesidir. Zira hassas plakta sitokin aracılığı ile işlevi bozulan endotelden trombomodulin salınımı azalırken, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi artar. Net sonuç pıhtılaşmaya eğilimin artmasıdır (15, 16). Özellikle egzantrik plaklarda çevre güçlerin en yoğun olduğu bölge plakların omuz diye adlandırılan plak ile normal damar duvarının birleştiği yerdir. Bu nedenle omuz bölgeleri plak rüptürlerinin en sık görüldüğü bölgedir. Erozyon, fissür ve ülserasyon komplike olan plaklarda görülen yaralanma çeşitleridir. Plakta meydana gelen fissür sonucu oluşan koroner tromboz miyokard enfarktüslerinin üçte ikisinden sorumludur. Yüzeysel erozyon sonucu tromboz ise daha çok kadınlarda görülen ve miyokard enfarktüslerinin yaklaşık dörtte birinden sorumlu plak komplikasyonudur (4). Tromboz kan akımını engellediği oranda sessiz olabileceği gibi akut koroner sendromlara da neden olabilir. Akut koroner sendromlar Anstabil anjina pektoris, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI), ve ani kardiyak ölüm olarak sınıflandırılır. Her birinin tedavisinde ortak ve farklı yanları olsa da temel fizyopatolojik süreç aterotrombozdur.

Aterotrombozda Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarda gelecekte koroner arter hastalığı gelişmesine neden olan risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlardan bir kısmı düzeltilebilir bir kısmı düzeltilemez faktörlerdir. Ayrıca bir kısmı genel kabul görmüşken bir kısmının üzerinde hala çalışmalar devam etmektedir (21).

Düzeltilen Major Risk Faktörleri

- Hipertansiyon
- LDL kolesterol yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü
- Diyabetes mellitus
- Sigara,
- Obezite

- Diyet
- Fizik aktivite azlığı
- Stres

Düzeltilbilir Diğer Yeni Risk Faktörleri

- Enflamatuvar belirteçler (C reaktif protein, çözünebilir CD40 ligandı, miyeloperoksidaz), fibrinojen ve D-Dimer
- Homosistein
- Lipoprotein a
- Obstrüktif uyku apnesi sendromu
- Mikroalbuminüri
- Trigliserid artışı

Düzeltilmeyen Risk Faktörleri

- Koroner arter hastalığı aile anamnezi
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Psikososyal sınıf ve sosyal çevre
- Etnik köken

β Blokerler

β adreno reseptör blokerleri katekolaminlerin dokulardaki beta reseptör aracılıklı tüm etkilerini bloker ederler. Üç tip beta reseptör vardır: β_1 , β_2 , β_3 reseptörler. β_1 reseptörler esas olarak kalp dokusunda bulunur ve agonistlerle uyarılması otomatisitenin, kalp hızının, iletinin ve kalp kasılmasının artmasına neden olur. β_2 reseptörler vasküler ve bronşiyal düz kaslarda yoğun olarak ve az miktarda kalpte de bulunur. Agonistlerle uyarılması metabolik etkilere, vazodilatasyon ve bronkodilatasyona neden olur. β_3 reseptörlere ise katekolaminlerin metabolik etkilerinden sorumludur. Genellikle karaciğer, kas ve adipoz dokuda bulunur. Klinik uygulamada kullanılan β blokerlerin çoğu oral yolla alındıktan sonra iyi emilir. Bu ilaçlar yağda değişik derecelerde çözülür. Yağda çözünenler (metoprolol ve propranolol gibi) esas olarak karaciğerde yıkılır ve genel olarak yarılanma

ömürleri daha kısadır. Atenolol ve nadolol gibi moleküller ise suda çözülür ve esas olarak böbrekten atılırlar ve yarı ömürleri daha uzundur. Propranolol ve timolol gibi birinci kuşak β blokerler ilk geliştirilen moleküllerdir ve β adreno reseptörlere seçici değildir. Metoprolol, atenolol ve bisoprolol gibi ikinci kuşak β blokerler β_1 adreno reseptörlere spesifiktir (22).

Son geliştirilen üçüncü kuşak β blokerler (karvedilol ve labetalol gibi) ise selektif değildir ve α adreno reseptör inhibisyonu, antioksidan aktivite gibi ek özelliklere sahiptir. Karvedilol periferik damarlarda dilatasyon yapar. Karvedilolun kendisi ve bazı metabolitleri güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Ayrıca miyokard hasarına yanıt olarak meydana gelen bazı genlerin transkripsiyonunu baskılayarak antiproliferatif etki gösterir. Yine hasara yanıt olarak miyositlerde gelişen programlı hücre ölümünü (apoptoz) inhibe eder (23, 24).

Beta blokerler klinik uygulamada geniş bir endikasyonla kullanılır; kardiyak aritmiler, iskemik kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, konjesif kalp yetmezliği, aort diseksiyonu ve anevrizması, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu, glokom, hipertiroidi, anksiyete bozuklukları, esansiyel tremor ve portal hipertansiyon.

LDL Oksidasyonu ve Okside LDL'nin Aterotromboz Üzerindeki Etkileri

LDL'nin *invivo* metal iyonlarıyla oksidasyonu üç basamakta oluşur.

1. Başlangıç basamağı ("lag phase"): Endojen antioksidanların tüketimi

2. İlerleme basamağı ("propagation phase"): Doymamış yağ asitlerinin lipid hidroperoksitlerine oksidasyonu

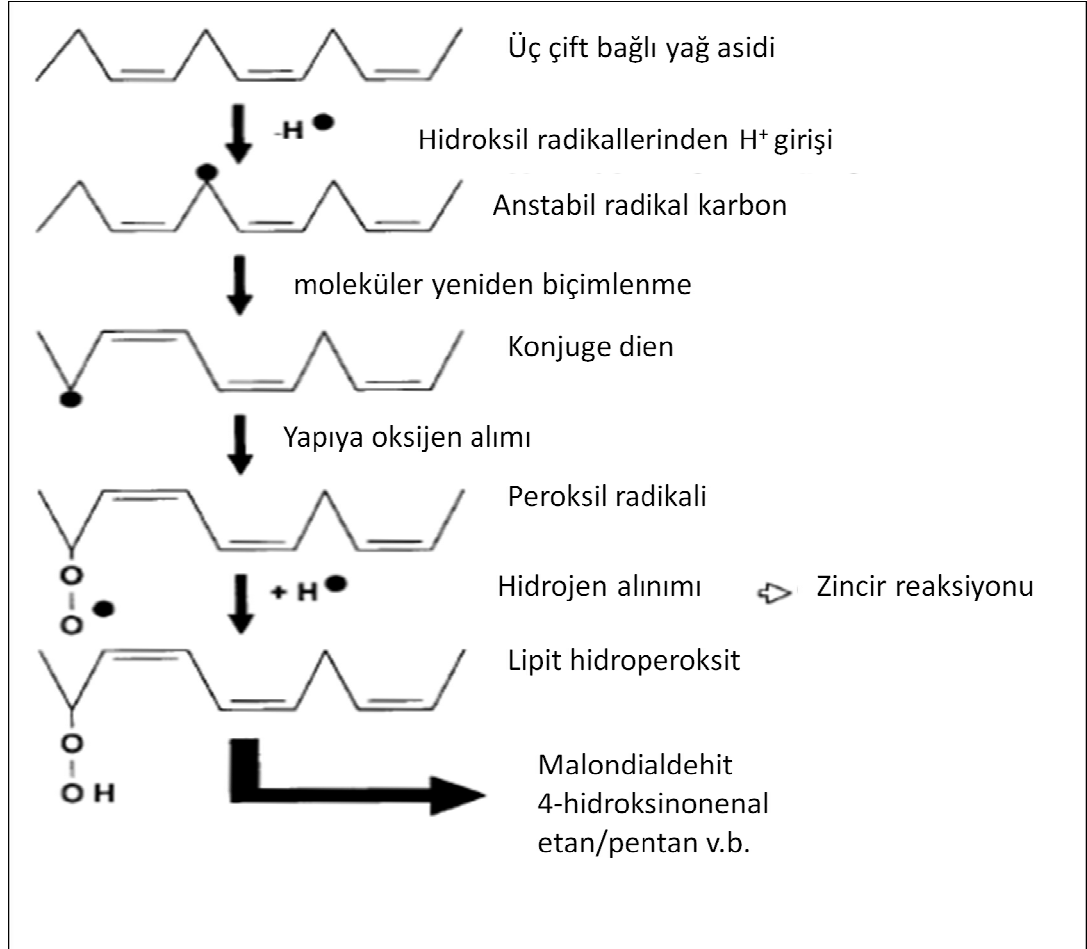
3. Sonlanma basamağı ("decomposition phase"): Hidroperoksitlerin reaktif aldehitlere ("malondialdehyde", "4-hydroxynonenal") dönüşümü

Birçok hücre LDL'yi okside edebilme yeteneğine sahip olduğu halde aterosklerotik plaklarda bulunan makrofaj, düz kas hücresi ve endotel hücreleri LDL oksidasyonunda daha ön plandadır. Damar duvarında

oksidlenen LDL ekstraselüler matrikste tutularak plazmadaki antioksidanlardan korur. Bu molekülün oksidasyon aşamaları çok açık olmamakla birlikte plak gelişiminin çeşitli aşamalarında değişik mekanizmaların öne çıktığı bilinmektedir (25,26). Örneğin plak gelişiminin erken evrelerinde oksidasyon miyeloperoksidaz ve reaktif nitrojen ürünleri ile olurken ilerlemiş plakta ağır metal aracılıklı oksidasyon görülür (26). NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz, sitokrom P450, mitokondriyal elektron transport zinciri, peroksinitrit, “xanthine oxidase”, seruloplasmin ve lipoksigenaz enzimleri oksidasyonda etkili olabilen enzimlerdir.

İlk aşama serbest radikallerle olan lipid peroksidasyon zincir reaksiyonudur. Burada ilk önce serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerindeki (PUFA) çift bağlara saldırır. Bu reaksiyon sonunda konjuge dienler oluşur. Konjuge dienler hızlı bir şekilde moleküler oksijenle reaksiyona girerek PUFA peroksit radikalleri oluşur. Adı geçen bu lipid peroksit moleküllerine diğer lipidlerden hidrojen atomu eklenmesi ile hidroperoksitler oluşur. Lipid hidroperoksitler malondialdehit ve 4-hidroksinonenal gibi daha küçük aldehit zincirlerine parçalanır. Şekil-1’de lipidlerin peroksidasyon zincir reaksiyonu şematize edilmiştir. Açığa çıkan aldehitler Apo B 100 üzerindeki lizin kalıntılarının ϵ -amino grup gruplarına bağlanır. Bu bağlanma Apo B 100’ü ve dolayısıyla LDL’yi negatif yüklü hale getirir. Sonuçta ortaya çıkan bu modifiye, negatif yüklü LDL partikülü doğal halinde bağlandığı Apo B ve E reseptörlerine bağlanamaz. Negatif yük kazanan modifiye LDL “scavenger” reseptörler tarafından tanınır ve temizlenir (27).

Okside LDL, LDL’nin bağlanamadığı çöpçü reseptörleri (Scavenger reseptör A) ve CD36 reseptörlerine bağlanır (28). Bu reseptörler hücre içindeki kolesterol düzeyi tarafından regüle edilemez ve subendotel yerleşimli makrofajlar okside LDL’yi kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak köpük hücrelerine dönüşür (29). “Scavenger reseptör A” (SRA) ve CD36 reseptörü bulunmayan farelerde aterosklerozun gelişiminin yavaşladığı bildirilmiştir (30).



Şekil-1: Lipid peroksidasyon zincir reaksiyonu.

MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) monositler için güçlü bir kemotaktandır ve onların monositlere dönüşümünü de uyarır. Kendisi de monositler için kemotaktik (31) olan okside LDL ayrıca endotel hücrelerinden MCP-1 salınımını da uyararak lezyona köpük hücrelerinin öncüleri olan monositlerin toplanmasına neden olur (31, 32). LDL oksitlenerek modifiye olduktan sonra antijenik özellik kazanır ve hümoral immüniteyi uyarır. Bunun sonucunda okside LDL'ye karşı özgül antikorlar oluşur. Bu antikorlar yoğun olarak aterom plaklarda ve az miktarda plazmada bulunur. Doğal LDL'den farklı olarak immünojen hale gelen okside LDL lezyonlardaki baskın lenfosit olan T lenfositler için de kemotaktiktir (33).

Okside LDL endotel hücreleri, makrofaj ve düz kas hücrelerini uyararak PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) salgılanmasına neden olur. PDGF düz kas hücrelerinin migrasyonunu uyararak lezyonlu bölgeye göçüne

neden olur (34). Lezyonlu bölgede köpük hücrelerinin birikmesi, düz kas hücrelerinin de migrasyon ve proliferasyonun ile intima kalınlaşır ve lümen daralmaya başlar. Ayrıca okside LDL vazokonstriktör endotelin-1 (ET-1) üretimini stimüle ederken, vazodilatör NO üretimini azaltır (35, 36). Arteriyal lümenin daralması, sitotoksik okside LDL'nin direk etkisi, vazodilatör ve vazokonstriktör dengenin bozulması gibi birçok sebepten dolayı lezyonlu bölgelerde vazokonstriksiyona eğilim artar.

Okside LDL ve metabolitleri endotel ve düz kas hücrelerin programlı ölümüne ve/veya nekrozlarına neden olur (37, 38). Okside LDL matriks proteazlarını uyararak, platelet adhezyon ve agregasyonunu, endotelde NO üretimini azaltarak, PGI₂ (prostasiklin) üretimini arttırarak stimüle eder ve tromboza yatkınlık oluşturur (40).

Prokoagulan aktiviteyi endotel ve düz kas hücrelerinden doku faktörü (TF) sekresyonunu arttırarak sağlar (41). Ayrıca trombomodulin transkripsiyonunu azaltarak (42) ve protein C aktivasyonunu baskılayarak (43) prokoagulan aktiviteyi arttırır. Sonuç olarak okside LDL enflamasyon, apoptoz, endotel hasarı ve metalloproteazları uyararak neden olduğu plak hassasiyetiyle aterotrombotik olaylara zemin hazırlar.

LDL Oksidasyonunu Etkileyen Faktörler

LDL partikülünün içeriği LDL'yi oksidasyona yatkın kılan başlıca faktördür. Yüksek PUFA (linoleik asit 18:2) içeriği oksidasyona karşı eğilimi arttırırken tekli doymamış (oleik asit 18:1) veya doymuş (palmitik asit 16:0) yağ asitleri oksidasyona karşı koruyucudur (53,54). İnvitro LDL oksidasyonu endojen antioksidanlar tükendikten sonra başlar. O nedenle LDL antioksidan içeriği oksidasyona dirençte önemli role sahiptir. LDL partikülündeki başlıca antioksidanlar α -tokoferol, "ubiquinol-10", β -karoten ve retinoldür (44,45). LDL partikül boyutu da önemlidir. Küçük parçacık çaplı LDL büyük çaplı LDL'ye göre daha kolay okside olur (46, 47). Ayrıca lokal antioksidan konsantrasyonu, ortamın pH'sı, transition metal durumu, HDL ve HDL bağlantılı enzimlerin durumu gibi faktörlerde LDL oksidasyonunda etkilidir.

HDL enzimleri paraoksonase-1 (PON1), PON 3, “platelet-activating factor acetylhydrolase” ve lesitin: kolesterol asetiltransferaz (LCAT) LDL’yi fosfolipid peroksit benzeri oksidanlara karşı korur (48, 49).

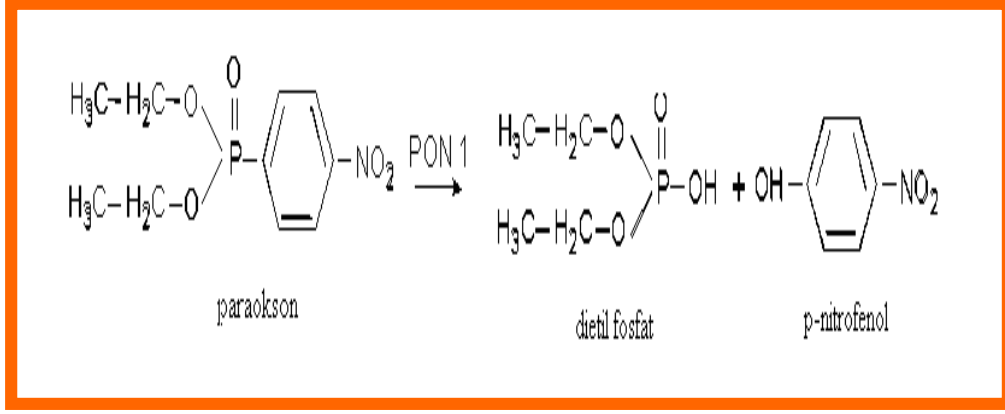
Paraoksonaz Enzimleri

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q 21,3 ve q 22.1 arasında tanımlan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. PON proteinlerinin aminoasit dizilimleri arasında % 60 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir ama bununla beraber, PON proteinleri dokulardaki ekspresyonlarına ve dağılımlarına göre, birbirinden farklıdır. PON 1 de 106. kodon da lizin bulunurken, PON2 ve PON3’de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle paraoksonu hidroliz edemedikleri ileri sürülmüştür (50). PON1 ve PON3 plazmada bulunurken PON2 bulunmaz. PON1 özellikle, karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur (51).

Paraoksonaz 1 Enzimi

Paraoksonaz (PON 1), ilk olarak 1953 yılında Aldridge ve ark. (52) tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütüratı hidroliz eden esteraz olarak saptanmıştır. İnsan PON1 enziminin, günümüzde antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar PON1 enziminin HDL’nin apo AI ve apo J (clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53). PON 1, hem arilesteraz hem de paraoksonaz (arildialkilfosfataz, organofosfat hidrolaz, paraokson hidrolaz) aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. Şekil-2’de paraoksonaz reaksiyonu görülmektedir. PON1, molekül ağırlığı 44 kDa olan 354 amino asitli bir glikoproteindir. Serumda HDL’ye bağlı olarak bulunur (50, 54). Yüksek miktarda lösin amino asidi içerir. Siklik yapıda bir enzimdir. Yapısındaki serbest sistein substrat tanınması ve bağlanması için gereklidir ve esteraz aktif merkezinin anahtar bileşenidir. PON1 aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Şekil-3’de PON1’in üç boyutlu yapısındaki kalsiyum iyonları küre şeklinde gösterilmiştir. Diğerleri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. PON 1’in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; sinir ajanları, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitler gibi organofosfatlara ters bağlanıp hidroliz ederek, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesini engellemektir. PON1’in organofosfat

substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi iki kalsiyuma da bağımlı iken, lipid peroksitlerin birikimini önlemede sadece yapısal kalsiyumun gerekli olduğu bildirilmektedir (55, 56).



Şekil-2: Paraoksonaz reaksiyonu.



Şekil-3: PON 1 proteinin üç boyutlu yapısı ve kalsiyum iyonları.

PON1 hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. HDL alt birimleri, apoA-1 ve apoJ'nin bağlanmada rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (57). PON1'in sekresyon sonrası, oksidan hasar bölgelerine geçişi şu şekilde sıralanabilir (58):

1) PON1 sekresyondan sonra hepatosit plazma membranına bağlanır.

PON1'in N-terminali, HDL fosfolipidlerine bağlanır ve apoA-I ile stabilize edilir. HDL hepatositlerden uzaklaştırılır.

2) PON1 intravasküler alana HDL ile beraber girer.

3) Plazmadaki PON1, HDL'nin apo A1 aracılığıyla kolesterol toplanması esnasında N terminali aracılığıyla endotel, interstisyum ve düz kas fosfolipidlerine diffüze olur.

4) Böylece LDL birikim ve oksidan hasar bölgelerine girer.

PON 1'in genetik yapısı, kişiler, populasyonlar ve çevre şartları değiştikçe çeşitlilik gösterir. PON1, iki amino asit polimorfizmine sahiptir. Bunlardan biri 55. Pozisyonda metionin ile lösin (M/L) amino asitlerinin yer değişmesiyle, diğeri 192. pozisyondaki arginin ve glutamin (R/Q) amino asitlerinin yer değiştirmesinden meydana gelir (52, 59). Bazı kaynaklarda R yerine B alleli, Q yerine de A alleli kullanılmaktadır. PON 1'den saflaştırılmış PON1 192RR ve PON1 55LL'nin paraokson hidrolitik aktivitesi en yüksekken, PON1 192QQ ve PON1 55MM'de bu aktivite en düşüktür. R allelin kodladığı proteinin paraoksonu hidroliz aktivitesi Q allele göre sekiz kat yüksektir (60). Paraoksonaz alloenzimlerin LDL'yi oksidasyondan koruma kapasitesi paraokson hidrolitik aktivitesi ile tamamen terstir. PON1 55MM/PON1 192QQ alloenzimlerinin diazoxon, soman ve sarin gibi sinir gazlarını hidroliz etme kapasiteleri düşükken LDL'yi oksidasyondan koruma da daha aktif rol üstlenirler (61). PON1 beslenme şeklinden etkilenir. Birçok çalışmada antioksidan alımı ve aterojen şartlar arasındaki ilişki araştırılmıştır (62, 63). Proaterojenik diyetin PON1 aktivitesini azalttığı, antioksidan vitamin (vitamin E ve C) alımının ise LDL'yi oksidasyondan koruduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca sigara içimi PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu azaltır. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek, PON1 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (50, 54, 65). Yapılan

çalışmalarda, PON1 enzim aktivitesinin yaş artışıyla azaldığı görülmüştür. PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra yetişkin düzeyine ulaşır ve yaşam boyu değişmeye devam eder (50). Akut faz reaksiyonu sırasında PON1 aktivitesinin önemli derecede azaldığı görülmüştür. Tavşan ve insanlarda yapılan çalışmalar, akut faz reaksiyonunda HDL yapısında amiloid A ve seruloplazmin içeriğinde artış ve apoA-1, PON1, PAF-AH (Platelet Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz)'ta belirgin azalmanın görüldüğü HDL'nin antienflamatuvar dan proenflamatuvar bir moleküle dönüştüğünü göstermiştir (66,67).

HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. LDL'nin oksidasyondan korunmasında, PON1'in HDL üzerine katalizör etkisinin olabileceği düşünölmektedir. PON1, lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötrale ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (65). PON1, LDL'yi bakır iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (59, 65). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açar. Oksidatif sistemlerdeki Cu^{+1}/Cu^{+2} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz /arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca^{+2} iyonunun yerine geğmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünölmektedir. PON1 inhibitörlerinin, LDL oksidasyonunu artırması, hem PON1 inaktivasyonuna hem HDL lipidlerinin total lipid peroksit oluşumuna katılmasına bağlıdır (68). PON1'in sadece LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da (geğiş metal iyonları ve serbest radikaller aracılığıyla oksidasyon indüklendiğinde) engellediği gösterilmiştir (69). PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak HDL'nin oksidasyonunu belirgin şekilde azaltır (70). PON1 lipid peroksitlerinin yanı sıra hidrojen peroksit (H_2O_2) üzerine de etkilidir (71). Aterogenez sırasında arter duvarı hücrelerince üretilen majör toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürönlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olur. PON1'in okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitlerini ve

hidroksitleri indirgemesi nedeniyle peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu düşünölmektedir.

Bu çalışmanın amacı akut MI geçiren hastalarda okside LDL ve PON1 aktivitesini sağlıklı gönüllölerle karşılaştırmak. Ayrıca akut MI'lı hastalarda bir aylık karvedilol ve metoprolol tedavisinin okside LDL düzeyi ve PON1 aktivitesi üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15 Nisan 2008 tarihinde 2008-8/37 karar numarası ile onaylanmıştır ve Nisan 2008 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında yürütülmüştür.

Güncel kılavuzlar ışığında akut ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ST segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanısı konup koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 31 hasta onamları alınarak hasta gurubuna alındı. 31 hastadan 15'ine karvedilol ve 16'sına metoprolol tedavisi verilerek iki guruba randomize edildi. Hastalara metoprolol ve karvedilol tedavisi tanı konup koroner bakım ünitesine yatırıldıktan sonra başlandı. Metoprolol 50 mg/gün (iki eşit doza bölünmüş şekilde) olarak başlanıp tolere eden hastalarda maksimum 200 mg/gün'e çıkıldı. Karvedilol 12,5 mg/gün (iki eşit doza bölünmüş şekilde) olarak başlanıp tolere eden hastalarda 50 mg/gün'e çıkıldı. Ayrıca tüm hastalara taburculuklarında atorvastatin 40 mg/gün, aspirin 100 mg/gün, anjiyotensin dönüştürücü enzim blokeri veya anjiyotensin reseptör II blokeri verildi.

Lipid parametreleri, miyokard enfarktüsü semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde 10-12 saatlik açlığa müteakip alınan kan örneklerinden belirlendi. Her bir hastanın kliniğe kabuldeki glikoz, ALT, AST ve tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre) yapıldı. Bunlara ek olarak, hastalardan tedavi öncesinde ilave kuru tüpe 5 cc kan örnekleri alınarak ve 1500 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak değerlendirilmek üzere -20°C'de saklandı. Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. Başvuru dönemindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, nabız dakika sayıları kaydedildi. Tedavi başlangıcından sonra 4. hafta sonunda kontrol ziyaret yapıldı. Fizik muayene bulguları, biyokimyasal tetkikleri (glikoz, ALT, AST, üre, kreatinin, açlık lipid profili), tam kan sayımı tekrar edildi. Yine ilave kan örnekleri (bir kuru tüpe 5 cc) alınarak 1500 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak değerlendirilmek üzere -20°C'de saklandı. Başvuru

ve kontrol vizitinde alınan kan örneklerinden çalışmanın sonunda ELİSA yöntemi ile okside LDL (Immun Diagnostik Marka/96 Test/Elisa kiti ile) çalışıldı. Başvuru anında alınan örneklerden ölçülen okside LDL tedavi öncesi oksideL DL olarak tanımlandı. 4. hafta örneklerinden ölçülen değer tedavi sonrası okside LDL olarak tanımlandı. Sonuçları ng/ml cinsinden elde edildi.

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü başvuru anında ve 4. hafta sonundaki kontrolde alınan yukarıda tarif edildiği üzere derin dondurucuda saklanan serum örneklerinden yapıldı. Bazal paraoksonaz aktivitesinin saptanması amacıyla NaCl yokluğunda ve pH:10.5'te 0.05 M Glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1,0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson içeren karışıma 10 µl serum eklendi. Paraoksona PON1'in etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25°C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda (EM = 18,290) ölçüldü. Paraoksonun non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer düşülerek gerçek absorbans değeri elde edildi.1 ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum pon1 aktivitesi ünite/litre (U/L) şeklinde ifade edildi. Başvuru ve 4. haftanın sonundaki PON aktivitesi ölçümleri sırasıyla tedavi öncesi PON1 ve tedavi sonrası PON1 olarak tanımlandı ve ünite/litre birimiyle kaydedildi.

Çalışmaya 80 yaş üzeri olan, beta bloker kullanım kontraedikasyonu olan, kronik böbrek ve karaciğer rahatsızlığı, malign hastalığı olanlar ve son 48 saattir beta blokör alan hastalar alınmadı.

Kontrol gurubu polikliniğe başvuran akut koroner sendrom tanısı dışlanan 15 gönüllüden oluşturuldu. Kontrol gurubundaki gönüllülerden 10-12 saatlik açlığı takiben biyokimyasal tetkikler (glikoz, ALT, AST, üre, kreatinin, açlık lipid profili) ve tam kan sayımı çalışıldı. Ayrıca ilave olarak PON aktivitesi ve okside LDL düzeyleri için ilave venöz kan alınarak 1500 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak değerlendirilmek üzere -20°C'de saklandı. Çalışmanın sonunda kontrol gurubundaki gönüllülerin saklanan kanlarından yukarıda tarif edildiği üzere bazal okside LDL (oksLDL) düzeyleri ve bazal PON aktivitesi (PON1) çalışıldı.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde alışan SPSS 13.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Değişkenlik lut olarak ortalamalarla birlikte standart sapma verildi. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar iki grup olduğunda bağımsız rneklem T testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise eşleştirilmiş rneklem T testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson kıkare testi, Fisherin kesin kıkare testi ve Yates kıkare testi kullanılmıştır. Bütün testler için anlamlı p değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler

Hasta gurubundaki 31 hastadan 20'si (%64,5) erkek, 11'i (%35,5) kadın, kontrol gurubundaki toplam 15 hastadan 8'i (%53,3) erkek ve 7'si (%46,7) kadın idi. Tablo-1'de hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo-1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve başvuru anındaki risk faktörleri karşılaştırması.

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=15)	p
Yaş (yıl)	65±11	56±10	0,967
Cinsiyet			
Kadın n (%)	11 (% 35,5)	7 (% 46,7)	
Erkek n (%)	20 (% 64,5)	8 (% 53,3)	
Sigara n (%)	11 (%35,5)	1 (% 6,7)	0,7
HT	13 (% 41,9)	8 (% 38,1)	0,68
DM	6 (% 19,4)	1 (% 6,7)	0,39
HL	11 (% 35,5)	7 (% 46,7)	0,685
AA	0 (% ,0)	2 (%13,3)	0,101

AA: aile anamnezi, HT: hipertansiyon, DM: diyabet, HL: hiperlipidemi

Total kolesterol, LDL ve trigliserit değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların başvuru anındaki HDL değeri kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (sırası ile 36,03±9,13 mg/dl ve 44,13±8,32 mg/dl (p=0,002). Kontrol gurubu ile kıyaslandığında hasta gurubunun ortalama başvuru anındaki okside LDL değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Kontrol gurubunda okside LDL 75±24 ng/ml hasta gurubu okside LDL1 275±23 ng/ml (p<0,001). Paraoksonaz aktivitesi ortalama değerleri hasta gurubunda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Hasta gurubunda tedavi

öncesinde PON1 aktivitesi 115±13 U/L kontrol gurubunda PON1 aktivitesi 220±32 U/Lsaptandı.

Tablo-2’de grupların lipid profili, okside LDL düzeyleri ve paraoksonaz aktiviteleri karşılaştırılmaktadır.

Tablo-2: Grupların lipid profili, okside LDL değerleri ve paraoksonaz aktiviteleri.

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=15)	p
Total Kolesterol (mg/dL)	203±59	194±35	0,445
Trigliserit (mg/dL)	134±60	139±53	0,527
HDL-Kolesterol (mg/dL)	36±9	44±8	0,002
LDL- Kolesterol (mg/dL)	130±32	131±41	0,665
okside LDL (ng/ml)	275±23	75±24	<0,001
PON1 (U/L)	115±13	220±32	<0,001

PON1: tedavi öncesi Paraoksonaz1 aktivitesi, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, okside LDL: tedavi öncesi okside LDL

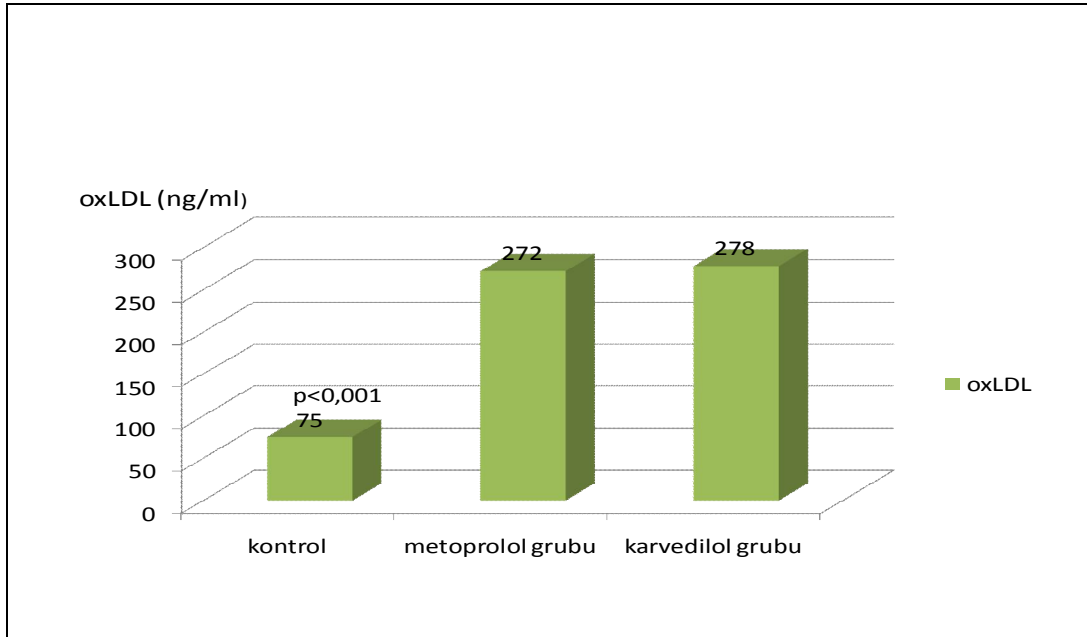
Okside LDL ve PON1 Aktivitesinin Metoprolol ve Karvedilol Alan Hasta Grupları Arasında Karşılaştırılması

Metoprolol ve karvedilol alan hastalar karşılaştırıldığında her iki gruptaki hastaların başvuru anındaki okside LDL ortalamaları ve PON aktiviteleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tablo-3’te gruplar karşılaştırılmaktadır. Şekil-4’te kontrol, metoprolol ve karvedilol gruplarının tedavi öncesi ortalama okside LDL değerleri görülmektedir. Şekil-5’te kontrol, metoprolol ve karvedilol gruplarının tedavi öncesi PON1 aktiviteleri görülmektedir.

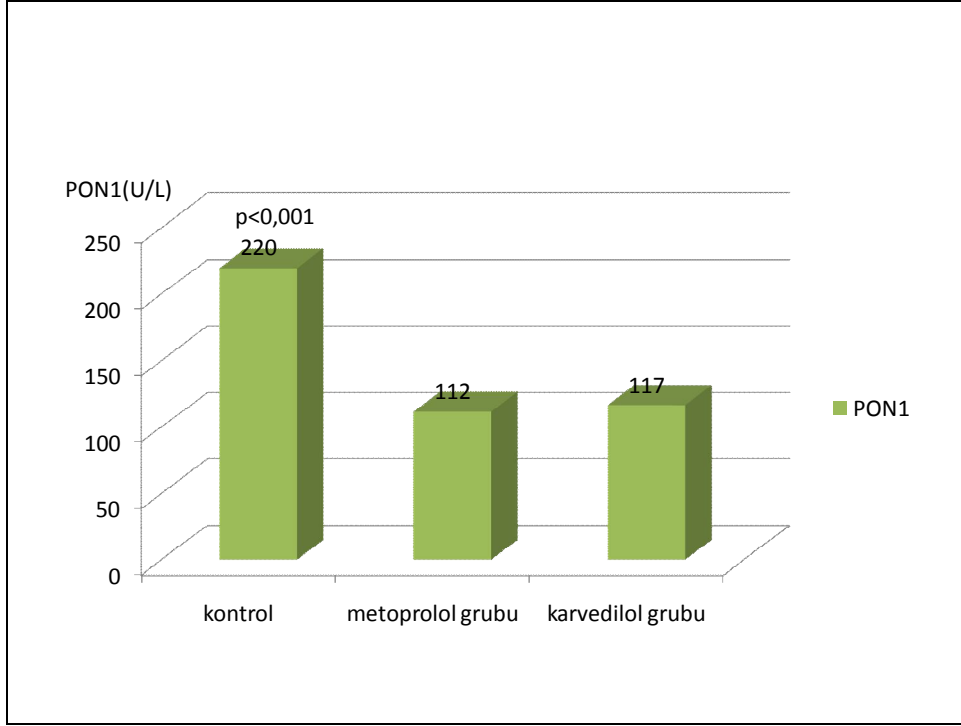
Tablo-3: Metoprolol ve Karvedilol alan hasta gruplarında başlangıç okside LDL ortalama ve paraoksonaz aktivitesi değerleri.

	Metoprolol (n=16)	Karvedilol (n=15)	p
Tedavi öncesi okside LDL (ng/ml)	272±26	278 ±20	AD
Tedavi öncesi PON1 (U/L)	112±13	117±15	AD

Tedavi öncesi okside LDL: başvuru anındaki okside LDL değeri, Tedavi öncesi PON1: başvuru anındaki PON1 değeri, AD: anlamlı değil.



Şekil-4: Kontrol, tedavi öncesi metoprolol ve karvedilol gruplarında okside LDL düzeyleri.



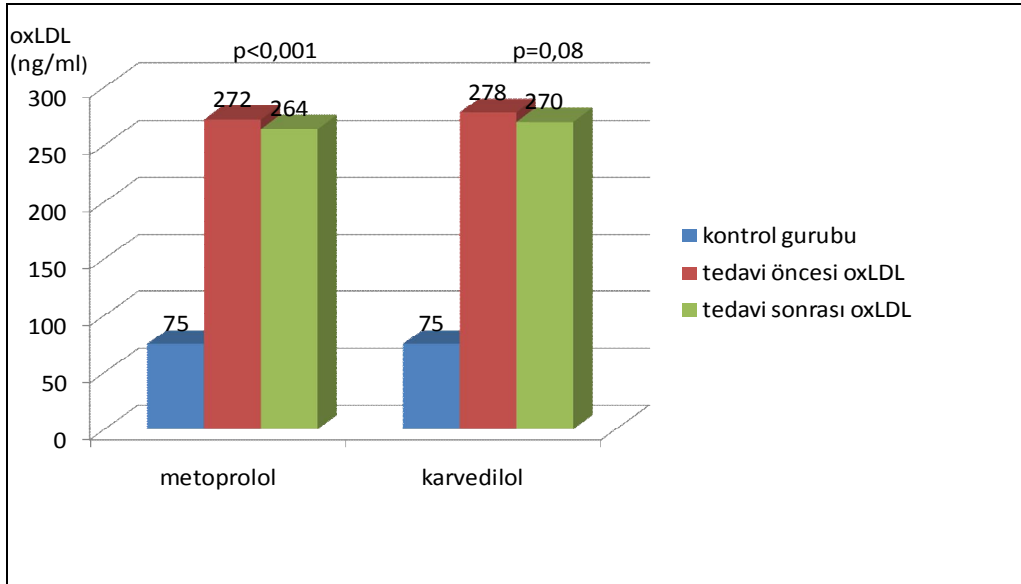
Şekil-5: : Kontrol, tedavi öncesi metoprolol ve karvedilol gruplarında PON1 aktiviteleri.

Dört haftalık izlemin sonunda ise metoprolol ve karvedilol gruplarında okside LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde düşme saptandı. Metoprolol gurubunda tedavi öncesi okside LDL 272 ± 26 ng/ml, tedavi sonrası okside LDL 264 ± 22 ng/ml saptandı ($p < 0,001$). Karvedilol gurubunda tedavi öncesi okside LDL 278 ± 20 ng/ml, tedavi sonrası okside LDL 270 ± 21 ng/ml saptandı ($p = 0,008$). Paraoksonaz aktivitesi açısından değerlendirildiğinde her iki ilaç gurubunda da 4 haftalık tedavi süresi sonunda anlamlı artış saptandı. Metoprolol gurubunda tedavi öncesi PON1 aktivitesi 112 ± 13 U/L, tedavi sonrası PON1 aktivitesi 120 ± 11 U/L saptandı ($p = 0,01$). Karvedilol gurubunda tedavi öncesi PON1 aktivitesi 117 ± 15 U/L, tedavi sonrası PON1 aktivitesi 132 ± 34 U/L saptandı ($p = 0,002$). Tablo-4'te metoprolol ve karvedilol gruplarında tedavi öncesinde ve dört haftalık tedavi sonrasında okside LDL ve PON1 aktivitesi ortalamaları karşılaştırılmaktadır. Şekil-6 ve 7'de metoprolol ve karvedilol gruplarında dört haftalık tedavinin okside LDL ve PON1 aktivitesi üzerine etkileri tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılmaktadır.

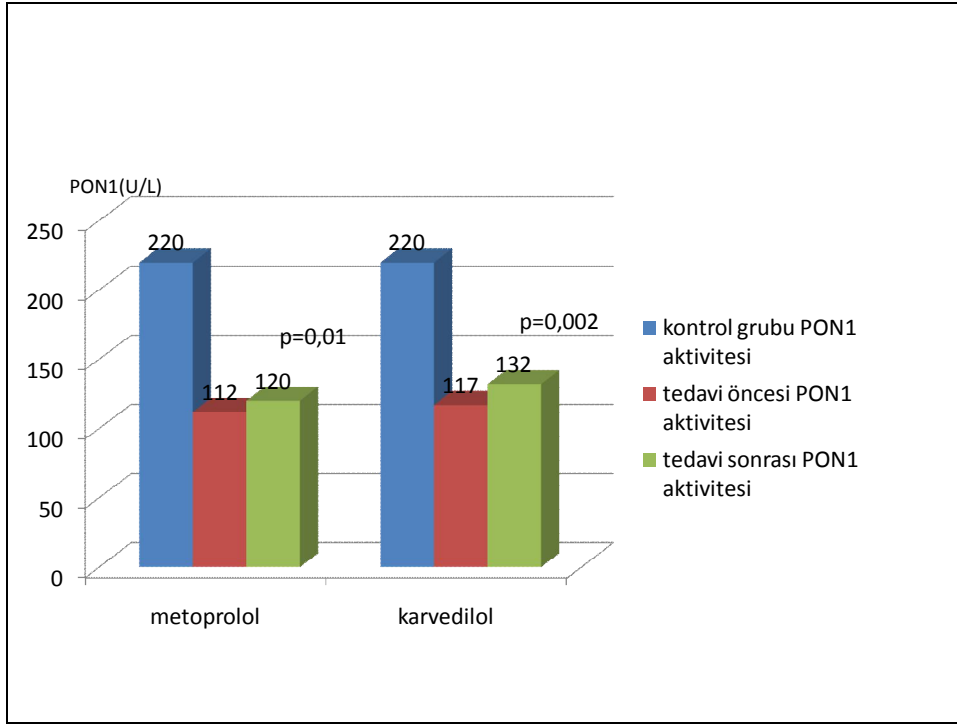
Tablo-4: Metoprolol ve Karvedilol alan hasta gruplarında okside LDL ve paraoksonaz aktiviteleri.

	okside LDL			PON1		
	T. öncesi	T. sonrası	p	T. öncesi	T. sonrası	p
Metoprolol	272±26	264± 22	<0,001	112±13	120 ±11	0,01
Karvedilol	278±20	270±21	0,008	117±15	132± 34	0,002

T.Öncesi okside LDL: Başvuru anındaki okside LDL düzeyi ortalaması, T.sonrası okside LDL: Tedavinin 4.haftasındaki okside LDL düzeyi ortalaması, T.öncesi PON1: Başvuru anındaki PON1 ortalaması, T.sonrası PON1: Tedavinin 4.haftasındaki PON1 aktivitesi ortalaması.



Şekil-6: Kontrol, metoprolol ve karvedilol gruplarında okside LDL düzeyleri.

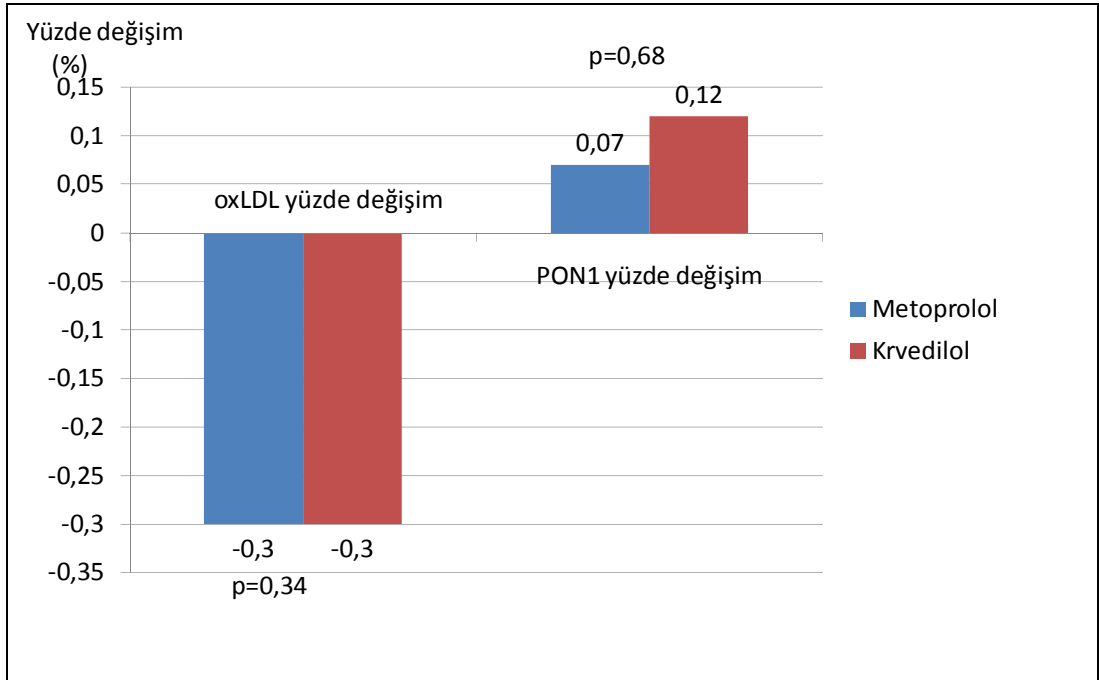


Şekil-7: Kontrol, metoprolol ve karvedilol gruplarında PON1 aktiviteleri.

İki ilacın okside LDL üzerindeki etkilerini kıyaslamak amacıyla yüzde değişim karşılaştırması yapıldığında hem metoprolol hem de karvedilolün etkileri arasında anlamlı farklılık yoktu. Benzer sonuç PON1 için de geçerliydi. Her iki ilaçta PON1 aktivitesi açısından birbirine benzer etkiye sahipti. Tablo-4'te metoprolol ve karvedilol gruplarında okside LDL ve paraoksonaz değerleri karşılaştırılmaktadır. Tablo-5 ve Şekil-8'de ise metoprolol ve karvedilol gruplarının yüzde değişimleri karşılaştırmalı olarak verilmektedir

Tablo-5: Metoprolol ve Karvedilol gruplarında okside LDL ve PON1 aktivitelerinin yüzde değişimleri.

	Metoprolol (n=16)	Karvedilol (n=15)	p
okside LDL yüzde değişim (%)	-0,3±0,02	-0,3±0,04	0,34
PON yüzde değişim (%)	0,07±0,09	0,12±0,23	0,68



Şekil-8: Metoprolol ve Karvedilol gruplarında okside LDL ve PON1 yüzde değişimleri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

1948'de ABD'de KAH risk faktörlerini araştırmak üzere başlatılan Framingham çalışmasında yaşları 30-60 arasındaki 5209 erkek ve kadın incelenip izlemeye alındı. KAH risk faktörleri bu çalışma ile tanımlanmaya başlandı ve risk faktörü terimi ilk kez bu araştırmacılarca kullanıldı.

Adult Treatment Panel III (ATP III)'e göre kanda LDL'nin 160 mg/dl'den daha yüksek olması olarak tanımlanan hiperkolesterolemi KAH en önemli risk faktörlerinden biridir. Fakat hiperkolesterolemi tanı anında tüm KAH'da saptanmaz. Biz de çalışmamızda hastalarda tanı anında LDL-K düzeylerini yüksek saptamadık. LDL-K'ü hastalarda 130 ± 32 mg/dl, kontrol grubunda 131 ± 41 mg/dl saptanmıştır. Buna karşılık okside LDL ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Hasta grubunda 275 ± 23 ng/ml ve kontrol grubunda 75 ± 24 ng/ml olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubunda kontrol grubuna göre LDL'nin normal oksitlenmiş LDL'nin ise yüksek olmasının nedeni bu hastalarda artmış oksidasyon, bozulmuş antioksidan defans ve ikisi arasındaki dengesizlik olabilir. Çalışmalar serbest radikaller, antioksidanlar ve ikisi arasındaki dengenin bozulması insan sağlığı ve KAH gelişiminde olumsuz etkilerini göstermiştir (72, 73).

Serdar ve ark. (74) çalışmalarında 45 kontrol 102 akut koroner sendromlu (AKS) (anstabıl anjina $n=34$, NSTEMI $n=23$, STEMI $n=45$) hastada oksidan ve antioksidan parametrelerin AKS ve AKS'un şiddeti ile ilişkisini araştırmıştır. Lipid oksidasyon belirteci olarak MDA, protein oksidasyon belirteci olarak protein karbonilleri çalışılmıştır. Antioksidan status ise vitamin C ve E, PON ve arilesteraz ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hasta grubunda antioksidan parametreler düşük, oksidan parametreler ise önemli derecede yüksek bulunmuştur. Dahası bu ilişkinin AKS'un şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Biz de akut MI geçiren hastaları sağlıklı bireyler ile karşılaştırdığımız çalışmamızda hastalarda kontrol grubuna kıyasla okside LDL'yi yüksek ve PON1 aktivitesini anlamlı derecede düşük olarak saptadık.

Framingham çalışmasında HDL kolesteroldeki her 1mg/dl'lik artış KAH'da erkeklerde %2, kadınlarda %3'lük bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur ve bu çalışmanın sonunda HDL-K, KAH riski için önemli bir prediktör olmuştur (75). HDL birçok mekanizma ile ateroskleroza karşı koruyucudur. HDL bağlantılı bir enzim olan paraoksonaz LDL'yi lipid peroksitler, hidrojen peroksit ve linoleat hidroperoksitlere karşı oksidasyondan korur. Ayrıca HDL'nin kendisini de oksidasyona karşı dirençli kılar (70, 76, 77)

Biz çalışmamızda HDL-K düzeyi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptadık. Hasta ve kontrol gruplarında sırası ile HDL-K 36 ± 9 mg/dl, 44 ± 8 mg/dl ($p<0,002$). PON1 aktivitesi ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında sırası ile 115 ± 3 U/L, 220 ± 32 U/L olarak ölçülmüştür ($p<0,001$).

Okside LDL'nin KAH ile ilişkisi

Yerleşmiş KKH ve kanda oksidatif stresin tanımlanmış bir biyobelirteci olan artmış okside LDL arasındaki yakın ilişki, çok sayıda araştırma grubu tarafından iyi tespit edilmiştir (78-82) Holvoet ve ark. (78) okside LDL düzeylerini stabil KAH ve AKS hastalarında karşılaştırmış. Çalışmaya 63 AKS'lu (45 MI, 18 USAP), 35 koroner anjiyo ile tespit edilmiş stabil anjinalı, 28 post transplant KAH, 79 KAH olmayan transplantlı ve 65 kontrol hastası dahil edilmiş. Okside LDL kontrol grubuna kıyasla transplanlı fakat koroner arterleri normal hastalarda 1,8 kat ($p<0,01$), stabil anjinalı hastalarda 3,7 kat ($p<0,001$), USAP'lı hastalarda 4 kat ($p<0,001$), akut MI'lı hastalarda 4,8 kat ($p<0,001$) ve post transplant KAH'da 3,5 kat ($p<0,001$) yüksek saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada Holvoet ve ark.(79) okside LDL'nin KAH tanımlamadaki etkinliğini araştırmak üzere tasarladıkları araştırmada anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 178 hasta ile klinik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan 126 hastayı değerlendirmiş. Tüm hastalarda "The Global Risk Assessment Score (GRAS)" denen ve yaş, total

ve düşük yoğunluklu kolesterol, kan basıncı, DM ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin olup olmamasına göre hesaplanan KAH riski hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla KAH'da okside LDL düzeyleri ($p<0,001$) ve GRAS skoru ($p<0,001$) daha yüksekti. Okside LDL'nin KAH tanısı için sensitivitesi %76 (GRAS skoru için %20), spesifitesi %90 olarak bulunmuştur.

Ehara ve ark. çalışmalarında (82) ELİSA yöntemiyle toplam 135 hastada (Akut MI; $n=45$, USAP; $n=45$, SAP; $n=45$) okside LDL düzeylerini 46 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmıştır. Akut MI hastalarında okside LDL değeri USAP grubuna ($p<0,0005$), SAP grubuna ($p<0,0001$) ve kontrol grubuna ($p<0,0001$) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada USAP ve stabil anjina pektorisli (SAP) hastalardan elde edilen 33 endarterektomi spesimeninde anstabil anjina pektorisli (USAP) grupta SAP'li gruba göre okside LDL pozitif makrofajların sayısı daha fazla saptandı.

Biz de çalışmamızda akut MI hastalarında kontrol grubuna göre okside LDL değerini yüksek bulduk (275 ± 23 ng/ml, $p<0,001$). Fakat hasta sayısının fazla olmaması ve hasta grubunun sadece akut MI hastalarından oluşması nedeniyle okside LDL düzeyini SAP ve USAP hastaları arasında karşılaştıramadık.

Wu ve ark. (83) Amerika Birleşik Devletlerinde yaptıkları çalışmada okside LDL'nin KAH'da bağımsız öngördürücü olup olmadığını araştırmıştır. Çalışmada okside LDL düzeyini ölçmek için ELİSA yöntemiyle 4E6 monoklonal antikolar kullanılmıştır. "Health Professionals Follow-up Study" (HPFS) çalışmasından 18,140 erkek ve Nurses' Health çalışmasından 35,826 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Takip süresince 266 erkek ve 235 kadında ölümcül olmayan MI ve ölümlü sonuçlanan koroner olaya rastlanmıştır. Her vaka kontrol grubu ile eşleşmiştir. Çok değişkenli analizlerde lipid parametreleri eklenmeden önce her iki cinste de okside LDL ve KAH ilişkili bulunmuştur. Fakat total kolesterol, TG ve HDL-K ilave edildiğinde prediktivitenin azaldığı görülmüştür. Sadece apoB'nin KAH için bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çalışmacılar 4E6 monoklonal antikoları ile bakılan okside LDL'nin KAH için öngördürücü olmadığı sonucuna varmıştır.

Biz çalışmamızda okside LDL'yi direkt olarak ölçen sandviç ELISA (Immun Diagnostik Marka/96 Test/Elisa kit) yöntemini kullandık ve akut MI hastalarında erken dönemde okside LDL'nin yükseldiğini ve tedavi ile düştüğünü saptadık.

Holvoet ve ark. (84) yüksek riskli hastalarda olay öncesi okside LDL düzeylerini araştırmak üzere yaptığı diğer bir çalışmada KAH tanısı olan (n=385), Framingham skoruna göre KAH açısından yüksek riskli (n=1183) ve Framingham skoruna göre KAH riski açısından düşük riskli (n=1535) hastalarda okside LDL düzeylerini karşılaştırmıştır. Okside LDL düşük riskli hastalarda 1.18 ± 0.61 mg/dL, KAH tanısı olmayan yüksek riskli grupta 1.50 ± 0.81 mg/dL ve KAH olan hastalarda ise 1.32 ± 0.83 mg/dL ($p < 0,001$). Bu sonuca dayanarak okside LDL'nin yüksek riskli hastalarda olay geçirmeden önce yüksek düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca okside LDL düzeyinin yüksek riskli guruba göre KAH tanısı olan grupta neden düşük olduğunu ise hastaların aldığı statin tedavisine bağlamıştır.

Biz çalışmamızda sadece akut MI'lı hastalarda okside LDL'yi araştırdık ve sağlıklı bireylere göre yüksek bulduk. Yukarıdaki çalışmada da görüldüğü gibi statin tedavisinin KAH tanısı olan hastalarda okside LDL düzeyini düşürmektedir. Biz ise akut MI hastalarında beta bloker tedavinin okside LDL üzerine etkisini araştırdık ve 1 aylık tedavinin okside LDL düzeyini anlamlı olarak düşürdüğünü saptadık.

Okside LDL üzerine etkili çeşitli faktörler araştırılmıştır. Birçok çalışmada obezite ve metabolik sendromun okside LDL'yi artırdığı, kilo kaybının da okside LDL'yi düşürdüğü gösterilmiştir (85, 86). Diyetle alınan E vitamini ve vitamin komplekslerinin okside LDL'yi düşürdüğü görülmüş (87, 88). Yine statin tedavisinin de okside LDL'yi azatlığı bazı çalışmalarda gösterilmiş (89, 90).

Beta blokerler KAH, HT ve KKY'de kullanılan ilaçlardan biridir. Diğer ilaçlarla birlikte mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Örneğin COMET çalışmasında (91) karvedilol ve metoprololun sistolik disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi azatlığı gösterilmiştir. Bu çalışmada karvedilol metoprolole göre mortalite açısından daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada

da gösterildiği gibi karvedilol metoprolole göre bazı farklı ve üstün özelliklere sahiptir. Antioksidan özellikleri bu farklılığın ve üstünlüğün nedenlerinden biri olabilir. Literatürde beta blokerlerin okside LDL ve PON1 üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir araştırmaya rastlamadık. O nedenle bu çalışmada ayrıca iki guruba ayırdığımız hastalara metoprolol ve karvedilol vererek beta bloker tedavinin okside LDL'ye etkilerini araştırdık. Amacımız antioksidan özellikleri olan yeni kuşak beta blokör karvedilol ile konvansiyonel beta bloker metoprololün okside LDL üzerine olan etkisini incelemektir. Sonuç olarak 1 aylık tedavinin sonunda her iki grupta da okside LDL seviyelerinde düşüş oldu. Metoprolol gurubunda 272 ± 26 ng/ml'den 264 ± 22 ng/ml'ye anlamlı ($p < 0,001$) düşüş saptanmıştır. Karvedilol gurubunda 278 ± 20 ng/ml'den 270 ± 21 ng/ml'ye anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0,008$). Fakat iki ilacı birbiriyle kıyasladığımızda yüzde değişimlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Okside LDL yüzde değişim metoprolol gurubunda $-0,3 \pm 0,02$, karvedilol gurubunda $-0,3 \pm 0,04$ saptanmıştır ($p = 0,34$).

Sonuç olarak iki ilaç da okside LDL'yi azaltıyor olabilirler fakat birbirine üstünlükleri saptanamamıştır.

Paraoksanaz 1'in KAH ile ilişkisi

PON1 çeşitli mekanizmalarla antiaterojenik etki gösterir. HDL ve LDL'yi oksidasyona karşı korur (92-94), okside olmuş LDL'deki oksitlenmiş lipidleri hidrolize eder (95). PON1'in genetik polimorfizminin KAH ile ilişkisi Wheeler ve ark. (96) tarafından incelenmiştir. Bu konuda yapılmış 43 çalışma bir araya getirilerek yapılan metaanaliz sonucunda PON1 polimorfizmi ile KAH ile ilişkili bulunmamıştır. Burada asıl önemli olan PON1'in aktivitesidir. KAH ve PON1 aktivitesi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. İlk olarak 1985'te McElveen ve ark. (97) PON1 aktivitesinin MI'lı hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayub ve ark. (98) da MI'lı hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdi. Bu çalışmada kan örnekleri ağrı başladıktan 2 saat içinde alındı ve PON1 aktivitesinin

olaydan önce düştüğünü gösterdiler. Macness ve ark. (99) KAG ile kanıtlanmış KAH tanısı olan 417 hastada PON1 aktivitesi, konsantrasyonu ve genetik dağılımını KAG ile KAH dışlanmış 282 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırdı. Sonuç olarak hasta gurubunun kontrol gurubuna kıyasla PON1 aktivitesi ve konsantrasyonu anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Genetik polimorfizm ve KAH arasında ise ilişki saptanamamıştır. PON1 konsantrasyonu hasta ve kontrol gurubunda sırasıyla 71,6 ya karşın 89,1 $\mu\text{g/mL}$, ($p<0,001$). Aktivite ise 122,8 karşın 214,6 $\text{nmol min}^{-1} \text{mL}^{-1}$, ($p<0,001$).

Biz de çalışmamızda benzer bulgulara ulaştık. Akut MI hastalarından oluşan hasta grubunda PON1 aktivitesi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında sırası ile $115\pm3 \text{ U/L}$, $220\pm32 \text{ U/L}$ ve $p<0,001$ saptanmıştır.

PON1 aktivitesi çeşitli durumlardan etkilenir. Diyetle alınan antioksidanlar PON1'i korurken LDL oksidasyonu sırasında aktivitesi baskılanır. Örneğin Aviram ve ark. (100) sağlıklı gönüllülerle yaptıkları çalışmada flavanoidlerden zengin olan nar suyunun, PON1 aktivitesini artırdığı görülmüş. Kleemola ve ark. (101) ise C ve E vitaminlerinden zengin sebze ağırlıklı diyetin PON1 aktivitesi üzerinde aynı etkiyi görememiş. Sigara, yüksek serum kolestolü, insülin rezistansı, aterojenik diyet, KRY gibi durumlarda PON1 aktivitesi azalır (102-104). Bazı çalışmalar statin ve fibratların PON1'in aktivitesini artırdığını görülürken (105-107), bazılarında bu etkiye rastlanmadı (108-110).

Biz çalışmamızda akut MI'lı hastaların tedavisinde kullanılan ilaç grubu olan beta blokerlerin PON1 aktivitesi üzerine olan etkisini araştırdık. Literatürde statinlerin, fibratların ve çeşitli antioksidan vitamin diyetlerinin etkileri ile ilgili çalışmalar varken KAH'da önemli bir tedavi hedefi olmaya aday olan PON1 aktivitesi üzerine beta blokörlerin etkisi ile ilgili geniş çaplı araştırmalara rastlamadık. O nedenle hasta gurubunu karvedilol ve metoprolol tedavisi vererek ikiye ayırdık ve 4 haftalık takibin sonunda tekrar PON1 aktivitesine baktık. Başlangıçta hastalar arasında PON1 aktivitesi gönüllülere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında sırası ile $115\pm13 \text{ U/L}$, $220\pm32 \text{ U/L}$, $p<0,001$. 4 haftalık tedavi

sonunda her iki grupta PON1 aktivitesinde anlamlı olan artış gözlenmiştir. Metoprolol gurubunda başlangıçta aktivite 112 ± 13 iken 4. haftanın sonunda 120 ± 11 U/L, $p<0,01$ ölçülmüştür. Karvedilol gurubunda başlangıçta aktivite 117 ± 15 iken 4. haftanın sonunda 132 ± 34 U/L, $p<0,002$ ölçülmüştür. İki ilaçta PON1'in etkinliği üzerine olumlu etki ediyor gibi görünmekle birlikte kendi aralarında kıyaslandıklarında birbirlerine üstünlükleri olmadıkları görülmüştür. 4 haftalık tedavi sonunda metoprolol ve karvedilolun PON1 üzerindeki yüzde değişimleri sırası ile $0,07\pm 0,09$ ve $0,12\pm 0,23$, $p<0,68$ olarak saptanmıştır. Antioksidan özellikleri nedeniyle karvedilolun PON1 aktivitesini arttırmada metoprolole göre daha üstün olması beklenebilir. Fakat bir aylık süre bunu göstermek için yeterli olmayabilir.

KAH dünya genelinde bu denli yaygın, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olmayı sürdürdüğü sürece tıp dünyasında popülaritesini korumaya devam edecektir. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen akut koroner sendromda hastane içi mortalite düşse de hastane dışında hala yüksektir ve en önemli sebebi ani kardiyak ölümdür. O nedenle hastalığı başlangıç aşamasında ya da en azından yüksek riskli hastaları önceden tanımak giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde bu amaçla invaziv görüntüleme yöntemleri, noninvaziv stres testleri ve çeşitli laboratuvar testleri ihtiyaca ve ulaşılabilirliğe göre tek başına veya birlikte kullanılmaktadır. Fakat artan maliyetler, hastaların çokluğu, invaziv testlerin komplikasyonları gibi nedenlerle araştırmalar düşük maliyetli, noninvaziv, spesifik ve sensitif belirteçler bulmaya yönelmiştir. Fakat ne yazık ki bu beklentileri karşılayan mükemmel test veya belirteç hâlihazırda bulunamamıştır.

Okside LDL aterosklerotik kalp hastalıklarının her aşamasında kullanılmaya aday bir belirteçtir. Oksidasyona yatkınlığı olan ve kan lipit düzeyi normal olan hastalarda oksidasyon ve ateroskleroz belirteci olarak okside LDL diğer risk faktörleri ile risk altındaki hastaları değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. AKS kan düzeyi artan okside LDL AKS'un tanısında diğer belirteçlerle birlikte kullanılabilir fakat bu konuda da araştırmalara ihtiyaç vardır. AKS sonrası kan düzeyi AKS'un şiddetine paralel olarak yükselir. AKS sonrası okside LDL düzeyi ile mortalite ve morbidite arasında

ilişki olabilir. O nedenle okside LDL tedavide önemli bir hedef olabilir. Beta blokerler ama özellikle antioksidan etkileri nedeniyle karvedilol okside LDL'yi düşürmekte etkili olabilir. Fakat tüm bunlar için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anti oksidan bir enzim olan PON1 de KAH'da riskli hastaların saptanmasında, stabil KAH'da, akut koroner sendromun tanısında ve akut koroner sendrom sonrası prognoz taininde kullanım alanı olabilecek yeni bir belirteçtir. Fakat kullanıma girmesi için bu konularda çok sayıda geniş kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 2nd World Health Report 1999. Making a difference. Geneva: World Health Organisation; 1999.
2. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. 11-25.
3. Weissberg PL, Rudd JHF. Atherosclerotic Biology and Epidemiology of Disease In: Topol EJ (ed). Textbook of cardiovascular medicine. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. 1-14.
4. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). Braunwald's Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004. 921-37.
5. Rose R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801
6. Faxon, DP, Fuster, V, Libby, P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation 2004; 109:2617-25.
7. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993; 269:3015-23.
8. Young I.S, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. Biochemical Society Transactions. 2001;29;358–362
9. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 353:46-57.
10. Tsimikas S, Lau HK, Han KR et al. Percutaneous Coronary Intervention Results in Acute Increases in Oxidized Phospholipids and Lipoprotein(a) Short-Term and Long-Term Immunologic Responses to Oxidized Low-Density Lipoprotein Circulation. 2004;109:3164-70.
11. Braun S, Ndrepepa G, von Beckerath N, et al. Lack of association between circulating levels of plasma oxidized lowdensity lipoproteins and clinical outcome after coronary stenting. Am Heart J 2005; 150:550-556.
12. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP (eds). Cardiology. St. Louis: Mosby; 2001. 1.1-1.12.
13. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology, 9th edition. Stamford, Connecticut. Appleton & Lange;1998. 202-217.
14. Rauch U, Osende JI, Fuster V, et al. Trombus formation on atherosclerotic plaques: Pathogenesis and clinical consequences. Ann Intern Med 2001; 134:224-38.
15. Ruberg LF, Leopold JA, Loscalzo J. Atherotrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. Prog Cardiovasc Dis 2002;44:381-94.
16. Loscalzo J. Oxidant stress: a key determinant of atherotrombosis. Biochem Soc Trans 2003;31:1059-61.

17. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;93:657-71.
18. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20-8.
19. Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis-focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis* 1999;143:1-6
20. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1512-31.
21. Jamrozic K. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford. John P. DiMarco, editors. *Cardiology*. St. Louis: Mosby: 2001. 1,2.1-2.14.
22. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PA. Adrenergic Antagonists. In: Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 73-9.
23. Rössig L, Haender J, Mallat Z at al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *JACC* 2000; 36:2081-9.
24. Ruffolo RR Jr, Jr., Feuerstein GZ. Pharmacology of carvedilol rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. ***Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:247-56.**
25. Wahle K, Heys S. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Current options of Lipidology* 2008;19:435-437.
26. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998;141:1-15.
27. Abuja PM, Esterbauer H. Simulation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 1995;8:753-63.
28. Mc Gill HC: The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988; 34-8 (B): B33-B39.
29. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002;11:1211-7.
30. Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002;11:1218-1226.
31. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:5134-8.
32. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2995-98.
33. McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest* 1993;92: 1004-8.

34. Stiko-Rahm A, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J et al. J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1099-109.
35. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, et al. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*1992;70:1191-7.
36. Liao JK, Shin W S, Lee WY, et al. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*1995; 270:319-24.
37. Kockx MM. Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*1998;18:1519-22.
38. Deigner HP, Claus R, Bonaterra GA, et al. Ceramide induces aSMase expression: implications for okside LDL-induced apoptosis. *FASEB J* 2001;15:807-14.
39. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 320-8.
40. Thorin E, Hamilton CA, Dominiczak MH et al. Chronic exposure of cultured bovine endothelial cells to oxidized LDL abolishes prostacyclin release. *Arterioscler Thromb*1999;14:453-9.
41. Penn MS, Cui MZ, Winokur AL, et al. Smooth muscle cell surface tissue factor pathway activation by oxidized low-density lipoprotein requires cellular lipid peroxidation. *Blood* 2000;96:3056-63.
42. Ishii H, Kizaki K, Horie S, et al. Oxidized low density lipoprotein reduces thrombomodulin transcription in cultured human endothelial cells through degradation of the lipoprotein in lysosomes. *J Biol Chem* 1996;271:8458-65.
43. Wilson BD, Pitas RE, Rodgers GM. Regulation of endothelial cell protein Cactivation by native and oxidized low density lipoprotein. *Semin Thromb Hemost*1992;18:11-7.
44. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, et al. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91:668-76.
45. Thomas MJ, Thornburg T, Manning J, et al. Fatty acid composition of low-density lipoprotein influences its susceptibility to autoxidation. *Biochemistry* 1994;33:1828-34.
46. De Graaf J, Hak Lemmers HL, Hectors MP, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298-306.
47. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B [see comments]. *Am J Med* 1993;94:350-6.
48. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073-84.
49. Navab M, Hama S, Reddy S et al. Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:363-72.

50. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998;3: 329-36.
51. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidativestress and diseases. *J Mol Med* 2003; 81:766-79.
52. Aldridge WN. Serum esterases. II. an enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenylphosphate (EGOO) and its identity with A-esterase of mammalian sera. *Bichem J* 1953; 53: 117-124.
53. Ishiyama J, Taguchi R, Yamamoto A, Murakami K. Palmitic acid enhances lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1) expression and promotes uptake of oxidized LDL in macrophage cells. *Atherosclerosis* 2010;209:118-124.
54. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La DuB. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
55. Lourdes R, Bharti M, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of plateletactivating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001; 354:1-7.
56. Draganov D, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:78-88.
57. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2214-25.
58. La Du B.N. Human serum paraoxonase/arylesterase. In: Kalow W (ed). *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York: Pergamon Press; 1992. 51-91.
59. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM et al. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
60. Ombres D, Pannitteri G, Montali A et al. The Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1611-6.
61. Garin MCB, James RW, Dussoix P et al. 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. *J Clin Invest* 1997;99:62-6.
62. Hennekens C, Buring J, Manson J et al. Lack of effect of longterm supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-59.
63. Catapano A, Maggi F, Tragni E. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:355-63.
64. Jialal I, Vega G, Grundy S. Physiological levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of LDL. *Atherosclerosis* 1990;82:185-91.

65. Aviram M, Hardak E, Vaya J et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-7.
66. Van Lenten BJ, Hama SY, Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96:2758–67.
67. Barter P. Effects of Inflammation on High-Density Lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1062-1063
68. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–61.
69. Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
70. Th Jaouad L, Milochevitch C, Khalil A. PON1 Paraoxonase Activity is Reduced During HDL Oxidation and is an Indicator of HDL Antioxidant Capacity. *Free Radical Research*.2003;37:77-83.
71. Nguyen SD, Sok DE. Beneficial effect of oleoylated lipids on paraoxonase1: protection against oxidative inactivation and stabilization. *Biochem. J.* 2003;375:275–285.
72. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE et al. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119:598-620
73. Devasagayam TP, Tilac JC, Bloor KK Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004;52: 794-804.
74. Serdar Z, Serdar A, Altın A et al. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol* 2007; 62:373-80.
75. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986;256:2835–8.
76. Mackness MI, Arrol S, Abbott, C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129–35.
77. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882–91.
78. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and Malondialdehyde-Modified LDL in Patients With Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 1998;98:1487-1494.
79. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating Oxidized LDL Is a Useful Marker for Identifying Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844-8.

80. Aaçhan B, Yılmaz H, Öztürk O ve ark. Aterosklerozda Apolipoprotein E, Okside LDL ve Lipid Profili İlişkisinin Araştırılması. F.Ü. Sağlık Bil Dergisi 2005;19:193-7.
81. Toshima S, Hasegawa A, Kyrabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2243-7.
82. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
83. Wu T, Walter CW, Rifai N, et al. Is Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein, Measured With the Widely Used Antibody 4E6, an Independent Predictor of Coronary Heart Disease Among U.S. Men and Women? *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 973-9.
84. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the health, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1444-8.
85. Knopp RH, Paramsothy P. Oxidized LDL and abdominal obesity: a key to understanding the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1-2.
86. Linna MS, Borg P, Kukkonen-Harjula K, et al. Successful weight maintenance preserves lower levels of oxidized LDL achieved by weight reduction in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:245-53.
87. Castilla P, Davalos A, Teruel JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1053-61.
88. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated Type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin Ther* 2005;27:1764-73.
89. Choi SH, Chae A, Miller E, et al. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:24-32.
90. Ky B, Burke A, Tsimikas S, et al. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1653-62.
91. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
92. Davies, HG, Richter RJ, Keifer M, et al. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin, *Nat. Genet.* 1996;14:334-6.
93. La Du BN. Structural and functional diversity of paraoxonases, *Nat Med* 1996;2:1186-7.

94. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase, *J Clin Invest* 1998;101:1581-90.
95. Watson, AD, Berlinger JA, Hama SY et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882-91.
96. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363:689–95.
97. McElveen J, Mackness MI, Colley CM et al. Distribution of paraoxon hydrolysing activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986;32:671–3.
98. Ayub A, Mackness MI, Arrol S et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:330–335.
99. Mackness B, Davies GK, Turkie W et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1451–7.
100. Aviram, M, Rosenblat M, Billecke Si et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999;26:892-904.
101. Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, et al. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002; 160:425-32.
102. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-9.
103. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's thiols. *Biophys Res Commun* 1997;236:289–93.
104. Mirdamadi HZ, Sztanek F, Derdak Z et al. The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *Br J Clin Pharmacol.*2008;66:366–374.
105. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolaemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2113-9.
106. Paragh G, Balogh Z, Seres I, et al. Effect of gemfibrozil on HDL-associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 2000;19:277-82.
107. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998; 138:217-25.
108. Balogh Z, Fülöp P, Seres I, et al. Effect of simvastatin on serum paraoxonase activity. *Clin Drug Invest* 2001;21:505-10.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

ATP III: Adult Treatment Panel III

AKS: Akut koroner sendrom

DM: Diabetes mellitus

ET-1: endotelin-1

GRAS: The Global Risk Assessment Score

HT: Hipertansiyon

HL: Hiperlipidemi

HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein

KAH: koroner arter hastalığı

KDH: kalp ve damar hastalıkları

KKH: koroner kalp hastalığı

KVH: kardiyovaskuler hastalık

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MCP-1: monocyte chemotactic protein 1

MDA: malondialdehit

MI: Miyokard enfarktüsü

NO: Nitrik oksit

NSTEMI: ST segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü

okside LDL: okside LDL

PON1: paraoxonase-1

PAF-AH: Platelet Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz

SAP: stabil anjina pektoris

SRA: Scavenger reseptör A

STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü

U/L: ünite/litre

USAP: Anstabil anjina pektoris

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca benden sevgi ve her türlü desteği esirgemeyen aileme; sevgi ve desteği ile hep yanımda olan eğime; bu tez çalışmasının hazırlanmasında destek ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam; Sayın Doç.Dr. İbrahim Baran'a ve uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeklerini esirgemeyen hocalarım; başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali Aydınlar olmak üzere Sayın Prof.Dr. Ethem Kumbay, Sayın Prof.Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Sayın Prof.Dr. Osman Akın Serdar, Sayın Prof.Dr. Sümeyye Güllülü'ye ve Sayın Prof.Dr. Dilek Yeşilbursa; şeflerim Yrd.Doç.Dr. Bülent Özdemir ve Yrd.Doç.Dr. Aysel Aydın Kaderli, Yrd.Doç.Dr. Tunay şentürk'e; bizlerle her çeşit tecrübelerini seve seve paylaşan abi ve arkadaşlarımız Dr. Murat Fazlıoğlu, Dr. Ufuk Eryılmaz, Dr. Çağdaş Akgüllü ve Dr. Hakan Uara; birçok zorluğu beraber aştığımız değerli arkadaşım Dr. Sinan Aslan'a; adını zikredemediğim ama çok değerli olan diğer asistan arkadaşlarıma; tez çalışmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilimdalından hocam Sayın Doç. Dr. Emre Sarandöle, asistan arkadaşlar Dr. Meral Demirci ve Dr. Emine Kırhan; eğitimim süresince birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

16 Nisan 1979 tarihinde Bulgaristan'da doğdum. İlkokul eğitimimi beşinci sınıfın başına kadar Bulgaristan'da yaptım. 16 Ekim 1989 tarihinde ailemle Türkiye'ye göç ettim. İlkokul öğrenimimi beşinci sınıftan itibaren Edirne Mustafa Necati İlkokulu'nda, Ortaokul öğrenimimi Edirne I. Murat Lisesi ortaokul bölümünde tamamladım. Lise öğrenimimi Edirne I. Murat Lisesi'nde tamamladım ve 1996 yılında ikincilikle mezun oldum. 1996 yılında Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitime başladım. Tıp fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. Nisan 2004 Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'nü kazandım. Temmuz 2004'te uzmanlık eğitimime başladım ve halen aynı bölümde eğitimime devam etmekteyim.